



مؤسسه ملی تحقیقات سلامت
جمهوری اسلامی ایران

گزاره برگ پاسخ سریع به سوالات کووید-۱۹

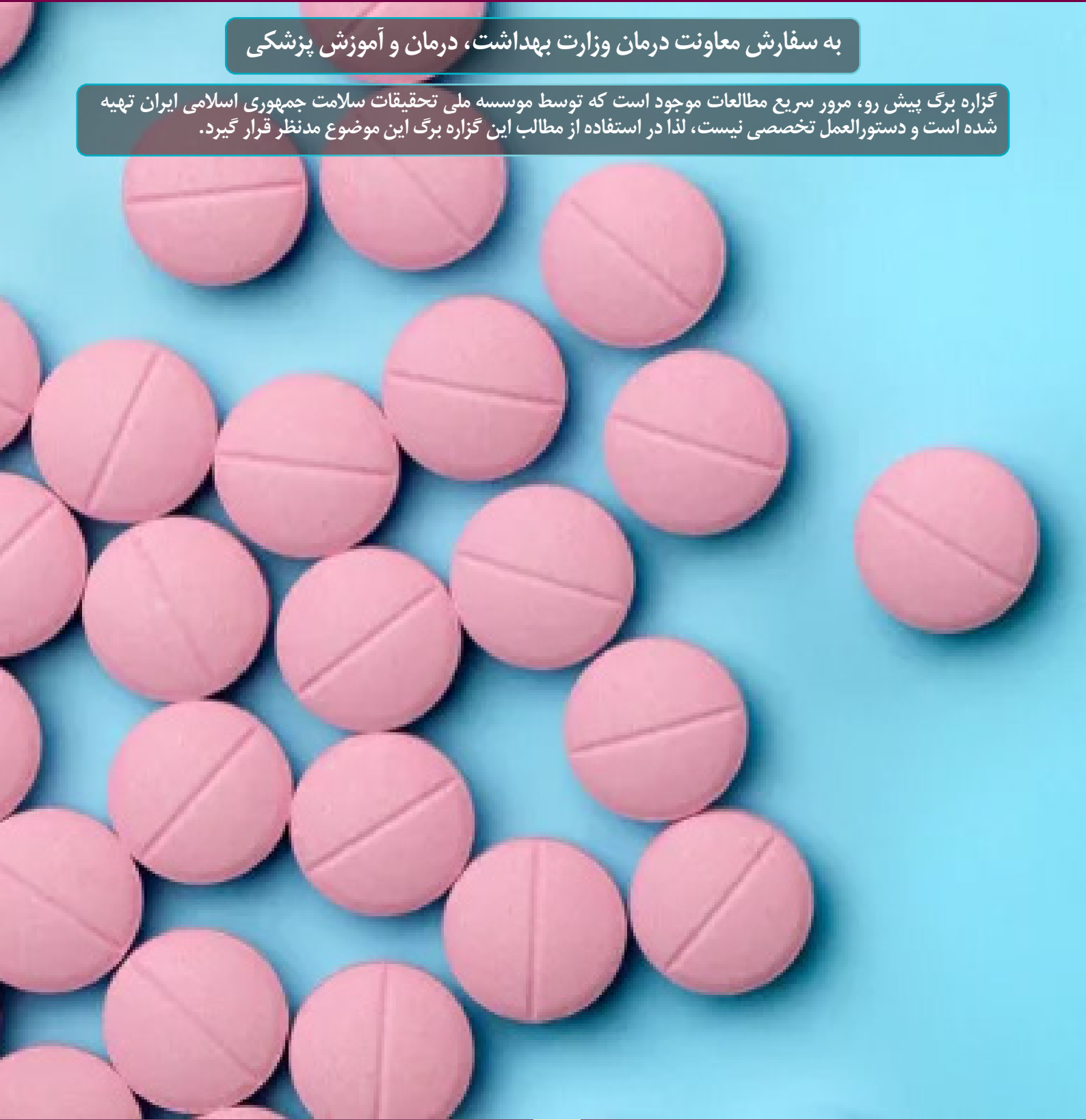
تاریخ انتشار: ۸ آبان ۱۴۰۰

شماره: ۲۸

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

به سفارش معاونت درمان 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.



پیام اصلی

- ♦ با توجه به شواهد نسبتاً محدود موجود، استخراج شده از دو کارآزمایی بالینی تصادفی شده که اخیراً اجرای آن‌ها پایان یافته‌است؛ 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. همچنین می‌تواند علائم بالینی را بهبود بخشد و نیاز به تهویه مکانیکی تهاجمی و غیرتهاجمی را کاهش دهد. به علاوه، 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 داده‌است مصرف این دارو در آمریکا تا حد قابل قبولی هزینه‌اثربخش بوده‌است. 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؛
- ♦ باریسیتینیب (Baricitinib) با نام تجاری Olumiant معمولاً برای درمان آرتریت روماتوئید فعال متوسط تا شدید در بیماران بالغ که پاسخ مناسبی به یک یا چند داروی ضدروماتیسمی نداده‌اند، مورد استفاده قرار می‌گیرد. با بروز همه‌گیری کووید-۱۹ از این دارو برای درمان بیماران بستری مبتلا به کووید-۱۹ متوسط یا شدید نیز استفاده شده است که هدف این مرور سریع، ارزیابی اثر آن می‌باشد؛
- ♦ با جستجوی پایگاه‌های اطلاعات پزشکی در تاریخ ۲۱ مهرماه ۱۴۰۰، ۸۲۸ مقاله مرتبط شناسایی شد که ۲۳ مورد آن کارآزمایی بالینی تصادفی شده بود. از این تعداد کارآزمایی بالینی، ۱۹ مطالعه در حال انجام بود و ۴ مطالعه خاتمه یافته بود که دو مطالعه آن گزارش منتشر شده داشت که مورد استفاده قرار گرفت. نهایتاً یافته‌های این دو مطالعه منتشر شده با شواهد به‌دست آمده از ۱۱ مطالعه غیرکارآزمایی بالینی تکمیل شد؛ نتایج دو کارآزمایی بالینی نشان داد مصرف باریسیتینیب در بیماران بستری مبتلا به کووید-۱۹ با علائم متوسط تا شدید؛ در مقایسه با دارونما، میزان مرگ ۲۸ روزه را ۳۸٪ درصد کاهش داد ($HR = 0/57$). اما میزان مرگ ۲۸ روزه در مصرف هم‌زمان باریسیتینیب با رمدسیور در مقایسه با گروه دارونما ۵/۱ درصد کاهش یافت ($HR = 0/65$). همچنین، مصرف باریسیتینیب موجب بهبود علائم بالینی و کاهش نیاز به تهویه مکانیکی تهاجمی و غیرتهاجمی شد. یک مطالعه هزینه‌اثربخشی بر روی باریسیتینیب نیز نشان داد که این دارو می‌تواند به ازای ۱۷۲۷۶ دلار هزینه، "طول عمر تعدیل شده با کیفیت زندگی" را ۰/۶۷ و سال‌های زندگی به‌دست آمده را ۰/۸۳ افزایش دهد. به علاوه، 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 می‌دهد؛
- ♦ 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 به‌نظر می‌رسد در حال حاضر امکان تولید دارو در داخل کشور با هزینه‌های بسیار پایین‌تر قابل اجرا باشد؛
- ♦ توصیه می‌شود تا تکمیل مطالعات در حال اجرا و انجام مطالعات داخلی اثربخشی و هزینه‌اثربخشی، 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.

مقدمه

باریسیتینیب (Baricitinib) یک مهارکننده انتخابی و برگشت پذیر 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 (۱). 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 آرتریت 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 اتوپیک متوسط تا شدید در بیماران بالغ که کاندید درمان سیستمیک هستند توصیه می‌شود (۱).

بر اساس 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 ۲۰۲۱، سازمان غذا و داروی آمریکا مجوز استفاده اضطراری^۴ 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^۵ استفاده شود (۹). بر اساس 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 بر اساس 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.

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

روش پژوهش

این گزارش 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 یک راهنمای سیاستگذاری در خصوص این دارو داشت. لذا به‌منظور تدوین این مرور سریع یا گزارش فنی، چهار مرحله انجام گرفت: (۱) جستجوی شواهد از طریق پایگاه‌های داده‌ای نظیر کتابخانه الکترونیکی NICE, CADTH, EU-) مانند HTA گزارشات و پایگاه‌های گزارشات Google Scholar و PubMed, Scopus, Cochrane library, Science direct (netHTA) با استفاده از راهبرد مناسب جستجو از طریق ترکیب واژه‌های مرتبط با دارو؛ (۲) غربالگری مطالعات یافت‌شده 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 در تاریخ ۲۱ مهر ۱۴۰۰ برابر با ۱۳ اکتبر ۲۰۲۱ انجام پذیرفت. با استفاده از راهبرد جستجو واجد نام دارو و بیماری و پس از بررسی عناوین و چکیده‌ها، ۸۲۸ مقاله به‌دست آمد که پس از تطبیق معیارهای ورود، در نهایت ۱۳ مقاله وارد مطالعه گردید که دو مورد آن ارزیابی بالینی تصادفی شده بود. همچنین با جستجو در سایت کارآزمایی‌های بالینی (<https://clinicaltrials.gov>)، ۲۳ پروپوزال مطالعه کارآزمایی بالینی در حال اجرا یافت شدند.

یافته‌ها

به‌طور کلی از چهار کارآزمایی بالینی تکمیل شده یافت 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)				
	Baricitinib + SOC (n=764)	SOC (n =761)	توضیحات	
بهبود علائم بالینی (سطح اکسیژن، استفاده از تهویه مکانیکی، تهاجمی و غیر تهاجمی و مرگ در روز ۲۸)	۲۷/۸ (درصد ۴/۶۶)	۳۰/۵ (درصد ۷/۱۴)	OR = 0/58 P = 0/81	
مرگ و میر با تمامی علل	۶۲/۷۶۴ (درصد ۸)	۱۰۰/۷۶۱ (درصد ۱۳)	HR = 0/57 P = 0/0018	
میان زمان بهبود	۱۰ روز	۱۱ روز	RR = 1/11 P = 0/15	
تعداد روزهای بدون نیاز به ونتیلاتور	۲۴/۵ (۰/۳۹)	۲۳/۷ (۰/۳۹)	P = 0/059	
مدت زمان بستری	۱۲/۹ (۰/۴۰)	۱۳/۷ (۰/۴۰)	P = 0/063	
فراوانی عوارض جانبی	کم	۱۱۳ (درصد ۱۸)	۱۱۵ (درصد ۱۵)	-
	متوسط	۹۰ (درصد ۱۲)	۸۹ (درصد ۱۲)	-
	شدید	۱۱۱ (درصد ۱۵)	۱۳۰ (درصد ۱۷)	-
مرگ به علت عوارض جانبی	۱۲ (درصد ۲)	۳۱ (درصد ۴)	-	

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

Adaptive COVID-19 Treatment Trial 2 (ACTT-2)(4)			
	Remdesivir Plus Baricitinib	Remdesivir Plus Placebo	توضیحات
مرگ و میر با تمامی علت	۲۴/۵۱۵ (درصد ۴/۶۶)	۳۷/۵۱۸ (درصد ۷/۱۴)	-
میان زمان بهبود	۷ روز	۸ روز	-
نسبت نرخ بهبود	۱/۱۶		-
میان زمان بهبود بیماران استفاده کننده از جریان اکسیژن بالا یا ونتیلاتور غیر تهاجمی	۱۰ روز	۱۸ روز	-
نسبت نرخ بهبود بیماران استفاده کننده از جریان اکسیژن بالا یا ونتیلاتور غیر تهاجمی	۱/۵۱		-
مرگ و میر ۲۸ روزه	۵/۱ درصد	۷/۸ درصد	-
فراوانی عوارض جانبی	۱۶ درصد	۲۱ درصد	-
عوارض جانبی درجه ۳ و ۴	۲۰/۷ (درصد ۴۰/۷)	۲۳/۸ (درصد ۴۶/۸)	شایع ترین عوارض جانبی درجه ۳ یا ۴ که در حداقل ۵ درصد از همه بیماران اتفاق افتاده بود، هیپرکلیسمی، کم خونی، کاهش تعداد لنفوسیتها و آسیبهای کلیوی حاد بود
عوارض جانبی جدی	۸۱ بیمار (۱۶ درصد)	۱۰۷ بیمار (۲۱ درصد)	-
عوارض جانبی غیر جدی	۳۰ بیمار (۵/۹ درصد)	۵۷ بیمار (۱۱/۲ درصد)	-

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 داروهای مانند رمدسیویر

Baricitinib reduces 30-day mortality in older adults with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia (6)				
		Remdesivir Plus Baricitinib (164 = n)	Remdesivir Plus Placebo (164 = n)	توضیحات
مرگ‌ومیر با تمامی علت	< ۷۰ سال	۷ درصد	۱۵/۱ درصد	۵۴ درصد کاهش P = 0/001
	≥ ۷۰ سال	۲۰/۵ درصد	۳۸/۵ درصد	۴۸ درصد کاهش P = 0/001
کاهش مرگ‌ومیر ۳۰ روزه	< ۷۰ سال	۸/۱ درصد	-	-
	≥ ۷۰ سال	۱۸/۵ درصد	-	-
میان‌ه زمان بقا تا زمان بررسی پیامدها	< ۷۰ سال	۲۹/۳ روز	۲۴/۹ روز	P = 0/001
	≥ ۷۰ سال	۲۶/۵ روز	۱۷/۵ روز	
مرگ‌ومیر ۳۰ روزه	< ۷۰ سال	۱۱	۲۶	HR = 0/21 P = 0/001
	≥ ۷۰ سال	۳	۸	HR = 0/14 P = 0/001
Baricitinib against severe COVID-19: effectiveness and safety in hospitalised pretreated patients (7)				
		Baricitinib		-
میزان بقا ۳۰ و ۶۰		۱۰۰ درصد		-
بهبود علائم بالینی (براساس نمره IQR) (۱ = سلامت کامل و ۸ مرگ)		۳		-
میان‌ه زمان احیا یا بهبود		۱۲ روز		-
Baricitinib improves respiratory function in patients treated with corticosteroids for SARS-CoV-2 pneumonia: an observational cohort study (8)				
		Baricitinib + Corticosteroids (62 = n)	Corticosteroids (50 = n)	-
تغییر در سطح اشباع اکسیژن SpO ₂ /FiO ₂ براساس مقیاس IQR از زمان بستری شدن تا زمان ترخیص		۲۸۹	۲۲۰	p = 0/200
بیماران ترخیص شده نیازمند به اکسیژن کمکی		۱۶	۳۱	p = 0/001
بیماران نیازمند به اکسیژن کمکی یک ماه بعد از ترخیص		۸	۱۴	p = 0/046

Baricitinib plus dexamethasone compared to dexamethasone for the treatment of severe COVID-19 pneumonia: a retrospective analysis (9)

	Baricitinib plus dexamethasone	Dexamethasone	-
میانۀ مدت اقامت در بیمارستان (IQR)	۸	۶	P = 0/01
پذیرش ICU	۵۹ نفر (۴۷/۶)	۲۶ نفر (۳۵/۱)	P = 0/05
بهبود سطح اکسیژن	۲۶ نفر	۵ نفر	P = 0/01
کاهش نیاز به تهویه مکانیکی تهاجمی	۱۵ نفر	۱۰ نفر	P = 0/94
مرگومیر ۳۰ روزه	۲۵ نفر	۳۰ نفر	P = 0/01

Clinical impact of combination therapy with baricitinib, remdesivir, and dexamethasone in patients with severe COVID-19 (10)

	Baricitinib + remdesivir + dexamethasone	-
مرگومیر در روز ۲۸	۱ نفر از ۴۴ بیمار (۲/۳ درصد)	-
عدم نیاز به تهویه مکانیکی تهاجمی	۱۷ نفر از ۱۹ بیمار (۹۰ درصد)	-
جداسازی لوله‌های تهویه مکانیکی تهاجمی	۲۴ نفر از ۲۵ بیمار (۹۶ درصد)	-
همه عوارض جانبی (اختلال عملکرد کبد، ترومبوز، اختلال عملکرد کلیه و ...)	۱۵ از ۴۴ بیمار (۳۴ درصد)	-

Impact of high dose of baricitinib in severe COVID-19 pneumonia: a prospective cohort study in Bangladesh (11)

	high dose of baricitinib	Usual dose of baricitinib	-
میانۀ روزهایی که سطح اکسیژن خون بالاتر از ۹۴ درصد براساس شاخص (IQR)	۵	۸	P = 0/001
میانۀ روزهایی که به اکسیژن کمکی نیاز نبود (IQR)	۵	۸	P = 0/001
تعداد بیماران نیازمند به ICU	۱۱ (۹ درصد)	۲۰ (۱۷/۲ درصد)	P = 0/20
میانۀ مدت اقامت در بیمارستان (IQR)	۱۵	۱۲	P = 0/72
مرگومیر ۳۰ روزه	۴ نفر (۳/۳ درصد)	۷ نفر (۶ درصد)	P = 0/001

Additional baricitinib loading dose improves clinical outcome in COVID-19 (12)

	No loading dose (17 = n)	Loading dose (20 = n)	-
روزهای مورد نیاز برای افزایش سطح اکسیژن (IQR)	۴	۳	P = 0 /180
روزهای مورد نیاز برای توقف اکسیژن کمکی (IQR)	۸	۵	P = 0/001
بیماران نیازمند به ICU	۵ نفر (۲۹/۴ درصد)	۲ نفر (۱۰ درصد)	P = 0/005
بیماران اینتوبه شده برای تهویه مکانیکی تهاجمی	۲ نفر (۱۱/۸ درصد)	۱ نفر (۵ درصد)	P = 0/141
میانۀ مدت اقامت در بیمارستان (IQR)	۱۵	۱۲	P = 0/028
مرگومیر ۳۰ روزه	۱ نفر (۵/۹ درصد)	۱ نفر (۵ درصد)	P = 0/906

به علاوه دو مطالعه مروری در مورد اثربخشی و ایمنی Baricitinib انجام شده بود که در هر دو مطالعه مذکور، دو کارآزمایی بالینی یافت شده را خلاصه نموده بودند و طبق انتظار گزارش نمودند، مصرف این دارو میزان مرگومیر 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 (۲).
 (۱۳). یک مطالعه هزینه اثربخشی بر روی داروی باریسیتینیب نیز نشان داد که از منظر پرداخت کننده، ترکیب درمانی Baricitinib به علاوه مراقبت های استاندارد در مقایسه با مراقبت های استاندارد به تنهایی به ازای هزینه ای معادل ۱۷۲۷۶ دلار، سال های طول عمر تعدیل شده با کیفیت زندگی یا QALY را معادل ۰/۶۷۳ و سال های زندگی به دست آمده را معادل ۰/۸۳۷ افزایش می دهد.
 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 (۱۴).

منابع

1. EMA. Olumiant (baricitinib): EPAR – Medicine overview. 2020.
2. Team ERCRRRA. Baricitinib for the treatment of COVID-19. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA: September 2021 RCR18.
3. Panel C-TG, inventor Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines 2021 2021.
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 30-day 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. Rodriguez-Garcia JL, Sanchez-Nievas G, Arevalo-Serrano J, Garcia-Gomez C, Jimenez-Vizuete JM, Martinez-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-Garcia 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. 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.
14. 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.

