

**Baricitinib (OLUMIANT™)**

Ditta	Ditta: Eli Lilly
Forma farmaceutica	compresse
Composizione qualitativa e quantitativa	OLUMIANT® 28 cpr rivestite 2 mg OLUMIANT® 28 cpr rivestite 4 mg OLUMIANT® 84 cpr rivestite 2 mg OLUMIANT® 84 cpr rivestite 4 mg
Indicazioni terapeutiche	Olumiant® è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata, o che sono intolleranti, ad uno o più farmaci anti-reumatici modificanti la malattia. Olumiant® può essere somministrato in monoterapia o in associazione con metotrexato.
Posologia	La dose raccomandata di Olumiant® è 4 mg una volta al giorno. Una dose di 2 mg una volta al giorno è appropriata per i pazienti di età ≥ 75 anni e può essere appropriata per i pazienti con una storia di infezioni croniche o ricorrenti. Una dose di 2 mg una volta al giorno può essere presa in considerazione anche per i pazienti che hanno raggiunto un controllo persistente dell'attività della malattia con la dose raccomandata e sono candidabili ad una riduzione progressiva della dose.
Prezzo al pubblico (IVA inclusa)	OLUMIANT® 28 cpr rivestite 2 mg: €1.146,96 (€1.035,13 se inclusa riduzione di legge -5%,-5%). OLUMIANT® 28 cpr rivestite 4 mg: €1.146,96 (€1.035,13 se inclusa riduzione di legge -5%,-5%). OLUMIANT® 84 cpr rivestite 2 mg: €3.440,89 (€3.105,41 se inclusa riduzione di legge -5%,-5%). OLUMIANT® 84 cpr rivestite 4 mg: €3.440,89 (€3.105,41 se inclusa riduzione di legge -5%,-5%). Fonte: GU n.282 del 2/12/2017.
Prezzo ex-factory (IVA	OLUMIANT® 28 cpr rivestite 2 mg: € 694,96 (€ 627,20 se inclusa riduzione di legge -



esclusa)	<p>5%,-5%).</p> <p>OLUMIANT® 28 cpr rivestite 4 mg: € 694,96 (€ 627,20 se inclusa riduzione di legge -5%,-5%).</p> <p>OLUMIANT® 84 cpr rivestite 2 mg: € 2.084,88 (€1.881,61 se inclusa riduzione di legge -5%,-5%).</p> <p>OLUMIANT® 84 cpr rivestite 4 mg: € 2.084,88 (€1.881,61 se inclusa riduzione di legge -5%,-5%).</p> <p>Fonte: GU n.282 del 2/12/2017.</p>
Regime di rimborsabilità	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri specialistici individuati dalle regioni o su prescrizione di reumatologo, internista. Classe di rimborsabilità "H".
Spesa per paziente trattato (vs posologia/durata)	Circa €8.150 per anno (per un totale di 13 confezioni); la possibilità di usare il dosaggio da 2 mg (anziché da 4 mg) non determina alcun risparmio dato che il prezzo delle due formulazioni è uguale (flat price).
Uso potenziale in regione Toscana e relativo impatto sul budget.	<p>A livello mondiale l'artrite reumatoide (AR) ha un'incidenza dello 0,5%-1% (Smolen et al. 2016), in aumento a causa dell'invecchiamento della popolazione. In Italia lo studio di Rossini et al. (2014) indica una prevalenza dell'AR dello 0,48% (95% CI 0,38-0,44), una prevalenza di AR attiva dello 0,32% e di AR in remissione dell'0,09%.</p> <p>Considerando una prevalenza dello 0,5%, gli italiani sopra i 18 anni (circa 51milioni) diagnosticati con AR sono stimabili in circa 255.000. Di questi, il 68,9% (circa 176.000 persone) soffre della forma moderata-grave (Salaffi et al. 2009); la corrispondente stima per la Toscana è di circa 10mila pazienti.</p> <p>Per stimare il numero di pazienti potenzialmente trattabili con Olumiant® in Toscana (come da scheda tecnica) abbiamo estratto le DDD degli anti-TNF-alfa consumate in Toscana nel 2017 (N° di DDD=1.973.184) ed abbiamo arbitrariamente presupposto che la metà di queste DDD siano state impiegate per l'AR (quindi: circa 1 milione di DDD) e che la durata media di terapia in questi pazienti sia stata di 120 giorni. Ciò dà luogo ad una stima di circa 8mila pazienti con AR per anno trattati con anti-TNFalfa.</p> <p>Per quanto riguarda l'impatto sul budget regionale, 4 settimane di terapia con etanercept biosimilare costano €627,00 mentre le medesime 4 settimane con Olumiant® costano più o meno lo stesso importo (€629,00; dati ex factory, IVA esclusa). Scegliendo invece Humira come comparator (volume 2017 = circa 24mila confezioni), il costo terapia per 4 settimane di quest'ultimo si traduce in €848,32 (al</p>



	<p>netto degli sconti di legge comprendenti -5%,-5%, e sconto ulteriore per il SSN sul prezzo autorizzato). Il minor costo di Olumiant® potrebbe generare un potenziale risparmio pari a 527 mila €/anno nell'ipotesi di una sostituzione del 10% dei consumi del farmaco (adalimumab) usato come comparator nello studio registrativo (Taylor et al. 2017) e di 1,5 milioni di €/anno ipotizzando una sostituzione del 30%. Occorre ribadire che queste stime sono effettuate nei confronti di adalimumab originator con la consapevolezza che a metà aprile 2018 anche in Italia scadrà il brevetto sebbene al momento non sia nota la tempistica della disponibilità sul mercato del né il relativo prezzo.</p> <p>In definitiva, poiché Olumiant® non si aggiunge alle terapie biologiche già disponibili, ma va a sostituirle, ciò determina un impatto sul budget limitato se confrontato con farmaci biologici biosimilari oppure estremamente vantaggioso se il confronto viene fatto con farmaci biologici originator. Più critico appare invece il confronto del profilo degli effetti avversi tra Olumiant® ed i comparator biologici (vedasi più avanti).</p>
Comparator	DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs) biologici.



Tabella 1. Caratteristiche degli studi registrativi che hanno valutato baricitinib.

Indicazione (popolazione target)	Schema di trattamento			End-point	Outcomes	Autore (anno)
	MTX	OLU	OLU			
Pazienti con AR che non hanno ricevuto né i DMARDs convenzionali né i DMARDs biologici	N=210	OLU 4mg N=159	OLU 4mg +MTX N=215	ACR20 a 12 settimane	OLU vs MTX RR=79% vs 59% (p<0.001) OLU+MTX vs MTX RR=77% vs 59% (p<0.001)	Fleischmann 2017 (RA-BEGIN trial)
				ACR20 a 24 settimane	OLU vs MTX RR=77% vs 62% (p≤ 0.01) OLU+MTX vs MTX RR=78% vs 62% (p≤ 0.01)	
Pazienti con AR precedentemente trattati con MTX	N=488	OLU 4mg N=487	ADA 40mg bisettimale N=330	ACR20 a 12 settimane	OLU vs PLA RR=70% vs 40% (p<0.001) OLU vs ADA RR=70% vs 61% (p<0.001)	Taylor 2017 (RA-BEAM trial)
				ACR20 a 24 settimane	OLU vs PLA RR=74% vs 37% (p<0.001) OLU vs ADA RR=74% vs 66% (p<0.001)	
Pazienti con AR naive ai DMARD biologici e con risposta inadeguata o intolleranti a 1 o più DMARDs di sintesi	PLA	OLU 2mg	OLU 4mg	ACR20 a 12 settimane	OLU 4mg vs PLA RR=62% vs 39% (p<0.001)	Dougadas 2017 (RA-BUILD trial)



	N=228	N=229	N=227		<p>OLU 2mg vs PLA RR=66% vs 39% (p<0.001)</p>	
				ACR20 a 24 settimane	<p>RR=65% vs 42%, P<0.001</p> <p>RR=61% vs 42% (p<0.001)</p>	
Pazienti con una risposta inadeguata o effetti collaterali gravi associati a 1 o più anti-TNF, altri DMARDs biologici o entrambi.	PLA	OLU 2mg	OLU 4mg	ACR20 a 12 settimane	<p>OLU 4mg vs PLA RR=55% vs 27% (p<0.001)</p> <p>OLU 2mg vs PLA RR=49% vs 27%, P<0.001</p>	Genovese 2016 (RA-BEACON)
	N=176	N=174	N=177	ACR20 a 24 settimane	<p>OLU 4mg vs PLA RR=46% vs 27% (p<0.001)</p> <p>OLU 2mg vs PLA RR=45% vs 27% (p<0.001)</p>	

Abbreviazioni: AR=artrite reumatoide; DMARDs=disease-modifying antirheumatic drugs; ADA= adalimumab; MTX= metotressato; OLU= Olumiant®; PLA= placebo; RR= response rate.

Sintesi dei dati di efficacia clinica

Efficacia

Baricitinib è stato valutato in quattro studi randomizzati (Fleischmann et al. 2017 RA-BEGIN trial, Taylor et al. 2017 RA-BEAM trial, Dougadas et al. 2017 RA-BUILD trial e Genovese et al. 2016 RA-BEACON trial) i cui risultati sono illustrati nella Tabella 1.

I risultati dello studio RA-BEGIN di fase III in pazienti naive ai DMARDs sintetici hanno dimostrato la superiorità di baricitinib verso il metotressato rispetto all'end-point dell'ACR20 a 24 settimane. Tuttavia, per quanto riguarda la prevenzione del danno delle articolazioni, la superiorità è stata trovata solo per la combinazione baricitinib+metotressato rispetto al metotressato da solo e di conseguenza il farmaco è indicato in combinazione con metotressato.



Lo studio RA-BEAM di fase III ha dimostrato la superiorità di baricitinib nel confronto con adalimumab utilizzando tuttavia come end-point primario l'ACR20 a 12 settimane di trattamento. La remissione o la riduzione sostenuta dell'attività di malattia (LDA) determinata da baricitinib è risultata di poco superiore [differenza: 7.5% (0.55-14.4)] a quella ottenuta con adalimumab alla settimana 52.

Gli studi di Dougados et al. (2017) e di Genovese et al. (2016) sono stati disegnati su una durata di 24 settimane e comprendevano una randomizzazione a tre bracci (baricitinib 4mg, baricitinib 2 mg e placebo). Il primo dei due studi è stato condotto in pazienti che non avevano risposto al trattamento con DMARDs convenzionali, mentre il secondo ha arruolato pazienti nei quali era fallita la terapia con i DMARDs biologici. In ambedue gli studi, baricitinib è risultato superiore al placebo.

Come AIFA ha indicato nel documento di valutazione dell'innovatività di baricitinib (AIFA 2017), *"l'ACR20 è [...] considerato un endpoint di limitata rilevanza clinica rispetto a endpoint più stringenti che correlano con la prevenzione del danno strutturale alle articolazioni e con il deterioramento della funzione fisica, come la remissione o la riduzione sostenuta dell'attività di malattia (LDA) (calcolati attraverso gli indici compositi DAS28 e SDAI/CDAI). Questi ultimi sono stati proposti infatti come primary endpoint nell'ultima bozza delle Linee guida EMA per il trattamento dell'artrite reumatoide"*.

Sicurezza

Come emerge dagli studi registrativi (RA-BEGIN, RA-BEAM, RA-BUILD e RA-BECON trial), baricitinib mostra un complesso profilo di sicurezza che include un aumento della frequenza di infezioni per la maggior parte di gravità da lieve a moderata. Tra le più frequenti quelle del tratto respiratorio superiore (dimostratesi "molto comuni") e quelle da Herpes Zoster, dimostrate "comuni" nei pazienti di età >65 anni precedentemente trattati con DMARD biologici o convenzionali (EPAR-EMA, 2017) oltre a quelle da Herpes simplex, gastroenterite e infezioni del tratto urinario. Tra gli eventi avversi non comuni si sono verificati anche la neutropenia, l'ipertrigliceridemia e l'innalzamento degli enzimi epatici.

E' stato inoltre riportato un alterato profilo lipidico anche se l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori non è apparsa aumentata con l'esposizione a baricitinib (Taylor 2017). Infatti, sebbene si ipotizzi che nell'AR l'infiammazione cronica sia il fattore maggiormente coinvolto nel rischio



<p>cardiovascolare, il trattamento con baricitinib è stato associato ad aumenti dose dipendenti dei parametri lipidici compresi colesterolo totale, trigliceridi colesterolo LDL e HDL.</p> <p>Dopo l'esposizione prolungata a baricitinib sono stati riportati casi di linfoma, carcinomi della mammella e del tratto gastrointestinale, ma il rischio di un aumento della frequenza di tumori non è attualmente valutabile perché gli intervalli di confidenza delle stime puntuali sono molto ampi (cfr. EPAR-EMA, 2017).</p> <p>Come evidenziato dagli studi di Dougadas et al. (2017) e Genovese et al. (2016), il dosaggio da 4mg determina un'aumentata incidenza di eventi avversi non gravi rispetto al dosaggio da 2mg.</p> <p>Dopo 52 settimane, baricitinib 4mg ha registrato una percentuale maggiore di drop-out (7,4%) rispetto ad adalimumab (3,9%) (Taylor et al. 2017).</p> <p>Per l'inquadramento completo della safety di baricitinib è necessario come per tutti i nuovi farmaci attendere i risultati degli studi post-marketing.</p>

CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, STIMA SPESA ANNUA E COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (se applicabile)

NOME PRODOTTO (ditta)	PRINCIPIO ATTIVO	PEZZI PER CONFEZIONE	PREZZO AL PUBBLICO PER CONFEZIONE (€)	PREZZO EX-FACTORY PER CONFEZIONE (€)	STIMA DI CONSUMO ANNUALE (pazienti)	STIMA DI SPESA ANNUALE (€)	COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (€ per anno)
Olumiant® 4mg (Eli Lilly)	baricitinib	28	1.035,13 se incluso sconto -5% -5%	627,20 se incluso sconto -5% -5%	*	*	7.548

*vedi sezione "Uso potenziale in regione Toscana".

PRODOTTI ANALOGHI GIA' DISPONIBILI NELLE AZIENDE DELLA REGIONE TOSCANA, SPESA ANNUA E COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (se applicabile)

Vedi sezione "Uso potenziale in regione Toscana" limitatamente all'adalimumab e all'etanercept.



Rapporto costo-efficacia	<p>Nella letteratura scientifica internazionale non sono state ad oggi pubblicate analisi di costo-efficacia che hanno valutato baricitinib; la ricerca PubMed condotta il 28 Febbraio 2018 con le parole chiave “(cost [titl] OR economic [titl]) AND (JAK OR baricitinib)” non ha difatti selezionato alcuna analisi.</p> <p>Dal Technology Appraisal del NICE (NICE Appraisal Guidance TA466) emerge che il baracitinib ha un rapporto di costo-efficacia (espresso in termini di costo per QALY guadagnato) che varia a seconda della gravità della malattia e del trattamento di riferimento considerato. In particolare, il rapporto di costo-efficacia è:</p> <ul style="list-style-type: none">- favorevole (con valore inferiore alla soglia di 30.000 sterline per QALY guadagnato) nell’AR grave che non ha risposto ai DMARDs convenzionali e nell’AR grave che non ha risposto ai DMARDs biologici quando il rituximab non rappresenta un’opzione terapeutica praticabile;- sfavorevole (con valore superiore alla soglia di 30.000 sterline per QALY guadagnato) nell’AR moderata che non ha risposto ai DMARDs convenzionali e nell’AR grave che ha non risposto ai DMARDs biologici quando il rituximab rappresenta un’opzione terapeutica praticabile. <p>Il NICE ha calcolato i valori del rapporto di costo-efficacia usando il prezzo negoziato con il Ministero della Salute inglese, prezzo che non è stato tuttavia riportato nel Technology Appraisal in quanto confidenziale.</p>
Sperimentazioni in corso in regione Toscana	-
Commenti dell’estensore della scheda	<p>Baricitinib ha un nuovo meccanismo d’azione che lo distingue dagli altri DMARDs sintetici e biologici anche se la sua non inferiorità/superiorità è stata dimostrata solo verso adalimumab che comunque rappresenta lo standard of care per l’artrite reumatoide (lo studio RA-BEGIN è un trial comprendente una analisi pianificata per dimostrare la non inferiorità seguita da una analisi post-hoc che dimostra la superiorità di Olumiant® verso Humira®).</p> <p>Baricitinib insieme a tofacitinib (non ancora negoziato in Italia) rappresenta l’unica opzione terapeutica per via orale approvata nei pazienti che non rispondono ai DMARDs convenzionali e biologici.</p> <p>Tuttavia è doveroso sottolineare, per baricitinib, che la remissione o la riduzione sostenuta della attività di malattia (LDA) è stata utilizzata come endpoint secondario nei 4 studi riportati. Inoltre da sottolineare anche la durata breve dei relativi follow-up unita al profilo di sicurezza complesso e solo in parte definito per</p>



	<p>quanto riguarda il rischio di infezioni ed il rischio cardiovascolare.</p> <p>AIFA non ha riconosciuto l'innovatività a baricitinib in considerazione del bisogno terapeutico valutato come modesto e dello scarso valore terapeutico aggiunto (AIFA 2017).</p> <p>Non sono ancora disponibili analisi di costo-efficacia. Il NICE tuttavia ha stimato che baricitinib abbia un costo per QALY guadagnato favorevole nell'AR grave e, al contrario, sfavorevole nell'AR moderata (NICE Appraisal Guidance TA466).</p> <p>Raccomandazione. Baricitinib tuttora necessita di dati di real-world che ne definiscano in maggior dettaglio il profilo di sicurezza, oltre che quello dell'efficacia; i farmaci biologici utilizzabili post-MTX sono sicuramente meglio conosciuti rispetto a baricitinib.</p> <p>L'attuale "place in therapy" di baricitinib deve essere definito con i clinici insieme a una modalità tempestiva di raccolta dei dati locali di <i>real world</i>. In questa fase può giocare un ruolo importante la rete di farmacovigilanza regionale se opportunamente coinvolta.</p>
Data di redazione della scheda	14 Marzo 2018
Estensore della scheda	
Data di aggiornamento	25 Giugno 2018

BIBLIOGRAFIA

- AIFA. Olumiant® – Valutazione dell'innovatività, Giugno 2017. Indirizzo web: <http://www.aifa.gov.it/content/elenco-aggiornato-farmaci-innovativi-0>
- Dougados M, van der Heijde D, Chen YC et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. Ann Rheum Dis. 2017 Jan;76 (1):88-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210094. Epub 2016 Sep 29.
- EPAR-EMA (2017). Olumiant®, Assessment report. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004085/WC500223725.pdf. Ultimo accesso: 5 Marzo 2018.
- Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. Arthritis Rheumatol. 2017 Mar;69(3):506-517. doi: 10.1002/art.39953.
- Genovese MC, Kremer J, Zamani O et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med. 2016a Mar 31;374(13):1243-52. doi: 10.1056/NEJMoa1507247.
- NICE Appraisal Guidance TA466. Baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis. Published 9 August 2017. Indirizzo web: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta466>. Ultimo accesso: 5 Marzo 2018.
- Rossini M, Rossi E, Bernardi D et al. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in Italy. Rheumatol Int. 2014 May;34(5):659-64. doi: 10.1007/s00296-014-2974-6. Epub 2014 Mar 9. PubMed PMID: 24610538.



- Salaffi F, Cimmino MA, Leardini G. Disease activity assessment of rheumatoid arthritis in daily practice: validity, internal consistency, reliability and congruency of the Disease Activity Score including 28 joints (DAS28) compared with the Clinical Disease Activity Index (CDAI). *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Jul-Aug;27(4):552-9.
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB et al. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016 Oct 22;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
- Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2017 Feb 16;376(7):652-662. doi: 10.1056/NEJMoa1608345.