



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Przegląd doniesień naukowych dla
baricytynibu w leczeniu COVID-19**

Opracowanie analityczne AOTMiT

Wersja 1.1

Data ukończenia 15.09.2021 r.

HISTORIA ZMIAN DOKUMENTU	
WERSJA 1.0 (23.04.2021, 18.05.2021)	<ul style="list-style-type: none"> • 2 oddzielne <i>Rapid Reviews</i>: dla baricytynibu w skojarzeniu z remdesiwirem (23 kwietnia 2021 r.) i baricytynibu stosowanego w monoterapii (18 maja 2021 r.)
WERSJA 1.1 (15.09.2021)	<ul style="list-style-type: none"> • Dokument został uzupełniony o analizę opublikowanych w recenzowanym czasopiśmie wyników badania COV-BARRIER (Marconi 2021), wcześniej dostępnych w formie <i>pre-print</i>

KLUCZOWE INFORMACJE

Wersja 1.1

- W ramach aktualizacji przeglądu (wersja 1.1) zidentyfikowano opublikowane w recenzowanym czasopiśmie (*The Lancet*, 01.09.2021 r.) wyniki badania COV-BARRIER (Marconi 2021), wcześniej dostępne jako *pre-print* (medRxiv, 03.05.2021 r.).
- Opublikowane wyniki badania COV-BARRIER są spójne z wynikami dostępnymi wcześniej w formie *pre-print*. **Publikacja w *the Lancet* obejmuje dodatkowo wyniki dla śmiertelności z dłuższego okresu obserwacji (60 dni), potwierdzając utrzymujący się w czasie korzystny efekt baricytynibu (32% redukcja ryzyka). Analiza w podgrupach ze względu na stosowanie remdesiwiru na początku badania, wykazała istotne statystycznie zmniejszenie śmiertelności w subpopulacji pacjentów nie otrzymujących remdesiwiru.**

Wersja 1.0¹

- W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 2 próby kliniczne z randomizacją:
 - COV-BARRIER (Marconi 2021, *pre-print*), przedstawiające wyniki dla skuteczności i bezpieczeństwa stosowania baricytynibu w skojarzeniu z leczeniem standardowym w populacji hospitalizowanych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią COVID-19 – porównanie względem placebo + leczenie standardowe.
 - 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 COV-BARRIER wskazują, że w **28-dniowym okresie obserwacji terapia baricytynibem stosowanym razem z opieką standardową wiąże się z 38% redukcją ryzyka zgonu w porównaniu do schematu leczenia składającego się z placebo i opieki standardowej (8% vs 13%). Istotne statystycznie różnice w zakresie śmiertelności odnotowano również w subpopulacjach pacjentów: otrzymujących tlenoterapię i nie otrzymujących glikokortykosteroidów, otrzymujących tlenoterapię wysokoprzepływową lub wentylowanych nieinwazyjnie. Efekt obserwowano niezależnie od wyjściowego czasu trwania choroby (<7 dni, ≥7 dni), jak również stosowania glikokortykosteroidów na początku badania.**
- W badaniu nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie pierwszorzędownego, złożonego punktu końcowego tj. progresji do tlenoterapii wysokoprzepływowej, wentylacji nieinwazyjnej, wentylacji inwazyjnej (w tym ECMO) lub zgonu w 28-dniowym okresie obserwacji.
- Należy mieć na uwadze, że na dzień 18.05.2021 r. wyniki badania COV-BARRIER dostępne są wyłącznie w ramach publikacji o statusie *pre-print* (Marconi 2021), co stanowi ograniczenie wiarygodności dostępnych wyników.
- Wyniki badania ACTT-2 nie wykazały wpływu terapii na śmiertelność, sugerują jednak, że baricytynib w skojarzeniu z remdesiwirem może wpłynąć na skrócenie 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).
- 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 Pierwotnie 2 oddzielne *Rapid Reviews*: dla baricytynibu w skojarzeniu z remdesiwirem (23 kwietnia 2021 r.) i baricytynibu stosowanego w monoterapii (18 maja 2021 r.)

1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa baricytynibu (BAR) 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 14.09.2021 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 7).

Szczegółowe kryteria włączenia badań do przeglądu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu dla baricytynibu

	Kryteria włączenia
Populacja	Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów)
Interwencja	Baricytynib
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	<i>Wersja 1.0</i> <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 <i>Wersja 1.1</i> <ul style="list-style-type: none">• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną

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 (wersja 1.0, 23.04.2021 r. i 18.05.2021 r.) odnaleziono 2 badania z randomizacją: COV-BARRIER (Marconi 2021, *pre-print*) i ACTT-2 (Kalil 2021²) dla oceny efektywności klinicznej baricytynibu w COVID-19.

W wyniku aktualizacji przeglądu (wersja 1.1, 15.09.2021 r.) zidentyfikowano opublikowane w recenzowanym czasopiśmie wyniki badania COV-BARRIER (Marconi 2021³).

3.1. Badania pierwotne

W poniższej tabeli zestawiono badania pierwotne odnalezione w ramach przeglądu. Opis metodyki i wyników badań przedstawiono w Tabeli 5 i Tabeli 6.

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

Lp.	Badanie	Ramię badane		Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Dawka	Czas leczenia			
Wersja 1.1 Przeglądu (15.09.2021)						
1.	COV-BARRIER (Marconi 2021)	BAR: 4 mg* / dobę + SoC	14 dni lub do wypisu ze szpitala	Placebo + SoC	Progresja do tlenoterapii wysokoprzepływowej, wentylacji nieinwazyjnej, inwazyjnej (w tym ECMO) lub zgonu, śmiertelność, poprawa w skali porządkowej NIAID-OS, czas do wyzdrowienia, liczba dni bez wentylacji, czas hospitalizacji, poprawa saturacji, zdarzenia niepożądane	C
2.	ACTT-2 (Kalil 2021)	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
Wersja 1.0 Przeglądu (23.04.2021, 18.05.2021)³						
1.	COV-BARRIER (Marconi 2021, <i>pre-print</i>)	BAR: 4 mg* / dobę + SoC	14 dni lub do wypisu ze szpitala	Placebo + SoC	Progresja do tlenoterapii wysokoprzepływowej, wentylacji nieinwazyjnej, inwazyjnej (w tym ECMO) lub zgonu, śmiertelność, poprawa w skali porządkowej NIAID-OS, czas do wyzdrowienia, liczba dni bez wentylacji, czas hospitalizacji, poprawa saturacji, zdarzenia niepożądane	C
2.	ACTT-2 (Kalil 2021)	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; RDV – remdesiwir; SoC – leczenie standardowe
* 2 mg -patients with eGFR ≥30 to <60 mL/min/1.73 m²

COV-BARRIER (Marconi 2021)

W podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu z randomizacją, fazy 3 oceniano skuteczność i profil bezpieczeństwa terapii baricytynibem w skojarzeniu z opieką standardową (764 pacjentów) w porównaniu do placebo stosowanego z opieką standardową (761 pacjentów). W ramach SoC ~80% pacjentów otrzymywało glikokortykosteroidy systemowe (~90% – deksametazon), ~18% – remdesiwir. Populację badania stanowili dorośli hospitalizowani pacjenci (N=1 525) z umiarkowaną (~75%) lub ciężką postacią COVID-19 (~25%). W ramach badania przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na wyjściową ciężkość choroby, wiek, region geograficzny, stosowanie glikokortykosteroidów. Pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy stanowiła progresja choroby do tlenoterapii wysokoprzepływowej, wentylacji nieinwazyjnej, inwazyjnej (w tym ECMO) lub zgonu. W badaniu oceniano również śmiertelność, poprawę w skali porządkowej NIAID-OS, czas do wyzdrowienia, liczbę dni bez wentylacji, czas hospitalizacji, poprawę saturacji oraz profil bezpieczeństwa terapii.

Wyniki badania wskazują, że terapia baricytynibem stosowanym razem z opieką standardową wiąże się z 38% redukcją ryzyka zgonu w 28-dniowym okresie obserwacji, w porównaniu do schematu leczenia składającego się z placebo i opieki standardowej (62/764 (8%) vs 100/761 (13%); HR=0,57 (95% CI: 0,41; 0,78); NNT=20). Istotnie statystycznie różnice w zakresie śmiertelności na korzyść grupy badanej odnotowano również w subpopulacjach pacjentów: otrzymujących tlenoterapię i nie otrzymujących glikokortykosteroidów, otrzymujących tlenoterapię wysokoprzepływową lub wentylowanych nieinwazyjnie. Efekt obserwowano niezależnie od wyjściowego czasu trwania choroby (<7 dni, ≥7 dni), jak również stosowania glikokortykosteroidów na początku badania. Analiza w podgrupach ze względu na stosowanie remdesiwiru na początku badania, wykazała istotne statystycznie zmniejszenie śmiertelności w subpopulacji pacjentów nie otrzymujących remdesiwiru. W porównaniu do publikacji typu *pre-print*, publikacja w *the Lancet* obejmuje dodatkowo wyniki dla śmiertelności z dłuższego okresu obserwacji (60 dni), potwierdzając utrzymujący się w czasie korzystny efekt baricytynibu (32% redukcja ryzyka zgonu w populacji ogólnej: 79/764 (10%) vs 116/761 (15%); HR=0,62 (95% CI: 0,47; 0,83); NNT=21).

Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie pierwszorzędnego (złożonego) punktu końcowego tj. progresji do tlenoterapii wysokoprzepływowej, wentylacji nieinwazyjnej, wentylacji inwazyjnej (w tym ECMO) lub zgonu w 28-dniowym okresie obserwacji. Podobnie dla pozostałych ocenianych punktów końcowych, tj.: poprawy w skali porządkowej NIAID-OS, czasu do wyzdrowienia, liczby dni bez wentylacji, czasu hospitalizacji, poprawy saturacji.

Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych wskazuje na zbliżony profil bezpieczeństwa porównywanych terapii.

Analiza wyników badania COV-BARRIER powinna przebiegać z uwzględnieniem jego ograniczeń, które obejmują przede wszystkim: niski odsetek pacjentów z Europy (~10%), możliwe rozbieżności w zakresie opieki standardowej pomiędzy ośrodkami, wystąpienie progresji choroby u 22% pacjentów w 1. dniu badania, co mogło przyczynić się do nie uzyskania istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego.

Opis metodyki i wyników badania COV-BARRIER zawiera Tabela 5.

ACTT-2 (Kalil 2021)

W podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu z randomizacją oceniano skuteczność i profil bezpieczeństwa terapii baricytynibem w skojarzeniu z remdesiwirem i opieką standardową (515 pacjentów) w porównaniu do remdesiwiru stosowanego z opieką standardową i placebo (518 pacjentów). Populację badania stanowili dorośli hospitalizowani pacjenci (N=1 033) z umiarkowaną

³ Pierwotnie 2 oddzielne *Rapid Reviews*: dla baricytynibu w skojarzeniu z remdesiwirem (23 kwietnia 2021 r.) i baricytynibu stosowanego w monoterapii (18 maja 2021 r.)

(68%) lub ciężką postacią COVID-19. W ramach badania przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją pod względem wyjściowej ciężkości choroby.

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).

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

Stosowanie terapii skojarzonej baricytynib + remdesiwir 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 dla:

- 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 6.

Tabela 5. Opis metodyki i wyników badania COV-BARRIER (Marconi 2021) – zaktualizowano w wersji 1.1 Przeglądu

COV-BARRIER (Marconi 2021)					
Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial (The Lancet, 01.09.2021); NCT04421027					
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations	
<p>RCT, multicenter, double-blind, placebo-controlled, phase 3</p> <p>101 centers from 12 countries in Asia, Europe, North and South America</p> <p>June 11, 2020 to January 15, 2021</p> <p>Stratification according to: disease severity, age, region and use of corticosteroids</p>	<p>N=1525</p> <p>Hospitalized adults with COVID-19</p> <p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥18 years - hospitalization - laboratory confirmed SARS-CoV-2 - pneumonia or active, symptomatic COVID-19 - ≥1 elevated inflammatory marker (CRP, D-dimer, LDH, ferritin) <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - invasive mechanical ventilation - receiving immunosuppressants (high dose corticosteroids, biologics, T cell or B cell-targeted therapies, interferon, or JAK inhibitors), convalescent plasma or intravenous immunoglobulin 	<p>Ni=764</p> <p>Baricitinib</p> <p>4 mg once-daily (2 mg -patients with eGFR ≥30 to <60 mL/min/1.73 m²)</p> <p>Administered orally or crushed for nasogastric tube</p> <p>Up to 14 days or until discharge from hospital</p>	<p>Nc=761</p> <p>Placebo</p> <p>Once-daily, administered orally or crushed for nasogastric tube</p> <p>Up to 14 days or until discharge from hospital</p>	<ul style="list-style-type: none"> - The choice of disease progression, as measured by clinical status including oxygen support levels, as the primary outcome - Measuring progression based on the NIAID-OS reflects treatment decisions and may be influenced by the heterogeneity of clinical practice across different geographies - Nearly 22% of COV-BARRIER participants progressed on the first day. It is unlikely that a treatment would act so quickly as to meaningfully reduce progression within the first 24 h of treatment – that might be a reason for why a statistically significant outcome was not found for the composite primary endpoint 	
	SoC included:				
			<ul style="list-style-type: none"> - systemic corticosteroids (~79%), - dexamethasone (~90%) - and/or antivirals (remdesivir ~18%) 		
	Age (years), mean		57.8		57.5
	Age <65, %		66		68
	Age ≥65, %		34		32
	Male, %		64		62
	Race, %	White	64		59
		American Indian or Alaskan Native	20		23
		Asian	11		13
	Disease duration of symptoms prior to enrollment, %	<7 days	18		15
		≥7 days	82		85
	Score on NIAID-OS, %	4. Hospitalized, not requiring supplemental oxygen	12		13
		5. Hospitalized, requiring supplemental oxygen	64		62
		6. Hospitalized, receiving non-invasive ventilation or high-flow oxygen	24		25
Concomitant medications, %	Remdesivir	18	19		
	Systemic corticosteroids	80	78		
	Dexamethasone	92	90		
Comorbidities, %	Obesity	33	33		
	Diabetes (Type I and Type II)	29	31		
	Chronic respiratory disease	4	5		
	Hypertension	48	48		

COV-BARRIER (Marconi 2021)

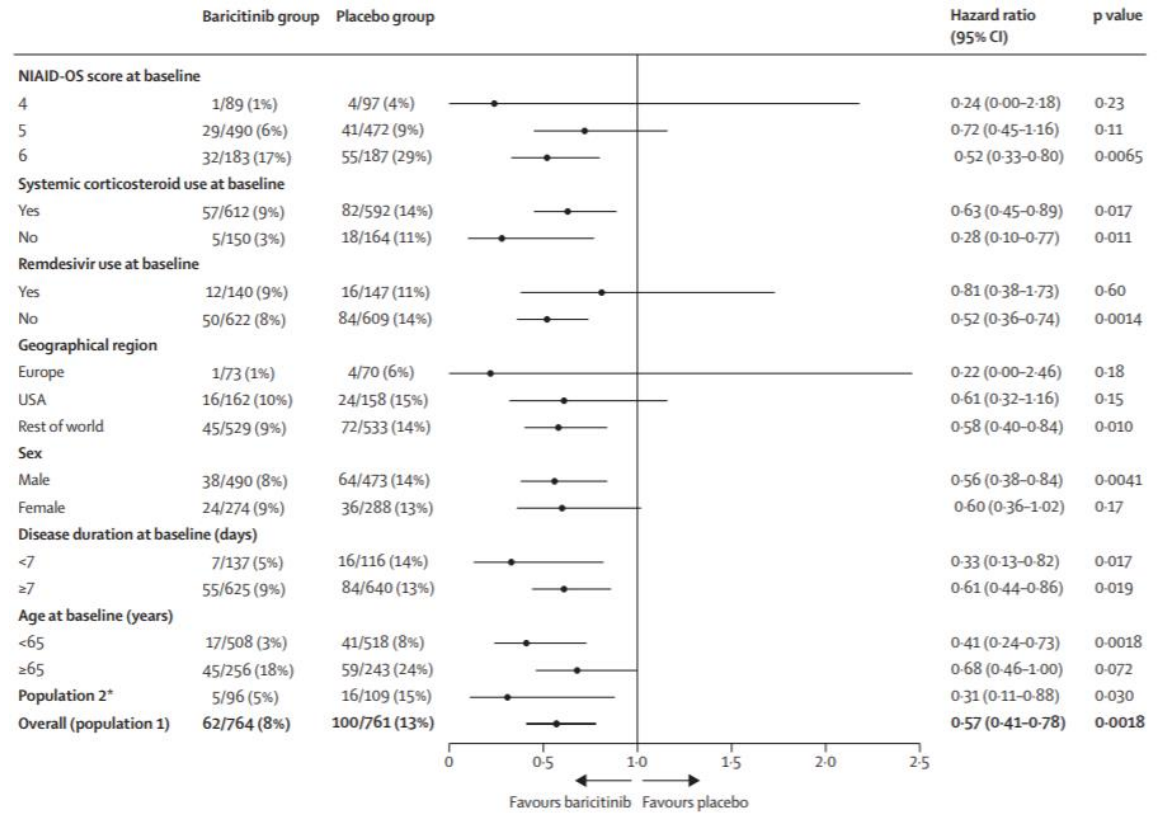
Results

Outcome		follow-up (days)	Baricitinib + SoC	Placebo + SoC	Statistical variability of differences		
event	relative parameter (95% CI)				absolute parameter (95% CI)		
All-cause mortality	Total (ITT), n/N (%)	28	62/764 (8)	100/761 (13)	HR=0.57 (0.41; 0.78) ^RR=0.62 (0.56; 0.83)	NNT=20	
	Oxygen supplementation at baseline and not receiving systemic corticosteroids, n/N (%)		5/96 (5)	16/109 (15)	HR=0.31 (0.11; 0.88) ^RR=0.36 (0.14; 0.93)	^NNT=11	
	4 in NIAID-OS: Not requiring supplemental oxygen, n/N (%)		1/89 (1)	4/97 (4)	HR=0.24 (0; 2.18)	-	
	5 in NIAID-OS: Requiring supplemental oxygen, n/N (%)		29/490 (6)	41/472 (9)	HR 0.72 (0.45; 1.16)	-	
	6 in NIAID-OS: High-flow oxygen/non-invasive ventilation, n/N (%)		32/183 (17)	55/187 (29)	HR=0.52 (0.33; 0.80) ^RR=0.60 (0.40; 0.87)	NNT=9	
	With systemic corticosteroids, n/N (%)		57/612 (9)	82/592 (14)	HR=0.63 (0.45; 0.89) ^RR=0.67 (0.49; 0.92)	^NNT=23	
	Without systemic corticosteroids, n/N (%)		5/150 (3)	18/164 (11)	HR=0.28 (0.10; 0.77) ^RR=0.30 (0.12; 0.80)	^NNT=14	
	With remdesivir, n/N (%)		12/140 (9)	16/147 (11)	HR=0.81 (0.38; 1.73)	-	
	Without remdesivir, %		50/622 (8)	84/609 (14)	HR=0.52 (0.36; 0.74) ^RR=0.58 (0.42; 0.81)	^NNT=18	
	Total (ITT), n/N (%)		60	79/764 (10)	116/761 (15)	HR=0.62 (0.47; 0.83) ^RR=0.68 (0.52; 0.89)	^NNT=21
	Oxygen supplementation at baseline and not receiving systemic corticosteroids, n/N (%)			5/96 (5)	19/108 (18)	HR=0.27 (0.10; 0.75) ^RR=0.30 (0.12; 0.76)	^NNT=9
	5 in NIAID-OS: Requiring supplemental oxygen, n/N (%)			34/49 (7)	9/472 (10)	HR=0.70 (0.45; 1.09)	-
	6 in NIAID-OS: High-flow oxygen/non-invasive ventilation, n/N (%)			42/183 (23)	63/187 (34)	HR=0.58 (0.39; 0.86) ^RR=0.68 (0.49; 0.95)	^NNT=10
	With systemic corticosteroids, n/N (%)			73/612 (12)	95/593 (16)	HR=0.69 (0.51; 0.94) ^RR=0.75 (0.56; 0.99)	^NNT=25
Without systemic corticosteroids, n/N (%)	6/150 (4)	21/163 (13)		HR= 0.30 (0.12; 0.75) ^RR=0.31 (0.13; 0.75)	^NNT=12		

COV-BARRIER (Marconi 2021)						
Progression to high-flow oxygen, non-invasive ventilation, IVM (including ECMO), or death, n/N (%) (primary endpoint)	mlTT *	28	212/762 (27.8)	230/756 (30.5)	OR=0.85 (0.67; 1.08)	-
	Oxygen supplementation at baseline and not receiving DEX or other systemic corticosteroids **		28/96 (28.9)	30/109 (27.1)	OR=1.12 (0.58; 2.16)	-
≥1-point improvement on NIAID-OS or discharge from hospital, n/N (%)	4	192/762 (25.2)	160/756 (21.1)	OR=1.26 (0.98; 1.61)	-	
	7	379/762 (49.8)	346/756 (45.8)	OR=1.18 (0.95; 1.46)	-	
	10	495/762 (65.0)	480/756 (63.5)	OR=1.07 (0.86; 1.34)	-	
	14	576/762 (75.6)	546/756 (72.3)	OR=1.21 (0.95; 1.55)	-	
Median time to recovery (NIAID-OS 1-3), days	NA	10	11	RR=1.11 (0.99; 1.24)	-	
Number of ventilator-free days	NA	24.5	23.7	-	0.75# (-0.0; 1.5)	
Duration of hospitalization, median, days	NA	12.9	13.7	-	-0.76# (-1.6; 0.0)	
Change from baseline in oxygen saturation from <94% to ≥94%, n/N (%)	4	133/282 (47.2)	119/282 (42.2)	OR=1.20 (0.86; 1.69)	-	
	7	146/282 (51.8)	146/282 (51.8)	OR=0.97 (0.69; 1.37)	-	
	10	160/282 (56.7)	148/282 (52.5)	OR=1.15 (0.81; 1.63)	-	
	14	166/282 (58.9)	166/282 (58.9)	OR=0.95 (0.66; 1.37)	-	
Adverse events	28	The frequencies of treatment-emergent adverse events, serious adverse events, infections, and venous thromboembolic events were similar between the baricitinib and placebo groups.				

COV-BARRIER (Marconi 2021)

28-day all-cause mortality by subgroup



Authors' conclusions: Although there was no significant reduction in the frequency of disease progression overall, treatment with baricitinib in addition to standard of care (including dexamethasone) had a similar safety profile to that of standard of care alone, and was associated with reduced mortality in hospitalised adults with COVID-19.

NIAID-OS - National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale; IVM – invasive mechanical ventilation; SOC – standard of care; NA – not applicable; DEX – dexamethasone; ND – no data; GFR - glomerular filtration rate

* Multiple imputation includes N=756 for placebo and N=762 for baricitinib; ** Participants who, at baseline, require oxygen supplementation and are not receiving dexamethasone or other systemic corticosteroids for the primary study condition. Multiple imputation includes N=109 for placebo and N=96 for baricitinib; # Comparisons are least squares mean difference

^ AOTMIT's own calculation (RR – risk ratio)

Tabela 6. 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

Opublikowane w recenzowanym czasopiśmie wyniki badania COV-BARRIER (Marconi 2021), są spójne z wynikami dostępnymi wcześniej w formie *pre-print* i **wskazują na istotne zmniejszenie śmiertelności w 28-dniowym okresie obserwacji, związane ze stosowaniem baricytynibu w połączeniu z opieką standardową, w populacji hospitalizowanych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią COVID-19, w porównaniu do schematu leczenia składającego się z placebo i opieki standardowej.** Znamienne zmniejszenie śmiertelności na korzyść baricytynibu odnotowano również w subpopulacjach pacjentów: otrzymujących tlenoterapię i nie otrzymujących glikokortykosteroidów, otrzymujących tlenoterapię wysokoprzepływową lub wentylowanych nieinwazyjnie. **Efekt obserwowano niezależnie od wyjściowego czasu trwania choroby (<7 dni, ≥7 dni), jak również stosowania glikokortykosteroidów na początku badania. Analiza w podgrupach ze względu na stosowanie remdesiwiru na początku badania, wykazała istotne statystycznie zmniejszenie śmiertelności w subpopulacji pacjentów nie otrzymujących remdesiwiru. Korzystny efekt baricytynibu w zakresie redukcji śmiertelności w populacji ogólnej badania utrzymywał się w czasie – potwierdzają to wyniki z dłuższego, 60-dniowego okresu obserwacji,** dostępne w ramach publikacji w *the Lancet*. Nie wykazano natomiast wpływu terapii baricytynibem na pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. progresję do tlenoterapii wysokoprzepływowej, wentylacji nieinwazyjnej, wentylacji inwazyjnej (w tym ECMO) lub zgonu w 28-dniowym okresie obserwacji. Profil bezpieczeństwa porównywanych terapii był zbliżony.

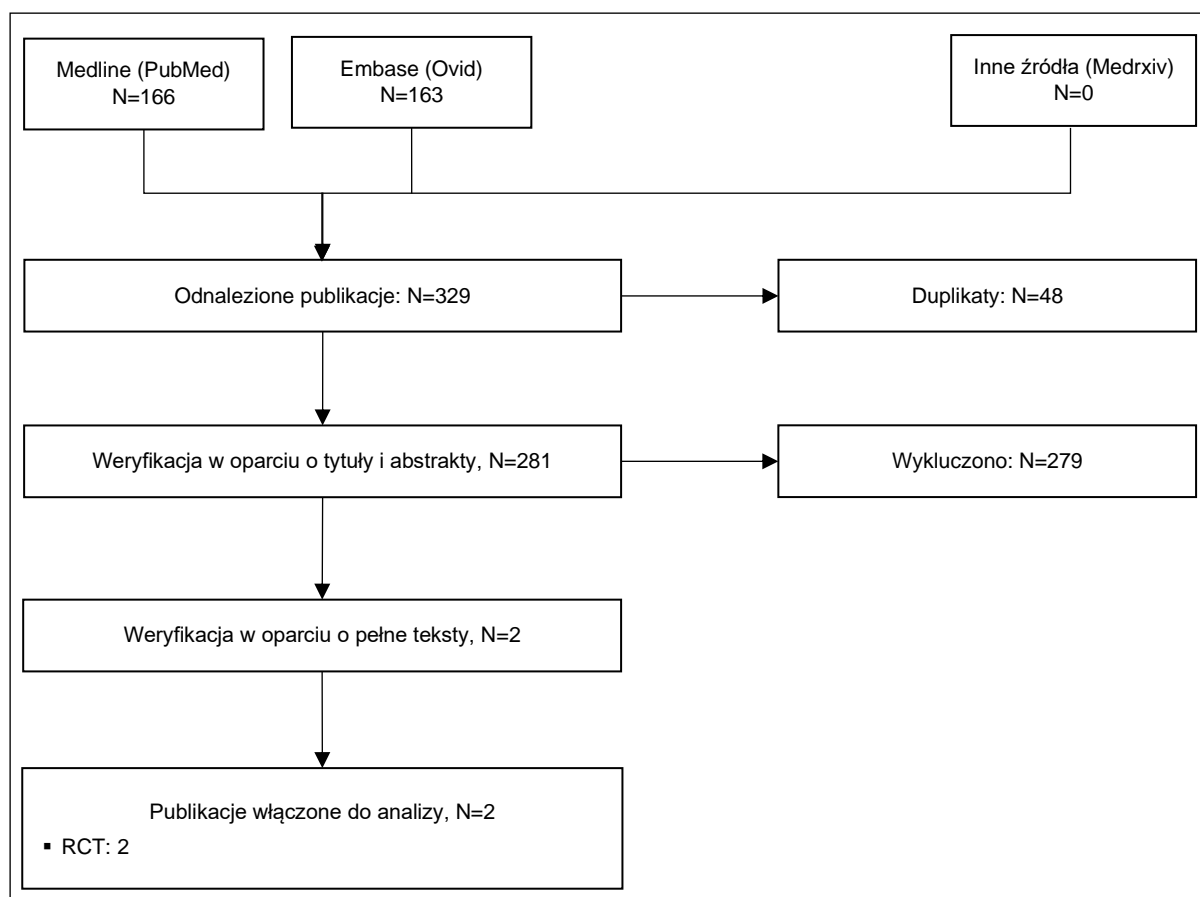
Wyniki badania ACTT-2 (Kalil 2021) wskazują na możliwe korzyści ze stosowania terapii skojarzonej baricytynib + remdesiwir vs placebo + remdesiwir, w zakresie skrócenia czasu do wyzdrowienia w populacji hospitalizowanych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią COVID-19, jak również w subpopulacji pacjentów otrzymujących wysokoprzepływową tlenoterapię lub poddanych wentylacji nieinwazyjnej. 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 baricytynib + remdesiwir odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych był istotnie niższy.

ANEKS

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w PubMed i Embase (wersja 1.1 Przeglądu)

Bazy informacji medycznej	Wyniki
Pubmed (data wyszukiwania 14.09.2021)	
baricitinib 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)	166
Embase (data wyszukiwania: 14.09.2021)	
#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.	167070
#2 baricitinib/	2264
#3 1 and 2	603
#4 limit 3 to dc=20210518-20210914	163

#4 zawężenie czasowe – od daty 18.05.2020 – data ostatniego przeszukiwania (wersja 1.0 Przeglądu, 18 maja 2021 r.)



Rysunek 1. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (daty wyszukiwania: 14.09.2021)

Tabela 8. Badania pierwotne włączone do przeglądu Agencji

L.p.	Badanie	Tytuł
Włączone badania pierwotne		
1.	COV-BARRIER (Marconi 2021)	Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo controlled phase 3 trial
2.	ACTT-2 (Kalil 2021)	Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19

Piśmiennictwo

1. Marconi V.C., Ramanan A.V., Bono S.. et al. Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalized Adults with COVID-19. MedRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21255934>; this version posted May 3, 2021
2. 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
3. Marconi V.C., Ramanan A.V., Bono S.. et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med 2021, Published Online September 1, 2021; [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00331-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00331-3)