



مؤسسه ملی تحقیقات سلامت
جمهوری اسلامی ایران

گزاره برگ پاسخ سریع به سوالات کووید-۱۹

تاریخ انتشار: ۱۴ بهمن ۱۴۰۰

شماره: ۳۳

ایمنی و اثربخشی داروی باریسیتینیب (Baricitinib) در درمان کووید-۱۹: به روزرسانی شواهد موجود

به سفارش معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

گزاره برگ پیش رو، مرور سریع مطالعات موجود است که توسط مؤسسه ملی تحقیقات سلامت جمهوری اسلامی ایران تهیه شده است و دستورالعمل تخصصی نیست، لذا در استفاده از مطالب این گزاره برگ این موضوع مدنظر قرار گیرد.



♦ با توجه به شواهد نسبتاً محدود موجود، استخراج شده از دو کارآزمایی بالینی تصادفی شده که اخیراً اجرای آن‌ها پایان یافته است؛ در مقایسه با دارونما، مصرف داروی باریسیتینیب به تنهایی، با دوز ۴ میلی‌گرم یک‌بار در روز به مدت حداکثر ۱۴ روز (یا تا پایان زمان بهبود و ترخیص بیمار)، در بیماران بستری مبتلا به سندرم حاد تنفسی با علائم شدید تا متوسط ناشی از کووید-۱۹، ایمن است و می‌تواند میزان مرگ بیماران را به صورت قابل توجه (حدود ۳۸ درصد) کاهش دهد؛

♦ داروی باریسیتینیب می‌تواند علائم بالینی را بهبود بخشد و نیاز به تهویه مکانیکی تهاجمی و غیرتهاجمی را کاهش دهد؛

♦ به نظر می‌رسد این دارو به‌طور نسبی کم هزینه است و تولید و ذخیره‌سازی آن نسبتاً آسان است و در ایران نیز امکان تولید آن با قیمت مناسب و قابل قبول وجود دارد؛

♦ یک مطالعه هزینه‌اثربخشی نیز نشان داده است مصرف این دارو در آمریکا تا حد قابل قبولی هزینه اثربخش بوده است. بنابراین توصیه می‌شود تا تکمیل مطالعات در حال اجرا و به‌دست آمدن شواهد کامل‌تر و دقیق‌تر، مجوز اضطراری استفاده از داروی فوق در ایران صادر شود و تمهیدات لازم به منظور فراهم نمودن آن با قیمت مناسب و پوشش هزینه آن به نحوی که دسترسی برای عموم مردم فراهم شود انجام شود.

مقدمه

سازمان غذا و دارو آمریکا، مجوز استفاده اضطراری^۱ را برای توزیع و استفاده اضطراری از باریسیتینیب صادر کرد تا به تنهایی برای درمان کووید-۱۹ در بزرگسالان بستری در بیمارستان و کودکان دو ساله یا بالاتر نیازمند به اکسیژن اضافی، تهویه مکانیکی غیرتهاجمی یا تهاجمی، یا اکسیژن‌رسانی غشای خارج بدن^۲ استفاده شود (۹). براساس گزارشات اولیه که پس از صدور مجوزهای استفاده اضطراری از این دارو منتشر شده‌اند، در بیماران بستری به علت کووید-۱۹، استفاده از باریسیتینیب در مقایسه با مراقبت‌های استاندارد، باعث کاهش نسبت بیماران فوت شده در طول ۲۸ روز شده است (COV-BARRIER, NCT04421027) (۱۲). دوز توصیه شده برای باریسیتینیب براساس گزارشات مجوز استفاده اضطراری بدین شرح است: بزرگسالان و کودکان ۹ ساله و بالاتر: ۴ میلی‌گرم، یک‌بار در روز، بیماران اطفال ۲ سال تا کمتر از ۹ سال: ۲ میلی‌گرم، یک‌بار در روز. مدت زمان بهینه درمان ناشناخته است. طول کل دوره درمان توصیه شده برای باریسیتینیب، ۱۴ روز یا تا زمان ترخیص از بیمارستان است. عوارض جانبی جدی شامل: ترومبوز وریدی جدی، از جمله، آمبولی ریه و عفونت‌های جدی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که تحت درمان با باریسیتینیب قرار گرفته‌اند، بوده است (۳). با توجه به شواهد اولیه ذکر شده در بالا به نظر می‌رسد استفاده از این دارو در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ نیازمند ارزیابی و شواهد کامل‌تر می‌باشد که هدف این مرور سریع می‌باشد.

باریسیتینیب (Baricitinib) یک مهارکننده انتخابی و برگشت‌پذیر جانوس کیناز^۱ است. جانوس کیناز ۱ و ۲ آنزیم‌هایی هستند که سیگنال‌های داخل سلولی را از گیرنده‌های سطح سلول برای تعدادی از سایتوکاین‌ها و عوامل رشد در خون‌سازی، التهاب و عملکرد ایمنی دخیل می‌کنند. در مسیر سیگنال‌دهی درون سلولی، جانوس کینازها، مُبدل‌های سیگنال و فعال‌کننده رونویسی را که بیان ژن را در سلول فعال می‌کنند، فسفریله کرده و فعال می‌سازند. باریسیتینیب (Baricitinib) با مهار بخشی از فعالیت آنزیمی جانوس کیناز ۱ و ۲، این مسیرهای پیام‌رسانی را تعدیل می‌کند و در نتیجه فسفوریلاسیون و فعال‌سازی مبدل‌های سیگنال و فعال‌کننده‌های رونویسی را کاهش می‌دهد. باریسیتینیب معمولاً برای درمان آرتريت روماتوئید فعال، متوسط تا شدید در بیماران بالغ که به یک یا چند داروی ضد روماتیسمی تعدیل‌کننده پاسخ مناسبی نداده‌اند، استفاده می‌شود. باریسیتینیب ممکن است به عنوان تک‌درمانی یا همراه با متوترکسات استفاده شود. همچنین برای درمان درماتیت آتوپیک متوسط تا شدید در بیماران بالغ که کاندید درمان سیستمیک هستند توصیه می‌شود (۱).

براساس شواهد موجود، باریسیتینیب با هدف درمان کووید-۱۹ در بیماران بستری به دلیل بیماری کووید-۱۹ متوسط یا شدید می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد (۲). استفاده از باریسیتینیب (Olumiant) توسط آژانس دارویی اروپا^۲ یا سازمان غذا و داروی آمریکا^۳ برای کووید-۱۹ تأیید نشده است. در ۲۸ جولای سال ۲۰۲۱ میلادی،

1. Janus kinase
2. European Medicines Agency (EMA)
3. Food and Drug Administration (FDA)
4. Emergency use authorization (EUA)
5. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)

این گزارش جهت به روزرسانی نتایج منتشر شده در مورد اثربخشی و ایمنی داروی باریسیتینیب در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ تدوین شده است. این مطالعه از نوع مطالعات ارزیابی فناوری سلامت سریع بوده که از طریق جستجو پایگاه‌های داده‌ای به جمع‌آوری مقالات مرتبط پرداخت و از طریق تحلیل تماتیک آنها، سعی در ایجاد ارائه راهنما برای مصرف داروی مورد بررسی دارد. لذا به منظور تدوین این مرور سریع یا گزارش فنی، چهار مرحله انجام گرفت: (۱) جستجوی شواهد از طریق پایگاه‌های داده‌ای نظیر کتابخانه الکترونیکی - PubMed، Scopus، Cochrane library، Sci-ence direct و Google Scholar و پایگاه‌های گزارش‌های HTA مانند (NICE, CADTH, EUnetHTA) با استفاده از راهبرد مناسب جستجو از طریق ترکیب واژه‌های مرتبط با دارو؛ (۲) غربالگری مطالعات یافت شده با استفاده از معیارهای ورود و خروج مناسب؛ (۳) استخراج داده‌ها از مطالعات نهایی با استفاده از یک فرم ساختاریافته؛ (۴) تحلیل داده‌ها. جستجوی پایگاه‌های مذکور، ۴ ماه پس از اولین گزارش منتشر شده در تاریخ ۱۱ بهمن ۱۴۰۰ برابر با ۳۱ ژانویه سال ۲۰۲۲ میلادی انجام پذیرفت. با استفاده از راهبرد جستجو واجد نام دارو و بیماری و پس از بررسی عناوین و چکیده‌ها، ۱۴ مقاله وارد مطالعه گردید که دو مورد آن، ارزیابی بالینی تصادفی شده بود. همچنین با جستجو در سایت کارآزمایی‌های بالینی <https://clinicaltrials.gov>، ۲۵ پروپوزال مطالعه کارآزمایی بالینی در حال اجرا یافت شدند.

یافته‌ها

به طور کلی در جستجوی جدید انجام شده، ۲۵ کارآزمایی بالینی ثبت شده بود؛ اما همچنان از پنج کارآزمایی بالینی تکمیل شده، گزارش دو مورد به چاپ رسیده بود که یکی از آنها اثر باریسیتینیب را به تنهایی در مقابل دارونما سنجیده بود و دیگری اثر ترکیب باریسیتینیب را با رمدسیویر در مقایسه با دارونما مورد ارزیابی قرار داده بود. نتایج اثربخشی و ایمنی این دو کارآزمایی به اختصار در جدول‌های زیر آورده شده است (جدول ۱ و ۲):

جدول ۱. نتایج اثربخشی و ایمنی فاز ۳ کارآزمایی بالینی داروی باریسیتینیب

Adaptive COVID-19 Treatment Trial 2 (ACTT-2) (4)				
توضیحات	SOC (n =761)	Baricitinib + SOC (n=764)		
OR = 0.85 P = 0.18	۳۰/۵ (درصد ۷/۱۴)	۲۷/۸ (درصد ۴/۶۶)	بهبود علائم بالینی (سطح اکسیژن، استفاده از تهویه مکانیکی، تهاجمی و غیرتهاجمی و مرگ در روز ۲۸)	
HR = 0.57 P = 0.0018	۱۰۰/۷۶۱ (درصد ۱۳)	۶۲/۷۶۴ (درصد ۸)	مرگ و میر با تمامی علل	
RR = 1.11 P = 0.15	۱۱ روز	۱۰ روز	میان‌ه زمان بهبود	
P = 0.059	۲۳/۷ (۰/۳۹)	۲۴/۵ (۰/۳۹)	تعداد روزهای بدون نیاز به ونتیلاتور	
P = 0.063	۱۳/۷ (۰/۴۰)	۱۲/۹ (۰/۴۰)	مدت زمان بستری	
	۱۱۵ (درصد ۱۵)	۱۱۳ (درصد ۱۸)	فراوانی عوارض جانبی	
	۸۹ (درصد ۱۲)	۹۰ (درصد ۱۲)		متوسط
	۱۳۰ (درصد ۱۷)	۱۱۱ (درصد ۱۵)		شدید
	۳۱ (درصد ۴)	۱۲ (درصد ۲)	مرگ به علت عوارض جانبی	

جدول ۲. نتایج اثربخشی و ایمنی فاز ۳ کارآزمایی بالینی داروی باریسیتینیب به همراه رمدسیویر

Adaptive COVID-19 Treatment Trial 2 (ACTT-2) (5)			
توضیحات	Remdesivir Plus Placebo	Remdesivir Plus Baricitinib	
	۳۷/۵۱۸ (درصد ۷/۱۴)	۲۴/۵۱۵ (درصد ۴/۶۶)	مرگ‌ومیر با تمامی علت
	۸ روز	۷ روز	میانه زمانه بهبود
	۱/۱۶		نسبت نرخ بهبود
	۱۸ روز	۱۰ روز	میانه زمانه بهبود بیماران استفاده کننده از جریان اکسیژن بالا یا ونتیلاتور غیرتهاجمی
	۱/۵۱ روز		نسبت نرخ بهبود بیماران استفاده کننده از جریان اکسیژن بالا یا ونتیلاتور غیرتهاجمی
	۷/۸ درصد	۵/۱ درصد	مرگ‌ومیر ۲۸ روزه
	۲۱ درصد	۱۶ درصد	فراوانی عوارض جانبی
شایع‌ترین عوارض جانبی درجه ۳ یا ۴ که در حداقل ۵ درصد از همه بیماران اتفاق افتاده بود، هیپرگلیسمی، کم‌خونی، کاهش تعداد لنفوسیت‌ها و آسیب‌های کلیوی حاد بود	۲۳۸ (درصد ۴۶/۸)	۲۰۷ (درصد ۴۰/۷)	عوارض جانبی درجه ۳ و ۴
	۱۰۷ بیمار (۲۱ درصد)	۸۱ بیمار (۱۶ درصد)	عوارض جانبی جدی
	۵۷ بیمار (۱۱/۲ درصد)	۳۰ بیمار (۵/۹ درصد)	عوارض جانبی غیرجدی

در کنار کارآزمایی‌های صورت گرفته، مطالعات مشاهده‌ای مختلفی در مورد اثربخشی و ایمنی باریسیتینیب به تنهایی یا مصرف همزمان آن با سایر داروها مانند رمدسیویر نیز انجام شده بود که خلاصه نتایج آنها در جدول ذیل آورده شده است (جدول ۳).

جدول ۳. نتایج اثربخشی و ایمنی مطالعات مشاهده‌ای داروی باریسیتینیب به تنهایی یا مصرف همزمان آن با داروهایی مانند رمدسیویر

Baricitinib reduces 30-day mortality in older adults with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia (6)				
توضیحات	Remdesivir Plus Placebo (164 = n)	Remdesivir Plus Baricitinib (164 = n)		
۵۴ درصد کاهش P = 0.001	۱۵/۱ درصد	۷ درصد	< ۷۰ سال	مرگ و میر با تمامی علت
۴۸ درصد کاهش P = 0.001	۳۸/۵ درصد	۲۰/۵ درصد	≥ ۷۰ سال	
		۸/۱ درصد	< ۷۰ سال	کاهش مرگ و میر ۳۰ روزه
		۱۸/۵ درصد	≥ ۷۰ سال	
P = 0.001	۲۴/۹ روز	۲۹/۳ روز	< ۷۰ سال	میان‌ه زمان بقا تا زمان بررسی پیامدها
	۱۷/۵ روز	۲۶/۵ روز	≥ ۷۰ سال	
HR = 0.21 P = 0.001	۲۶	۱۱	< ۷۰ سال	مرگ و میر ۳۰ روزه
HR = 0.14 P = 0.001	۸	۳	≥ ۷۰ سال	
Baricitinib against severe COVID-19: effectiveness and safety in hospitalised pretreated patients (7)				
	Baricitinib			
	۱۰۰ درصد			میزان بقا ۳۰ و ۶۰
	۳			بهبود علائم بالینی (براساس نمره IQR (۱=سلامت کامل و ۸=مرگ)
	۱۲ روز			میان‌ه زمان احیا یا بهبود
Baricitinib improves respiratory function in patients treated with corticosteroids for SARS-CoV-2 pneumonia: an observational cohort study (8)				
	Corticosteroids (n = 50)	Baricitinib + Corticosteroids (n = 62)		
p = 0.200	۲۲۰	۲۸۹		تغییر در سطح اشباع اکسیژن SpO2/FiO2 براساس مقیاس IQR از زمان بستری شدن تا زمان ترخیص
p = 0.001	۳۱	۱۶		بیماران ترخیص شده نیازمند به اکسیژن کمکی
p = 0.046	۱۴	۸		بیماران نیازمند به اکسیژن کمکی یک ماه بعد از ترخیص

Baricitinib plus Dexamethasone compared to Dexamethasone for the treatment of severe COVID-19 pneumonia: a retrospective analysis (9)			
	Dexamethasone	Baricitinib plus Dexamethasone	
P = 0.01	۶	۸	میانه مدت اقامت در بیمارستان (IQR)
P = 0.05	۲۶ نفر (۳۵/۱)	۵۹ نفر (۴۷/۶)	پذیرش ICU
P = 0.01	۵ نفر	۲۶ نفر	بهبود سطح اکسیژن
P = 0.94	۱۰ نفر	۱۵ نفر	کاهش نیاز به تهویه مکانیکی تهاجمی
P = 0.01	۳۰ نفر	۲۵ نفر	مرگومیر ۳۰ روزه
Clinical impact of combination therapy with Baricitinib, Remdesivir, and Dexamethasone in patients with severe COVID-19 (10)			
	Baricitinib + Remdesivir + Dexamethasone		
	۱ نفر از ۴۴ بیمار (۲/۳ درصد)		مرگومیر در روز ۲۸
	۱۷ نفر از ۱۹ بیمار (۹۰ درصد)		عدم نیاز به تهویه مکانیکی تهاجمی
	۲۴ نفر از ۲۵ بیمار (۹۶ درصد)		جداسازی لوله‌های تهویه مکانیکی تهاجمی
	۱۵ از ۴۴ بیمار (۳۴ درصد)		همه عوارض جانبی (اختلال عملکرد کبد، ترومبوز، اختلال عملکرد کلیه و ...)
Impact of high dose of Baricitinib in severe COVID-19 pneumonia: a prospective cohort study in Bangladesh (11)			
	Usual dose of Baricitinib	High dose of Baricitinib	
P = 0.001	۸	۵	میانه روزهایی که سطح اکسیژن خون بالاتر از ۹۴ درصد براساس شاخص (IQR)
P = 0.001	۸	۵	میانه روزهایی که به اکسیژن کمکی نیاز نبود (IQR)
P = 0.020	۲۰ (۱۷/۲ درصد)	۱۱ (۹ درصد)	تعداد بیماران نیازمند به ICU
P = 0.072	۱۲	۱۵	میانه مدت اقامت در بیمارستان (IQR)
P = 0.001	۷ نفر (۶ درصد)	۴ نفر (۳/۳ درصد)	مرگومیر ۳۰ روزه
Additional Baricitinib loading dose improves clinical outcome in COVID-19 (12)			
	Loading dose (20 = n)	No loading dose (17 = n)	
P = 0.180	۳	۴	روزهای مورد نیاز برای افزایش سطح اکسیژن (IQR)
P = 0.001	۵	۸	روزهای مورد نیاز برای توقف اکسیژن کمکی (IQR)
P = 0.005	۲ نفر (۱۰ درصد)	۵ نفر (۲۹/۴ درصد)	بیماران نیازمند به ICU
P = 0.141	۱ نفر (۵ درصد)	۲ نفر (۱۱/۸ درصد)	بیماران اینتوبه شده برای تهویه مکانیکی تهاجمی
P = 0.028	۱۲	۱۵	میانه مدت اقامت در بیمارستان (IQR)
P = 0.906	۱ نفر (۵ درصد)	۱ نفر (۵/۹ درصد)	مرگومیر ۳۰ روزه

Impact of the Addition of Baricitinib to Standard of Care Including Tocilizumab and Corticosteroids on Mortality and Safety in Severe COVID-19 (13)

	SOC (n = 95)	Baricitinib + SOC (n= 95)	
Adjusted hazard ratio = 0.76	۱۵ نفر از ۱۶ نفر	۲۴ نفر از ۲۵ نفر	مرگ و میر ۲۸ روزه
Adjusted hazard ratio = 1.17	۲۰ از ۲۱ نفر	۲۹ از ۳۱ نفر	مرگ و میر ۶۰ روزه
Adjusted hazard ratio = 1.14	۲۰ از ۲۱ نفر	۲۹ از ۳۱ نفر	مرگ و میر ۹۰ روزه
	۱۳ نفر از ۱۴ نفر	۲۶ نفر از ۲۷ نفر	استفاده از تهویه مکانیکی
	۱۸ نفر از ۱۹ نفر	۳۴ نفر از ۳۶ نفر	پذیرش در ICU

Real-Life Effectiveness and Safety of Baricitinib as Adjunctive to Standard-of-Care Treatment in Hospitalized Patients with Severe Coronavirus Disease 2019 (14)

	SOC (n = 176)	Baricitinib + SOC (n= 193)	
P = 0.21	۴۲ نفر (۲۳/۹ درصد)	۱۱ نفر (۱۶/۴ درصد)	پذیرش در ICU
P = 0.005	۴۵ نفر (۲۶/۶ درصد)	۲۷ نفر (۱۴/۷ درصد)	مرگ
P = 0.002	۶۵ نفر (۳۶/۹ درصد)	۴۳ نفر (۲۲/۳ درصد)	ترکیب مرگ و ICU

به علاوه موارد مذکور، دو مطالعه مروری در مورد اثربخشی و ایمنی Baricitinib انجام شده بود که هر دو مطالعه مذکور، دو کارآزمایی‌های بالینی یافت شده را خلاصه نموده بودند و گزارش نمودند مصرف این دارو میزان مرگ و میر ۲۸ روزه در بیماران بستری مبتلا به کووید-۱۹ را به طور معناداری کاهش داده است و نتیجه گرفتند این دارو ممکن است یک داروی امیدبخش، ایمن و مؤثر برای سندرم حاد تنفسی ناشی از کرونا ویروس باشد که مزایایی همچون کم هزینه بودن، تولید آسان و ذخیره سازی آسان نیز دارد (۱۵، ۲). یک مطالعه هزینه اثربخشی بر روی داروی باریسیتینیب نیز نشان داد که از منظر پرداخت کننده ترکیب درمانی Baricitinib به علاوه مراقبت‌های استاندارد در مقایسه با مراقبت‌های استاندارد به تنهایی به ازای هزینه‌ای معادل ۱۷۲۷۶ دلار، سال‌های طول عمر تعدیل شده با کیفیت زندگی یا QALY را معادل ۰/۶۷۳ و سال‌های زندگی به دست آمده را معادل ۰/۸۳۷ افزایش می‌دهد. به علاوه، اضافه کردن Baricitinib میزان بقا را ۵/۱ درصد افزایش و میزان استفاده از تهویه مکانیکی را ۱/۶ درصد کاهش داده بود. نسبت هزینه اثربخشی افزایشی مورد پایه، معادل ۲۵۷۷۴ دلار به ازای هر QALY به دست آمده و ۲۰۶۳۸ دلار به ازای سال زندگی به دست آمده بود (۱۶).

- ◆ مطالعات انجام شده بر روی داروی باریسیتینیب حاکی از ایمن و اثربخش بودن این دارو در مبتلایان به کووید-۱۹ است؛
- ◆ چند مطالعه غیرکارآزمایی بالینی که بر روی دوزهای بالاتر باریسیتینیب انجام شده بود، نشان داد مصرف این دارو با دوزهای بالاتر، اثربخشی بالینی آن را افزایش می دهد؛
- ◆ در صورت تأیید استفاده از این دارو در کشور، لازم است تمهیدات لازم برای فراهم نمودن آن با قیمت مناسب و پوشش هزینه آن به نحوی که دسترسی برای عموم مردم فراهم شود، انجام شود و به نظر می رسد در حال حاضر، امکان تولید دارو در داخل کشور با هزینه های بسیار پایین تر قابل اجرا باشد؛
- ◆ توصیه می شود تا تکمیل مطالعات در حال اجرا و انجام مطالعات داخلی اثربخشی و هزینه اثربخشی، با توجه به شواهد نسبتاً محدود موجود، استفاده اضطراری از باریسیتینیب به تنهایی برای بیماران بستری مبتلا به کووید-۱۹ در دستور کار سیاستگذاران حوزه سلامت قرار گیرد.

1. EMA. Olimiant (baricitinib): EPAR – Medicine overview. 2020.
2. Team ERCRRA. Baricitinib for the treatment of COVID-19. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; September 2021. Report No.: RCR18.
3. Panel C-TG, inventor. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines 20212021.
4. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, 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. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021.
5. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(9):795-807.
6. Abizanda P, Calbo Mayo JM, Mas Romero M, Cortés Zamora EB, Tabernero Sahuquillo MT, Romero Rizos L, et al. Baricitinib reduces 30day mortality in older adults with moderate to severe COVID-19 pneumonia. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2021;69(10):2752-8.
7. Gómez RI, Méndez R, Palanques-Pastor T, Ballesta-López O, Almenar CB, Vericat JEM, et al. Baricitinib against severe COVID-19: effectiveness and safety in hospitalised pretreated patients. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2021.
8. Rodríguez-García JL, Sanchez-Nieves G, Arevalo-Serrano J, García-Gomez C, Jiménez-Vizueté JM, Martínez-Alfaro E. Baricitinib improves respiratory function in patients treated with corticosteroids for SARS-CoV-2 pneumonia: an observational cohort study. *Rheumatology*. 2021;60(1):399-407.
9. Pérez-Alba E, Nuzzolo-Shihadeh L, Aguirre-García GM, Espinosa-Mora J, Lecona-García JD, Flores-Pérez RO, et al. Baricitinib plus dexamethasone compared to dexamethasone for the treatment of severe COVID-19 pneumonia: a retrospective analysis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2021.
10. Izumo T, Kuse N, Awano N, Tone M, Sakamoto K, Takada K, et al. Clinical impact of combination therapy with baricitinib, remdesivir, and dexamethasone in patients with severe COVID-19. *Respiratory Investigation*. 2021.
11. Hasan MJ, Rabbani R, Anam AM, Huq SMR, Polash MMI, Nessa SST, et al. Impact of high dose of baricitinib in severe COVID-19 pneumonia: a prospective cohort study in Bangladesh. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):1-9.
12. Hasan MJ, Rabbani R, Anam AM, Huq SMR. Additional baricitinib loading dose improves clinical outcome in COVID-19. *Open Medicine*. 2021;16(1):041-6.
13. Masía M, Padilla S, García JA, García-Abellán J, Navarro A, Guillén L, et al. Impact of the Addition of Baricitinib to Standard of Care Including Tocilizumab and Corticosteroids on Mortality and Safety in Severe COVID-19. *Frontiers in medicine*. 2021;8.
14. Tziolos N, Karofylakis E, Grigoropoulos I, Kazakou P, Koullias E, Savva A, et al., editors. Real-Life Effectiveness and Safety of Baricitinib as Adjunctive to Standard-of-Care Treatment in Hospitalized Patients With Severe Coronavirus Disease 2019. *Open forum infectious diseases*; 2022: Oxford University Press US.
15. Lin Z, Niu J, Xu Y, Qin L, Ding J, Zhou L. Clinical Efficacy and Adverse Events of Baricitinib Treatment for Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. Available at SSRN 3929406. 2021.
16. Ohsfeldt R, Kelton K, Klein T, Belger M, Mc Collam PL, Spiro T, et al. Cost-effectiveness of Baricitinib Compared with Standard of Care in Hospitalized Patients With COVID-19 in the United States: A Modelling Study. *Clinical Therapeutics*. 2021.

