



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej**

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

Opracowanie analityczne AOTMiT

*Wersja 1.0*

Data ukończenia 18.05.2021 r.

## KLUCZOWE INFORMACJE

- Do przeglądu włączono jedno podwójnie zaślepienie badanie z randomizacją – COV-BARRIER (Marconi 2021), 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.
- Wyniki badania 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 (62/764 (8,1%) vs 100/761 (13,1%); HR=0,57 (95% CI: 0,41; 0,78). 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 pierwszorzędowego, 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.

## 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 18.05.2021 r.). W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd bazy publikacji typu *pre-print* – [www.medrxiv.org](http://www.medrxiv.org). W analizie wykorzystano również zasoby bazy COVID-19 ([www.covid19.aotm.gov.pl](http://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**

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

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 naukowych<sup>1</sup>**

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

<sup>1</sup> 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: COV-BARRIER, Marconi 2021 – *pre-print*<sup>1</sup>) dla oceny efektywności klinicznej baricytynibu w COVID-19.

#### 3.1. Badania pierwotne

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

**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			
1.	<b>COV-BARRIER (Marconi 2021)</b>	BAR: 4 mg* / dzień + 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	<b>C</b>

BAR – baricytynib; SoC – leczenie standardowe  
\* 2 mg -patients with eGFR ≥30 to <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

COV-BARRIER (Marconi 2021) to podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badanie z randomizacją, 3 fazy, w którym oceniano skuteczność i profil bezpieczeństwa terapii baricytynibem w skojarzeniu opieką standardową (764 pacjentów) w porównaniu do placebo stosowanego z opieką standardową (761 pacjentów). W ramach SoC 79% pacjentów stosowało glikokortykosteroidy, 19% pacjentów remdesiwir, a część pacjentów obie terapie. Populację badania stanowili dorośli hospitalizowani pacjenci (N=1 525) z umiarkowaną (~68%) lub ciężką postacią COVID-19 (~24%). W ramach badania przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją pod względem wyjściowej ciężkości choroby, wieku, regionu geograficznego, stosowania glikokortykosteroidów.

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 (8,1%) vs 100/761 (13,1%); 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. Szczegółowe wyniki zaprezentowano w Tabeli 5.

Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie pierwszorzędowego (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, poprawa saturacji.

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

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.

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

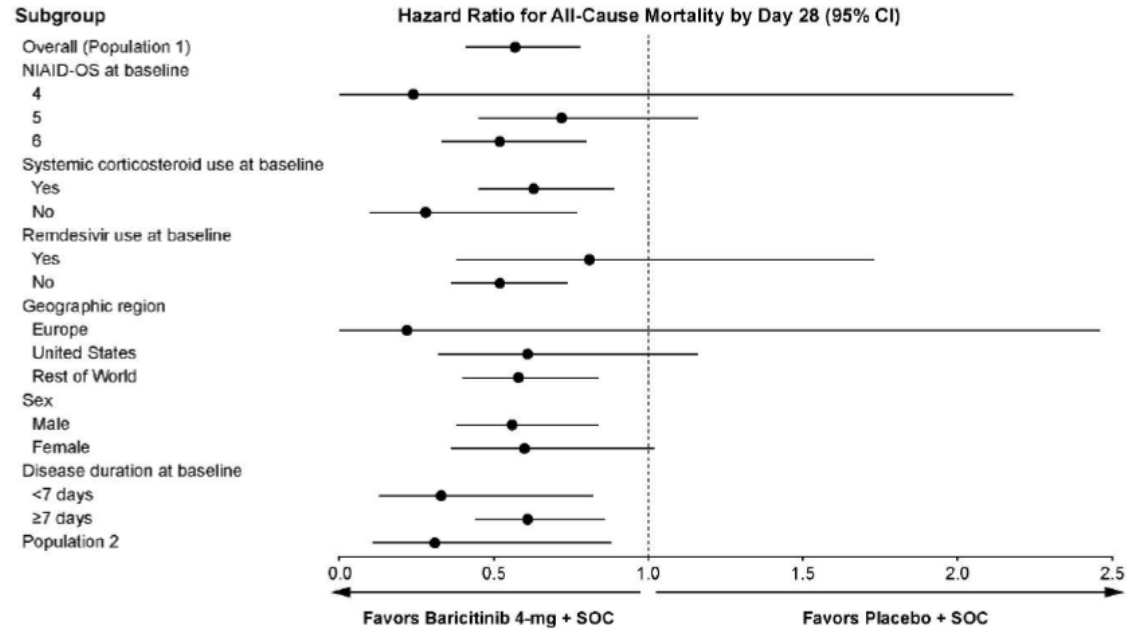
**Tabela 5. Opis metodyki i wyników badania COV-BARRIER (Marconi 2021)**

COV-BARRIER (Marconi 2021)					
Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalized Adults with COVID-19 (Preprint; MedRxiv, 03.05.2021); 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"> <li>- ≥18 years</li> <li>- hospitalization</li> <li>- laboratory confirmed SARS-CoV-2</li> <li>- pneumonia or active, symptomatic COVID-19</li> <li>- ≥1 elevated inflammatory marker (CRP, D-dimer, LDH, ferritin)</li> </ul> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- invasive mechanical ventilation</li> <li>- receiving immunosuppressants (high dose corticosteroids, biologics, T cell or B cell-targeted therapies, interferon, or JAK inhibitors), convalescent plasma or intravenous immunoglobulin</li> </ul>	<p>Ni=764</p> <p>Baricitinib</p> <p>4 mg once-daily (2 mg - patients with eGFR ≥30 to &lt;60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</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"> <li>- Measuring progression based on the NIAID-OS reflects treatment decisions and may be influenced by the heterogeneity of clinical practice across different geographies;</li> <li>- Pre-print status of publication</li> </ul>	
	SoC included:				
			<ul style="list-style-type: none"> <li>- systemic corticosteroids (~79%),</li> <li>- dexamethasone (~90%)</li> <li>- and/or antivirals (remdesivir ~18%)</li> </ul>		
	Age (years), mean		57.8		57.5
	Age <65, %		66.5		68.1
	Age ≥65, %		33.5		31.9
	Male, %		64.1		62.2
	Race, %	White	63.8		59.4
		American Indian or Alaskan Native	19.7		22.7
		Asian	10.6		12.7
	Disease duration of symptoms prior to enrollment, %	<7 days	18.0		15.3
		≥7 days	82.0		84.7
	Score on NIAID-OS, %	4. Hospitalized, not requiring supplemental oxygen	11.7		12.8
		5. Hospitalized, requiring supplemental oxygen	64.3		62.4
		6. Hospitalized, receiving non-invasive ventilation or high-flow oxygen	24.0		24.7
Concomitant medications, %	Remdesivir	18.4	19.4		
	Systemic corticosteroids	80.3	78.3		
	Dexamethasone	92.5	90.0		
Comorbidities, %	Obesity	32.7	33.2		
	Diabetes (Type I and Type II)	29.3	30.6		
	Chronic respiratory disease	4.5	4.7		
	Hypertension	47.8	48.1		

COV-BARRIER (Marconi 2021)						
Results						
Outcome		follow-up period (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 (8.1)	100/761 (13.1)	<b>HR=0.57 (0.41; 0.78)</b> <b>^RR=0.62 (0.56; 0.83)</b>	<b>NNT=20</b>
	Oxygen supplementation at baseline and not receiving systemic corticosteroids, %		5.2	14.7	<b>HR=0.31 (0.11; 0.88)</b>	ND
	4 in NIAID-OS: Not requiring supplemental oxygen, %		1.1	4.1	HR=0.24 (0; 2.18)	-
	5 in NIAID-OS: Requiring supplemental oxygen, %		5.9	8.7	HR 0.72 (0.45; 1.16)	-
	6 in NIAID-OS: High-flow oxygen/non-invasive ventilation, %		17.5	29.4	<b>HR=0.52 (0.33; 0.80)</b>	<b>NNT=9</b>
	With systemic corticosteroids, %		9.3	13.9	<b>HR=0.63 (0.45; 0.89)</b>	ND
	Without systemic corticosteroids, %		3.3	11.0	<b>HR=0.28 (0.10; 0.77)</b>	ND
	Without remdesivir, %		8.0	13.8	<b>HR=0.52 (0.36; 0.74)</b>	ND
Progression to high-flow oxygen, non-invasive ventilation, invasive mechanical ventilation (including ECMO), or death, n/N (%)	mITT *	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	OR=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 frequency of adverse events, serious adverse events, serious infections and venous thromboembolic events was similar between groups.				

COV-BARRIER (Marconi 2021)

Mortality according to subgroup



**Authors' conclusions: While reduction of disease progression did not achieve statistical significance, treatment with baricitinib in addition to SOC (predominantly dexamethasone) significantly reduced mortality with a similar safety profile between groups of hospitalized COVID-19 participants.**

NIAID-OS - National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale; 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

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



#### **4. WNIOSKI**

Wyniki badania COV-BARRIER (Marconi 2021), w 28-dniowym okresie obserwacji, wskazują na istotne zmniejszenie śmiertelności związane ze stosowaniem baricytynibu z opieką standardową w porównaniu do schematu leczenia składającego się z placebo i opieki standardowej.

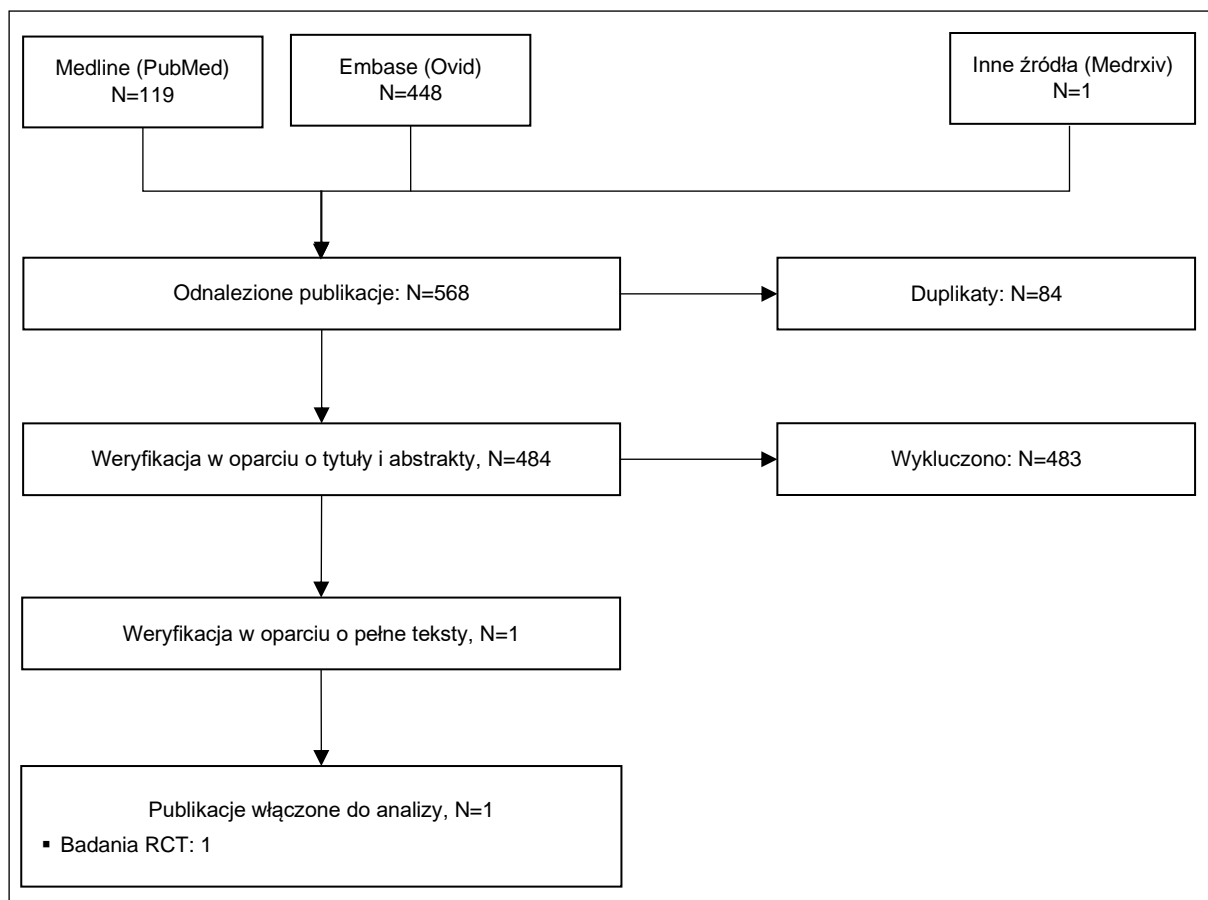
Nie wykazano natomiast wpływu terapii baricytynibem na pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. progresję do tlenoterapii wysokoprzepływowej, wentylacji nieinwazyjnej, wentylacji inwazyjnej (w tym ECMO) lub zgonu w 28-dniowym okresie obserwacji.

**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.**

## ANEKS

Tabela 6. Strategie wyszukiwania w PubMed i Embase

Bazy informacji medycznej	Wyniki
<b>Pubmed (data wyszukiwania 18.05.2021)</b>	<b>18.05.2021</b>
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)	119
<b>Embase (data wyszukiwania: 18.05.2021)</b>	<b>18.05.2020</b>
#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.	123704
#2 baricitinib/	1882
#3 1 and 2	448



Rysunek 1. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (daty wyszukiwania: 18.05.2021)

Tabela 7. Badania pierwotne włączone do przeglądu Agencji

L.p.	Badanie	Tytuł
<b>Włączone badania pierwotne</b>		
1.	<b>Marconi 2021</b>	Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalized Adults with COVID-19

## Piśmiennictwo

---

<sup>1</sup> 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