



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Przegląd doniesień naukowych dla terapii skojarzonej
baricytynib + remdesiwir w leczeniu COVID-19**

Opracowanie analityczne AOTMiT

Wersja 1.0

Data ukończenia 23.04.2021 r.

KLUCZOWE INFORMACJE

- Do przeglądu włączono jedno podwójnie zaślepienie badanie z randomizacją – ACTT-2 (Kalil 2021), przedstawiające wyniki dla skuteczności i bezpieczeństwa stosowania baricytynibu w skojarzeniu z remdesiwirem w populacji pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią COVID-19, leczonych w warunkach szpitalnych – porównanie względem placebo + remdesiwir.
- Wyniki badania ACTT-2 nie wykazały wpływu terapii na śmiertelność, sugerują jednak, że baricytynib w skojarzeniu z remdesiwirem może wpłynąć na skrócenie czasu do wyzdrowienia¹ (mediana: 7 vs 8 dni) w populacji ogólnej badania oraz w subpopulacji pacjentów otrzymujących wysokoprzepływową tlenoterapię lub poddanych wentylacji nieinwazyjnej, w której czas do wyzdrowienia był krótszy o 8 dni (mediana: 10 vs 18 dni).
- Mając na względzie liczbę zidentyfikowanych doniesień naukowych, nie jest możliwe jednoznaczne wnioskowanie o skuteczności terapii skojarzonej baricytynib + remdesiwir w leczeniu pacjentów z COVID-19, przynajmniej do czasu opublikowania wyników kolejnych prób klinicznych z randomizacją.

¹ Wyzdrowienie (ang. *recovery*) definiowane jako brak konieczności dalszej hospitalizacji lub hospitalizacja niewymagająca dodatkowej tlenoterapii i stałej opieki medycznej

1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa baricytynibu (BAR) w skojarzeniu z remdesiwirem (RDV) u pacjentów z COVID-19 (ocena w zakresie ryzyka zgonu oraz innych punktów końcowych, analizowanych w badaniach pierwotnych zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, wraz z oceną istotności wyniku oraz poziomu wiarygodności dowodów naukowych).

2. METODYKA

Przeprowadzono przegląd systematyczny baz informacji medycznej – PubMed, EMBASE (data ostatniego wyszukiwania 21.04.2021 r.). W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd bazy publikacji typu *pre-print* – www.medrxiv.org. W analizie wykorzystano również zasoby bazy COVID-19 (www.covid19.aotm.gov.pl). W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu (Tabela 6).

Szczegółowe kryteria włączenia badań do przeglądu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu dla baricytynibu z remdesiwirem

	Kryteria włączenia
Populacja	Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów)
Interwencja	Baricytynib + remdesiwir
Komparator	Inne postępowanie terapeutyczne / zachowawcze / opieka standardowa
Punkt końcowy	Nie zdefiniowano – wszystkie zdefiniowane w protokołach punkty końcowe dla oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa
Rodzaj badań	<ul style="list-style-type: none">• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną;• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (prospektywne, retrospektywne) w przypadku braku dowodów o wyższym poziomie wiarygodności

We współpracy z Komitetem Sterującym, nadzorującym prace nad Zaleceniami w COVID-19, zaproponowano poziomy doniesień naukowych w celu określenia stopnia wiarygodności uzyskanych wyników (Tabela 3). Zastosowano również gradację wyniku badania klinicznego przy uwzględnieniu rodzaju analizowanego punktu końcowego (klinicznie istotny/zastępczy punkt końcowy) oraz wielkości efektu (wykazanie różnic istotnych statystycznie na korzyść ramienia badanego lub kontrolnego) – Tabela 2.

Tabela 2. Istotność wyniku badania pierwotnego

IS różnice na korzyść interwencji – istotny klinicznie punkt końcowy
IS różnice na korzyść interwencji – zastępczy punkt końcowy
Brak IS różnic pomiędzy ramionami badania
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – zastępczy punkt końcowy
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – istotny klinicznie punkt końcowy

Tabela 3. Poziomy dowodów naukowych²

Poziom	Opis
A	<ul style="list-style-type: none"> • Wyniki >1 poprawnie zaprojektowanych RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji), • Metaanaliza poprawnie zaprojektowanych RCTs, • Wyniki ≥ 1 RCT uzupełnione danymi z wysokiej jakości rejestrów;
B	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
C	<ul style="list-style-type: none"> • RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
D	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, • Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe, • Poprawnie zaprojektowany rejestr, • Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
E	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT), • Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną
F	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
G	<ul style="list-style-type: none"> • Opis przypadku

² Prezentacja przyjętych poziomów wiarygodności na podstawie podejścia ACC/AHA (2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, dostęp online: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000678>

3. WYNIKI PRZEGLĄDU

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 1 badanie pierwotne (RCT: Kalil 2021¹) dla oceny efektywności klinicznej baricytynibu w skojarzeniu z remdesiwirem w COVID-19.

8 kwietnia 2021 roku na stronie producenta baricytynibu udostępniono wyniki podwójnie zaślepionego badania 3 fazy z randomizacją COV-BARRIER, w którym oceniano efektywność kliniczną baricytynibu stosowanego w połączeniu z opieką standardową (SoC) do placebo + SoC (w ramach SoC 79% pacjentów stosowało glikokortykosteroidy, 19% pacjentów remdesiwr, a część pacjentów obie terapie). Badaniem objęto 1 525 pacjentów hospitalizowanych z COVID-19: od nie wymagających suplementacji tlenem do wymagających tlenoterapii wysokoprzepływej lub nieinwazyjnej wentylacji. Dostępne wyniki wskazują, że terapia baricytynibem stosowanym razem z opieką standardową wiązała się z 38% redukcją ryzyka wystąpienia zgonu w porównaniu do schematu leczenia składającego się z placebo i opieki standardowej (62/764 (8,1%) vs 100/761 (13,1%); HR=0,57 (95% CI: 0,41; 0,78). Istotne statystycznie różnice dla śmiertelności odnotowano we wszystkich analizowanych podgrupach pacjentów, przy czym największą korzyść zaobserwowano u pacjentów nie otrzymujących wentylacji mechanicznej: 17,5% vs 29,4%; HR=0,52 (95% CI: 0,33; 0,80). W badaniu nie wykazano istotnych różnic dla I-rzędowego punktu końcowego tj. różnicy w odsetkach pacjentów z progresją wymagającą wdrożenia wentylacji nieinwazyjnej (w tym HFNO) lub inwazyjnej wentylacji mechanicznej (w tym ECMO) lub zgonu do 28 dnia. Wyniki w zakresie częstości występowania AE i SAE wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa obu ramion badania.² Analiza wyników badania COV-BARRIER zostanie przeprowadzona po ukazaniu się publikacji pełnotekstowej.

3.1. Badania pierwotne

W poniższej tabeli zestawiono badania pierwotne odnalezione w ramach przeglądu. Opis metodyki i wyników badań przedstawiono w tabelach zamieszczonych w aneksie dokumentu.

Tabela 4. Zestawienie włączonych badań pierwotnych dla skuteczności i profilu bezpieczeństwa baricytynibu stosowanego z remdesiwirem w COVID-19

Lp.	Badanie	Ramię badane		Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Dawka	Czas leczenia			
1.	ACTT-2	BAR: 4 mg / dzień RDV: dzień 1 200 mg, następnie 100 mg	BAR: 14 dni RDV: 10 dni	Placebo + RDV + SoC	Czas do wyzdrowienia, status kliniczny wg 8-stopniowej skali porządkowej, śmiertelność, czas do poprawy wg 8-stopniowej skali porządkowej, czas do wypisu lub poprawa w skali NEWS do 2 lub mniej pkt utrzymująca się przez 24h), zgon lub konieczność nieinwazyjnej lub inwazyjnej wentylacji, zgon lub konieczność inwazyjnej wentylacji, zdarzenia niepożądane	C

BAR – baricytynib; OIT – Oddział Intensywnej Terapii; RDV – remdesiwr; SoC – opieka standardowa

ACTT-2 (Kalil 2021) to podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie z randomizacją, w którym oceniano skuteczność i profil bezpieczeństwa terapii baricytynibem w skojarzeniu z remdesiwirem i opieką standardową (515 pacjentów) w porównaniu do remdesiwr stosowanego z opieką standardową i placebo (518 pacjentów). Populację badania stanowili dorośli hospitalizowani pacjenci (N=1 033) z umiarkowaną (68%) lub ciężką postacią COVID-19. W ramach badania przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją pod względem wyjściowej ciężkości choroby.

Analiza w zakresie śmiertelności nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił czas do wyzdrowienia, definiowany jako brak konieczności dalszej hospitalizacji lub hospitalizacja niewymagająca dodatkowej tlenoterapii i stałej opieki medycznej. Do oceny stanu klinicznego stosowano 8-punktową skalę porządkową (1 – brak konieczności hospitalizacji, brak ograniczeń w aktywności; 8 – zgon).

Stosowanie terapii skojarzonej BAR+RDV wiązało się z istotnym statystycznie skróceniem czasu do wyzdrowienia (mediana: 7 vs 8 dni) w populacji ogólnej badania oraz w subpopulacji pacjentów otrzymujących wysokoprzepływową tlenoterapię lub poddanych wentylacji nieinwazyjnej, w której czas do wyzdrowienia był krótszy o 8 dni (mediana: 10 vs 18 dni).

Istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji odnotowano również w przypadku:

- skrócenia czasu do poprawy klinicznej o 1 lub dwa punkty w skali porządkowej (mediana 6 vs 8 dni);
- skrócenia czasu do wypisu lub poprawy w skali NEWS do 2 lub mniej pkt utrzymującej się przez 24h (mediana 6 vs 7 dni);
- zgonu lub konieczności wdrożenia nieinwazyjnej lub inwazyjnej wentylacji (22,5 vs 28,4%, RR=0,77, 95%CI: 0,60; 0,98);
- zgonu lub konieczności wdrożenia inwazyjnej wentylacji (12,2 vs 17,2%, RR=0,69, 95%CI: 0,5; 0,95).

Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych wskazuje na zbliżony profil bezpieczeństwa terapii w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia, natomiast odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane był istotnie niższy w ramieniu BAR+RDV (16 vs 21%).

Analiza wyników badania ACTT-2 powinna przebiegać z uwzględnieniem jego ograniczeń, które obejmują przede wszystkim zmianę kryteriów włączenia podczas trwania badania, brak szczegółowych informacji odnośnie stosowanej terapii standardowej oraz niski odsetek pacjentów z Europy.

Opis metodyki i wyników badania ACTT-2 zawiera Tabela 5.

Tabela 5. Opis metodyki i wyników badania ACTT-2 (Kalil 2021)

ACTT-2 (Kalil 2021)					
Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19 (NEJM, 11.12.2020)					
Methodology	Population		Intervention	Control	Limitations
<p>Double-blind, randomized, placebo-controlled trial</p> <p>Randomization 1:1 stratified according to trial site and disease severity at enrollment</p> <p>Enrollment: 8/05/2020 – 1/07/2020</p> <p>The primary analysis was a stratified log-rank test of the time to recovery with RDV plus baricitinib as compared with RDV plus placebo, stratified according to baseline disease severity.</p>	<p>N=1033 Hospitalized adults with COVID-19</p> <p><u>Inclusion criteria:</u> ≥18 years, hospitalization with symptoms suggestive of COVID-19, radiographic infiltrates by imaging study, SpO2≤94% on room air, or requiring supplemental oxygen, mechanical ventilation, or ECMO, laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection as determined by a positive RT-PCR assay result from any respiratory specimen collected <72 hours prior to randomization², agreeing not to participate in another COVID-19 treatment clinical trial through Day 29 and practicing heterosexual abstinence or using study-specified contraception through Day 29 for women of childbearing potential.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> alanine aminotransferase (ALT) or an aspartate aminotransferase (AST) > 5 times the upper limit of the normal range; impaired renal function as determined by calculating an estimated glomerular filtration rate, or need for hemodialysis or hemofiltration; allergy to study product; pregnancy or breast-feeding; and anticipated discharge from the hospital or transfer to another hospital within 72 hours of enrollment</p>		<p>Ni=515 (507 received treatment as assigned)</p> <p>Baricitinib+remdesivir: Baricitinib - 4-mg daily dose (p.o. (two 2-mg tablets) or through a nasogastric tube) for 14 days or until hospital discharge¹) Remdesivir i.v. as a 200-mg loading dose on day 1, followed by a 100-mg maintenance dose administered daily on days 2-10 or until hospital discharge or death)</p> <p>+ standard supportive care</p>	<p>Nk=518 (509 received treatment as assigned)</p> <p>Placebo + Remdesivir administered according to the same schedule as the active drug</p> <p>+ standard supportive care</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Change of inclusion criteria during the study; - No detailed information on the supportive care; - Low rate of patients enrolled in Europe
	Age (years), mean		55.0±15.4	55.8±16.0	
	Men (%)		61,9	64,3	
	Race (%)	Asian	9,5	10,0	
		Black	15,0	15,3	
		White	48,7	47,3	
		Other or unknow	26,8	27,4	
	Geographic region (%)	Asia	6,4	6,6	
		Europe	1,2	1,4	
		North America	92,4	92,1	
	Body mass index, mean		32,2±8,2	32,3±8,4	
	Disease severity (%)	Moderate	68,3	67,2	
		Severe	31,7	32,8	
	Coexisting conditions (%)	None	12,9	18,3	
One		29,8	24,5		
Two or more		57,3	57,2		

ACTT-2 (Kalil 2021)

Results

Outcome		follow-up period (days)	Intervention	Control	Statistical variability of differences	
event	Relative parameter (95% CI)				Absolute parameter (95% CI)	
Time to recovery, median (IQR)	Overall	28	7 days (6; 8)	8 days (7; 9)	RR*=1,16 (1,01; 1,32) / p=0,03	-
	Baseline score of 4 #		5 days (4; 6)	4 days (4,6)	RR*=0,88 (0,63; 1,23)	-
	Baseline score of 5 #		5 days (5; 6)	6 days (5; 6)	RR*=1,17 (0,98; 1,39),	-
	Baseline score of 6 #		10 days	18 days	RR*=1,51 (1,1; 2,08)	-
	Baseline score of 7 #		NE	NE	RR*=1,08 (0,59; 1,97)	-
	Patients who received GCS for clinical indications during the trial		-	-	RR*=1,06 (0,75; 1,48)	-
	According to the severity entered at the time of randomization (moderate vs. severe)		-	-	HR=1,15 (1,00; 1,31) / p=0,047	-
Clinical status (based on the eight-category ordinal scale #)	15	-	-	OR=1,3 (1,0; 1,6)	-	
Mortality, n/N (%)	14	8/515 (1,6)	5/518 (3,0)	HR=0,54 (0,23; 1,28)	-	
	28	24/515 (5,1)	37/518 (7,8)	HR=0,65 (0,39; 1,09)	-	
Time to improvement by 1 or 2 categories from the ordinal score at baseline, median	28	6 days (5; 7)	8 days (7; 9)	RR*=1,21 (1,06; 1,39)	-	
Time to discharge or a NEWS of 2 or less for 24h, median		6 days (6; 7)	7 days (6, 9)	RR*=1,24 (1,07; 1,44)	-	
Progression to death or noninvasive or invasive ventilation (%)		22,5%	28,4%	RR*= 0,77 (0,60; 0,98)	-	
Progression to death or invasive ventilation (%)		12,2%	17,2%	RR*=0,69 (0,5; 0,95)	-	
Grade 3 or 4 adverse events, n/N (%)		207/508 (40,7)	238/509 (46,8)	RR**=0,87 (0,76; 1,002)^	-	
Serious adverse events, n/N (%)		81/507 (16,0)	107/509 (21,0)	RR**=0,76 (0,59; 0,99)^	-5,0 (-9,8;-0,3) / p=0,03	

Conclusions: Baricitinib plus remdesivir was superior to remdesivir alone in reducing recovery time and accelerating improvement in clinical status among patients with Covid-19, notably among those receiving high-flow oxygen or noninvasive ventilation. The combination was associated with fewer serious adverse events.

¹ Patients with an estimated GFR of less than 60 ml/min received baricitinib at a dose of 2 mg once daily; 2 During the study, this criterion was modified due to limitations in testing capacity to also allow a RT-PCR positive specimen that was collected ≥72 hours prior to randomization if the site was unable to obtain a repeat sample and if the participant had progressive disease consistent with ongoing SARS-CoV-2 infection.

* rate ratio; ** risk ratio; # The ordinal score at day 15 (±2-day visit window) is the patient's worst score on the ordinal scale during the previous day. Scores on the ordinal scale are as follows: 1, not hospitalized, no limitations of activities; 2, not hospitalized, limitation of activities, home oxygen requirement, or both; 3, hospitalized, not requiring supplemental oxygen and no longer requiring ongoing medical care (used if hospitalization was extended for infection-control reasons); 4, hospitalized, not requiring supplemental oxygen but requiring ongoing medical care (Covid-19-related or other medical conditions); 5, hospitalized, requiring any supplemental oxygen; 6, hospitalized, receiving noninvasive ventilation or use of high-flow oxygen devices; 7, hospitalized, receiving invasive mechanical ventilation or ECMO; and 8, death; ^ AHTAPol's own calculation

GFR - glomerular filtration rate; HFNO - high-flow oxygen; GCS – glucocorticoids; NEWS - National Early Warning Score; NE – not estimable; NIV - noninvasive ventilation; RDV – remdesivir

4. WNIOSKI

Wyniki badania ACTT-2 (Kalil 2021) wskazują na możliwe korzyści ze stosowania terapii skojarzonej baricytynib + remdesiwir z opieką standardową w zakresie skrócenia czasu do wyzdrowienia (mediana: 7 vs 8 dni) w populacji ogólnej badania oraz w subpopulacji pacjentów otrzymujących wysokoprzepływową tlenoterapię lub poddanych wentylacji nieinwazyjnej, w której czas do wyzdrowienia był krótszy o 8 dni (mediana: 10 vs 18 dni).

Wyniki badania ACTT-2 nie wykazały natomiast wpływu na śmiertelność. Analiza w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych wskazuje na zbliżony profil bezpieczeństwa porównywanych terapii w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia, przy czym w ramieniu BAR+RDV odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych był istotnie niższy.

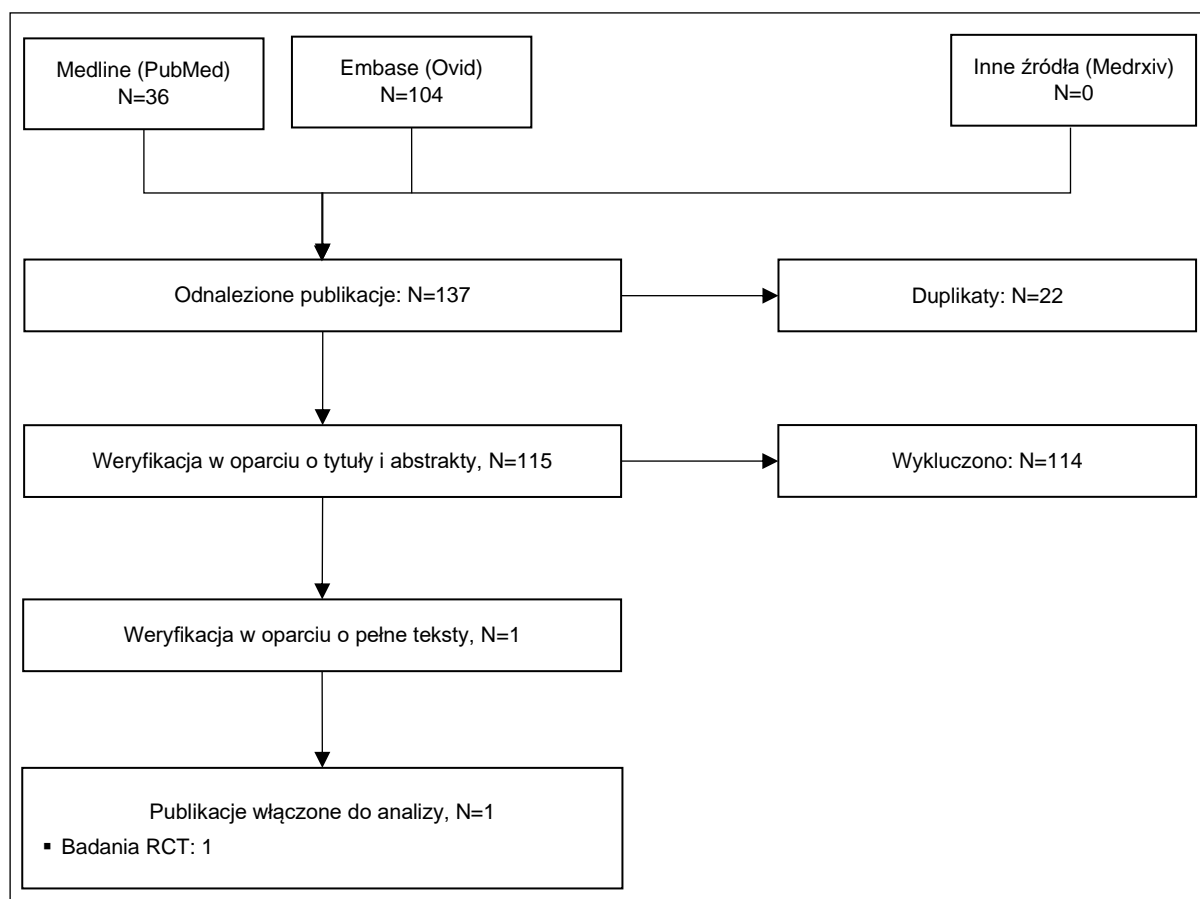
Analiza wyników badania ACTT-2 powinna przebiegać z uwzględnieniem jego ograniczeń, które obejmują przede wszystkim zmianę kryteriów włączenia podczas trwania badania, brak szczegółowych informacji odnośnie stosowanej terapii standardowej oraz niski odsetek populacji europejskiej.

Mając na względzie liczbę zidentyfikowanych doniesień naukowych, nie jest możliwe jednoznaczne wnioskowanie o skuteczności terapii skojarzonej baricytynib + remdesiwir w leczeniu pacjentów z COVID-19, przynajmniej do czasu opublikowania wyników kolejnych prób klinicznych z randomizacją.

ANEKS

Tabela 6. Strategie wyszukiwania w PubMed i Embase

Bazy informacji medycznej	Wyniki
Pubmed (data wyszukiwania 21.04.2021)	21.04.2021
baricitinib AND remdesivir AND (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 or 2019-nCoV-2 or Wuhan coronavirus or SARS-CoV-2 or 2019 novel coronavirus or COVID-19 virus or coronavirus disease 2019 or COVID19 or Wuhan seafood market pneumonia virus or COVID-19 or COVID 19)	36
Embase (data wyszukiwania: 21.04.2021)	24.11.2020
#1 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 or 2019-nCoV-2 or Wuhan coronavirus or SARS-CoV-2 or 2019 novel coronavirus or COVID-19 virus or coronavirus disease 2019 or COVID19 or Wuhan seafood market pneumonia virus or COVID-19 or COVID 19).ab,kw,ti.	115819
#2 remdesivir/	1976
#3 baricitinib/	1536
#4 2 and 3	106
#5 1 and 4	104



Rysunek 1. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (daty wyszukiwania: 21.04.2021)

Tabela 7. Badania pierwotne włączone do przeglądu Agencji

L.p.	Badanie	Tytuł
Włączone badania pierwotne		
1.	Kalil 2021	Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19

Piśmiennictwo

¹ Kalil A.C., Patterson T.F., Mehta A.K. et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. ACTT-2 trial. The New England Journal of Medicine, Published online on December 11, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2031994

² News Release: Lilly and Incyte announce results from the Phase 3 COV-BARRIER study of baricitinib in hospitalized COVID-19 patients. April 8, 2021; <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-and-incyte-announce-results-phase-3-cov-barrier-study>