

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

ACTUALIZACIONES BASADAS EN EVIDENCIA COVID-19

Baricitinib para el tratamiento de pacientes con COVID-19

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias COVID
N°15

Fecha de realización: 17 de febrero de 2022

Fecha de última actualización: 17 de febrero de 2022



Ministerio de Salud
Argentina

RESUMEN EJECUTIVO

Conclusiones por dominio

Efectos en la salud	Baricitinib podría reducir la mortalidad y probablemente reduce la necesidad de ventilación mecánica y la duración de la misma (certeza moderada ⊕⊕⊕○). Probablemente reduce el tiempo hasta la mejoría clínica y es probable que no tenga efecto sobre los eventos adversos serios (certeza moderada ⊕⊕⊕○).	
Implementación: barreras y costo comparativo	La tecnología está disponible en nuestro país pero aún no está autorizada su comercialización en personas con COVID-19. Su forma de administración oral facilitaría su implementación, pero el costo comparativo por tratamiento sería elevado y no se conoce la disponibilidad del laboratorio para responder a la demanda sin afectar la equidad en la distribución.	
Recomendaciones	Las guías de práctica clínica identificadas recomiendan en forma fuerte o condicional a favor de su uso en pacientes con enfermedad grave o crítica.	

Conclusiones por población

Pacientes con enfermedad severa o crítica

Baricitinib probablemente reduce la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica y la duración de la misma (certeza moderada ⊕⊕⊕○). Probablemente reduce el tiempo hasta la mejoría clínica y es probable que no tenga efecto sobre los eventos adversos serios (certeza moderada ⊕⊕⊕○). La tecnología está disponible en nuestro país pero aún no está autorizada su comercialización en personas con COVID-19 y el costo estimado por tratamiento sería elevado. Su forma de administración facilita su implementación, aunque se desconoce la capacidad del laboratorio para responder a la demanda. Las guías de práctica clínica recomiendan su uso en personas con enfermedad severa o crítica.	
---	--

Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, vacunados sin riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 3 y 4 de NIH)

Baricitinib NO ha sido evaluado en esta población.	
--	--

Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, no vacunados y/o con riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 1 y 2 de NIH)

Baricitinib NO ha sido evaluado en esta población.	
--	--

Personas expuestas al SARS-COV-2

Baricitinib NO ha sido evaluado en esta población.	
--	--

GRUPO DE TRABAJO

Grupo Actualización COVID-19: Ariel Izcovich - Fernando Tortosa

Supervisión CONETEC: Manuel Donato

Se agradece la contribución financiera y técnica de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) para el desarrollo de esta publicación. Los puntos de vista u opiniones contenidos en ella son exclusivos de los autores y no representan necesariamente los de la OPS/OMS.

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19 - *Coronavirus Disease 2019*) es una patología respiratoria de humanos producida por la infección por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2. (1) El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al COVID-19 como una pandemia, y desde ese momento hasta Febrero del 2022 se ha reportado aproximadamente para Argentina más de 8.783.208 casos confirmados y 124.765 muertes.(2)(3) Sin embargo, desde la implementación de las vacunas contra el COVID-19 hasta esta fecha, nuestro país cuenta con un 89,2% de la población con al menos una dosis, siendo del 78,4 % (n= 35.584.341) los que cuentan con esquema completo y el 34,5% (n= 15.499.253) con una dosis adicional o de refuerzo.(4)

Las estrategias terapéuticas para el manejo de pacientes con COVID-19 se han propuesto con dos focos bien definidos: 1) Intervenciones para pacientes con enfermedad severa o crítica que tienen por objetivo reducir la mortalidad; 2) Intervenciones para pacientes con enfermedad leve de reciente diagnóstico que tienen por objetivo primario el de evitar la progresión a enfermedad severa reduciendo de esta manera tanto la mortalidad como las hospitalizaciones. En este sentido, desde el comienzo de la pandemia, la comunidad científica se ha enfocado en la búsqueda y desarrollo de intervenciones novedosas, y en resignificar diferentes tipos de fármacos que se utilizan con otras indicaciones.(5) Existen criterios bien definidos para identificar a los pacientes con enfermedad severa o crítica con riesgo elevado de muerte.(6) Por el contrario la identificación de pacientes con enfermedad leve de reciente diagnóstico con riesgo elevado de desarrollar enfermedad severa que requiere hospitalización resulta más complicada. El riesgo de progresión a enfermedad severa es sustancialmente mayor para aquellos que presentan factores de riesgo y que no están vacunados (no recibieron un esquema de vacunación completo) o que están vacunados pero no se espera que desarrollen una respuesta inmunitaria adecuada a la vacuna (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions-sp.html>)(7)(8).

COVID-NET es un sistema de vigilancia poblacional que recopila datos sobre hospitalizaciones asociadas con COVID-19 confirmadas por laboratorio entre niños y adultos a través de una red de más de 250 hospitales de cuidados, en diferentes regiones de Estados Unidos donde se recopilan además datos

adicionales sobre el estado de vacunación para casos individuales.(9) Este sistema de vigilancia muestra las tasas semanales de hospitalizaciones por COVID-19 según rango etario y estado de vacunación de la población. La tasa de hospitalizaciones mensuales asociadas a COVID-19 cada 100.000 habitantes en adultos ≥ 18 años (noviembre de 2021) es 190/100.000 habitantes al mes en no vacunados comparado 12,6/100.000 habitantes al mes en aquellos con esquema de vacunación completa.(10) Esta información, junto con los resultados de múltiples estudios poblacionales, dejan en claro la que hasta el momento la vacunación es la estrategia mas efectiva para evitar hospitalizaciones, con una reducción aproximada de diez veces en el riesgo de padecer este desenlace.(11–14) De esta forma, el estado de vacunación se torna una variable esencial en el proceso de evaluación de cualquier intervención destinada a tratar pacientes con COVID-19 leve de reciente diagnóstico.

El Instituto Nacional del Salud de los Estados Unidos (NIH, su sigla del inglés *National Institutes of Health*) realizó, con el fin de abordar esta situación, una declaración provisional para brindar orientación sobre qué personas podrían recibir el mayor beneficio de las terapias anti-SARS-CoV-2.(15) Este panel propuso los siguientes cuatro grupos de riesgo con enfermedad leve de reciente comienzo, que podrían beneficiarse de tratamientos específicos y los ordenó de mayor riesgo (categoría 1) a menor riesgo (categoría 4). La clasificación se realizó en función de de 4 elementos clave: edad, estado de vacunación, estado inmunitario y factores de riesgo clínico.(15)

Los grupos se enumeran por nivel en orden descendente de riesgo y prioridad para recibir tratamientos:

Nivel	Grupo de riesgo
1	<ul style="list-style-type: none"> • No se espera que las personas inmunocomprometidas desarrollen una respuesta inmunitaria adecuada a la vacuna contra el COVID-19 o la infección por SARS-CoV-2 debido a sus afecciones subyacentes, independientemente del estado de la vacuna (consulte Condiciones inmunocomprometidas a continuación); o • Individuos no vacunados con mayor riesgo de enfermedad grave (cualquier persona ≥ 75 años o cualquier persona ≥ 65 años con factores de riesgo adicionales).
2	<ul style="list-style-type: none"> • Individuos no vacunados con riesgo de enfermedad grave no incluidos en el Nivel 1 (cualquier persona ≥ 65 años o cualquier persona < 65 años con factores de riesgo clínicos)
3	<ul style="list-style-type: none"> • Individuos vacunados con alto riesgo de enfermedad grave (cualquier persona ≥ 75 años o cualquier persona ≥ 65 años con factores de riesgo clínicos) <p>Nota: las personas vacunadas que no han recibido una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 probablemente tengan un mayor riesgo de enfermedad grave; los pacientes en esta situación dentro de este nivel deben ser priorizados para el tratamiento.</p>

Nivel	Grupo de riesgo
4	<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="373 309 1406 383">• Individuos vacunados con riesgo de enfermedad grave (cualquier persona ≥ 65 años o cualquier persona < 65 años con factores de riesgo clínico) <p data-bbox="328 398 1406 555">Nota: las personas vacunadas que no han recibido una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 probablemente tengan un mayor riesgo de enfermedad grave; los pacientes en esta situación dentro de este nivel deben ser priorizados para el tratamiento.</p>

El presente informe pretende evaluar si el uso de baricitinib es eficaz, seguro y resulta conveniente para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Argentina.

INTRODUCCIÓN

Baricitinib es un fármaco de la familia de los inhibidores de la Janus quinasa (JAK), que interfieren con la fosforilación de las proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción (STAT) (16,17) que están involucradas en funciones celulares vitales, incluidas la señalización, el crecimiento y la supervivencia de las células. Estos inhibidores de cinasas se proponen como tratamientos para la COVID-19 porque pueden prevenir la fosforilación de proteínas clave involucradas en la transducción de señales que conducen a la activación e inflamación inmunitarias (p. ej., la respuesta celular a citocinas proinflamatorias como la interleucina [IL]-6). (18).

Baricitinib se administra en forma de comprimidos por vía oral y se encuentra autorizado para su comercialización por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drugs Administration*) de los Estados Unidos, bajo la marca Olumiant, para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave. La FDA autorizó en Noviembre del 2020, el uso de emergencia de baricitinib, en combinación con remdesivir, para el tratamiento de COVID-19 en adultos hospitalizados y pacientes pediátricos de 2 años de edad o mayores que requieren oxígeno suplementario, ventilación mecánica no invasiva o invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, su sigla del inglés *Extracorporeal Membrane Oxygenation*). (19) En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) autorizó su comercialización en el año 2019 para para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a severa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos. (20) En Junio de 2020, la ANMAT autoriza a la firma ELI LILLY, propietaria de la Especialidad Medicinal denominada OLUMIANT/BARICITINIB, a ingresar el producto al país a través de un estudio de fase 3, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos de baricitinib en pacientes con infección por COVID-19. (21)

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar parámetros de eficacia, seguridad, conveniencia y recomendaciones disponibles acerca del empleo de baricitinib para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Argentina.

MÉTODOS

Las conclusiones del presente informe se sustentan en el análisis de los siguientes dominios:

EFECTOS EN LA SALUD

Teniendo en cuenta la velocidad con la que la información relacionada a la pandemia aparece y se modifica ([link](#)), se desarrolló un protocolo sustentado en proyectos que resume activamente la evidencia científica a medida que la misma se hace disponible. Con este fin se utilizó la plataforma Love de Epistemonikos para identificar revisiones sistemáticas “vivas”. Se seleccionaron aquellas con una calidad metodológica apropiada evaluada a través de la herramienta AMSTAR-2, y que a su vez llevaran un proceso de actualización frecuente.(22) De cada una de las revisiones sistemáticas identificadas se extractaron los efectos de la intervención sobre los desenlaces priorizados como importantes o críticos y la certeza en dichos efectos. Para la priorización de los desenlaces se adoptó una perspectiva desde el paciente considerando sus potenciales preferencias. La selección se realizó por consenso entre los autores y supervisores del informe considerando los resultados de múltiples ejercicios de priorización publicados, realizados en el marco del desarrollo de distintas guías de práctica clínica.(23–26) Se seleccionaron “mortalidad”, “ingreso en asistencia ventilatoria mecánica”, “tiempo hasta resolución de síntomas”, “hospitalización”, “eventos adversos graves” como desenlaces críticos. Adicionalmente, se extractaron datos relacionados con efectos de subgrupo potencialmente relevantes para la toma de decisión, con especial énfasis en el tiempo de evolución, la severidad de la enfermedad y el estado de vacunación. En los casos en que no fue reportado por las revisiones sistemáticas incluidas, se calculó el efecto absoluto de las intervenciones en pacientes vacunados, tomando el riesgo basal reportado para pacientes no vacunados multiplicado por un riesgo relativo de 0,1 según el efecto de la vacunación observado en distintos estudios y sistemas de vigilancia.(27–30) Para confeccionar las conclusiones en el efecto de las intervenciones evaluadas sobre los desenlaces priorizados, utilizamos lineamientos publicados, específicamente desarrollados a tal fin.(31)

IMPLEMENTACIÓN

Este dominio contempla dos subdominios: la existencia de barreras y facilitadores en nuestro contexto para la implementación de la tecnología evaluada no consideradas en los otros dominios analizados, y los costos comparativos en relación con otras intervenciones similares. Con el objetivo de emitir un juicio de valor sobre la magnitud de dichos costos, en pacientes hospitalizados se utilizó como comparador al tratamiento con dexametasona, que ha demostrado ser una intervención accesible y de beneficios importantes en el contexto analizado.

RECOMENDACIONES

Para la identificación de recomendaciones sustentadas en evidencia y actualizadas, se utilizó la plataforma [COVID recmap](#). Se seleccionaron aquellas guías con rigor metodológico apropiado según la herramienta AGREE II (> 70%) y se incorporaron sus recomendaciones al informe.(32)

CONCLUSIONES

Las conclusiones relacionadas a cada uno de los dominios analizados, y las conclusiones generales se construyeron siguiendo el siguiente esquema:

Efectos en la salud (se considera la magnitud de los efectos sobre desenlaces críticos y la certeza en dichos efectos)	El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente favorece a la intervención	Los efectos positivos y negativos probablemente están balanceados	El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente NO favorece a la intervención
	El balance entre los efectos positivos y negativos podría favorecer a la intervención	Los efectos positivos y negativos podrían estar balanceados	El balance entre los efectos positivos y negativos podría NO favorecer a la intervención
	El balance entre los efectos positivos y negativos de la tecnología es incierto porque la certeza en la evidencia es muy baja o porque no hay información		
Implementación: barreras y costos	La intervención se encuentra ampliamente disponible, es fácilmente implementable y el costo comparativo es pequeño (definido como un costo menor o igual al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días)	Existen complicaciones para adquirir o implementar la intervención y/o el costo comparativo es moderado (definido como un costo mayor al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días, pero menor o igual al de diez tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días).	Existen complicaciones mayores para adquirir o implementar la intervención y/o el costo comparativo es grande (definido como un costo mayor al de diez tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días).
Recomendaciones	Las recomendaciones identificadas favorecen fuertemente la implementación de la tecnología	Las recomendaciones identificadas no tienen una dirección clara	Las recomendaciones identificadas NO favorecen fuertemente la implementación de la tecnología

	Las recomendaciones identificadas favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional		Las recomendaciones identificadas NO favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional
	No identificamos recomendaciones que cumplan con los criterios de inclusión del informe.		
Conclusiones globales	<p>El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores beneficios que consecuencias negativas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + ausencia de barreras mayores para la implementación 	<p>Los beneficios y consecuencias negativas resultantes del empleo de la tecnología probablemente se encuentren balanceados o, existe incertidumbre importante sobre las consecuencias de emplear la tecnología:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + barreras importantes para la implementación • Balance equilibrado en los efectos en salud + ausencia de barreras mayores para implementación 	<p>El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores consecuencias negativas que beneficios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance desfavorable entre los efectos positivos y negativos en la salud • Balance incierto en los efectos en salud • Balance equilibrado en los efectos en salud + barreras mayores para implementación • Balance favorable en los efectos en salud + barreras mayores para implementación

ACTUALIZACIÓN CONTINUA

La información relacionada a la tecnología evaluada en el presente informe será monitoreada en forma continua. En caso de identificarse información nueva que pudiese modificar las conclusiones alcanzadas, el contenido del informe se actualizará de manera inmediata.

RESULTADOS

EFFECTOS EN LA SALUD

Se identificaron tres revisiones sistemáticas que cumplieron con los criterios de inclusión del presente informe y reportaron resultados. (33-35)

	BMJ (35)	PAHO (33)	COVID-NMA (34)
AMSTAR-2	MODERADA-ALTA CALIDAD	MODERADA-ALTA CALIDAD	ALTA CALIDAD
Última actualización	06/04/2021	11/01/2022	04/01/2022
Análisis realizado	Metaanálisis en red	Metaanálisis por parejas	Metaanálisis por parejas
Certeza en la evidencia	GRADE	GRADE	GRADE

Se identificaron 3 ECA que incluyeron 2659 pacientes en los que baricitinib se comparó con el tratamiento estándar en pacientes con COVID-19.

Nombre del estudio	Criterio de inclusión e intervención	Características de la población	Tratamientos complementarios	Riesgo de sesgo
ACTT-2 trial ; (36) Kalil y cols.; revisión por pares; 2020	Pacientes con COVID-19 de moderado a grave. N= 515 asignados a baricitinib + remdesivir (4 mg/día durante 14 días + 200 mg una vez seguido de 100 mg al día durante 10 días) y N= 518 asignados a remdesivir	Edad media 55,4 ± 15,7 años, masculino 63,1%, comorbilidades 84,4%	Corticosteroides 11,9%	BMJ: - PAHO: Moderado COVID-NMA Consortium: bajo
COV-BARRIER trial ; (37) Marconi y cols.; revisión por pares; 2021	Pacientes con COVID-19 moderada a grave. N= 764 asignados a baricitinib 4 mg durante 14 días y N= 761 asignados a cuidados estandar	Edad media 57,6 ± 14,1 años, masculino 63,1%, hipertensión arterial 47,9%, diabetes 30%, enfermedad pulmonar obstructiva crónica 4,6%, obesidad 33%	Corticosteroides 79,3%, remdesivir 18,9%	BMJ: - PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: bajo

<p>COV-BARRIER-IMV trial; (38) Ely y cols.; preprint; 2022</p>	<p>Pacientes con COVID-19 crítica (que ya estaban recibiendo ventilación mecánica o ECMO en el momento del enrolamiento. N= 101.</p> <p>N=51 baricitinib 4 mg durante un máximo de 14 días en combinación con el estándar de cuidado y N= 50 recibieron placebo más el mejor estándar de cuidado.</p>	<p>Obesidad 56,4%, diabetes 35,6%, enfermedad pulmonar obstructiva crónica 3%, hipertensión arterial 54,5%</p>	<p>Remdesivir 2%; corticoides 86%</p>	<p>BMJ: -</p> <p>PAHO: Bajo</p> <p>COVID-NMA Consortium: Algunas preocupaciones</p>
--	---	--	---------------------------------------	---

A continuación, se describen los efectos absolutos y la certeza en dichos efectos de baricitinib para pacientes con COVID-19, según lo reportado por las revisiones identificadas:

	PAHO (33)		COVID-NMA Consortium (34)		BMJ (39)		Conclusión	
Mortalidad al día 28	Riesgo sin baricitinib 16%	Riesgo con baricitinib 10,2%	Riesgo sin baricitinib 13,1%	Riesgo con baricitinib 8,1%	Riesgo sin baricitinib 13%	Riesgo con baricitinib 8%	Probablemente reduce la mortalidad	
	5,8% menos (desde 7,8 % menos hasta 3,2 % menos)		5 % menos (desde 7,1 % menos hasta 2,2 % menos)		5% menos (de 0% menos hasta 8,4% menos)			
	Moderada ⊕⊕⊕○		Baja ⊕⊕○○		Baja ⊕⊕○○			
Ventilación mecánica	Riesgo sin baricitinib 17,3%	Riesgo con baricitinib 11,4%			Riesgo sin baricitinib 15,6%	Riesgo con baricitinib 11%	Probablemente reduce en las hospitalizaciones	
	5,9 % menos (desde 1,2 % menos hasta 9,3 % menos)				4,6% menos (de 0,4% menos hasta 7,5% menos)			
	Moderada ⊕⊕⊕○				Moderada ⊕⊕⊕○			
Duración de la ventilación mecánica (15 días)					3,8% menos (desde 0,1% menos hasta 7,5% menos)		Probablemente reduce la duración de la ventilación mecánica	
					Moderada ⊕⊕⊕○			

Tiempo a la mejoría o resolución de síntomas (7 a 28 días)	Riesgo sin baricitinib 60,6%	Riesgo con baricitinib 77 %	Riesgo sin baricitinib 16,7%	Riesgo con baricitinib 13,7%		Probablemente reduce el tiempo a la mejoría clínica o la resolución de los síntomas
	16,4 % más (desde 7,9 % más hasta 25,5 % más)		0 % menos (desde 3,9 % menos hasta 3,9 % más)		1% menos (desde 3,8% menos hasta 2,8% más)	
	Moderada ⊕⊕⊕○		Moderada ⊕⊕⊕○		Baja ⊕⊕○○	
Eventos adversos serios	Riesgo sin baricitinib 10,2 %	Riesgo con baricitinib 8 %	Riesgo sin baricitinib 21 %	Riesgo con baricitinib 16 %		Probablemente no tenga efecto sobre los eventos adversos serios
	2,2 % menos (desde 3,7 % menos hasta 0,5 % menos)		4,8 % menos (desde 7,5 % menos hasta 1,3% menos)			
	Moderada ⊕⊕⊕○		Moderada ⊕⊕⊕○			

Consideraciones de subgrupo

Los resultados de tres ECCA muestran que, en pacientes con enfermedad de moderada a crítica, el baricitinib probablemente reduce la mortalidad y mejora el tiempo de resolución de los síntomas sin aumentar los eventos adversos severos. La certeza en la evidencia es moderada por riesgo de sesgo.

Pacientes con enfermedad severa o crítica

Baricitinib podría reducir la mortalidad y probablemente reduce la necesidad de ventilación mecánica y la duración de la misma (certeza moderada ⊕⊕⊕○). Probablemente reduce el tiempo hasta la mejoría clínica y es probable que no tenga efecto sobre los eventos adversos serios (certeza moderada ⊕⊕⊕○).

IMPLEMENTACIÓN

Barreras y facilitadores

La tecnología está autorizada para su comercialización en Argentina, sin embargo, no se encuentra aprobada para su uso en personas con COVID-19. Actualmente se encuentra disponible bajo la marca Olumiant y está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a severa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. La dosis recomendada para COVID-19 para baricitinib sería de 4 mg una vez al día por 14 días, con o sin alimentos y se puede tomar en cualquier momento del día. Una dosis de 2 mg, una vez al día es apropiada para pacientes ≥ 75 años de edad, pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 60 ml/min. Al precio de venta al público publicado para la presentación de 2mg por 28 comprimidos y una dosis plena, el precio de un tratamiento sería de ARS 200.463,72 (40)

Pacientes con enfermedad severa o crítica

La tecnología está disponible en nuestro país pero ni cuenta con autorización para su comercialización en personas con COVID-19. El costo comparativo estimado por tratamiento es elevado.	
--	--

RECOMENDACIONES

A continuación, se describen las recomendaciones identificadas que cumplen con los criterios de inclusión de presente informe:

	Recomendación	Fuerza	
WHO (44)	Se recomienda el tratamiento con baricitinib en pacientes con enfermedad severa o crítica.	Fuerte	
Infectious disease Society of America (IDSA) (41)	Entre los adultos hospitalizados con COVID-19 grave que tienen marcadores inflamatorios elevados, el panel IDSA sugiere baricitinib en lugar de no baricitinib. Observaciones: <ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg por día (o dosificación renal adecuada) hasta 14 días o hasta el alta hospitalaria. • Baricitinib parece demostrar el mayor beneficio en aquellos con COVID-19 grave con oxígeno de alto flujo/ventilación no invasiva al inicio del estudio. • Los pacientes que reciben baricitinib para el tratamiento de la COVID-19 no deben recibir tocilizumab ni otros inhibidores de la IL-6. 	Condicional	
Guías Australianas (43)	Se sugiere usar baricitinib en adultos hospitalizados (NO embarazadas) con COVID-19 que requieren oxígeno suplementario.	Condicional	

Pacientes con enfermedad severa o crítica

Las guías de práctica clínica actualizadas recomiendan en forma fuerte o condicional a favor de su uso.

CONCLUSIONES

El cuerpo de la evidencia muestra que baricitinib podría reducir la mortalidad y probablemente reduce la necesidad y la duración de de ventilación mecánica (certeza moderada ⊕⊕⊕○). Probablemente reduce además el tiempo hasta la mejoría clínica y es probable que no tenga efecto sobre los eventos adversos serios (certeza moderada ⊕⊕⊕○).

La tecnología está autorizada para su comercialización por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de nuestro país, para el tratamiento de personas con artritis reumatoide, mientras que su uso para el tratamiento de personas con coronavirus se encuentra fuera de prospecto. Aunque la forma de administración oral es simple, el costo comparativo estimado es elevado y no se conoce la disponibilidad del laboratorio para responder la demanda sin afectar la equidad en su distribución. Las guías de práctica clínica basadas en evidencia identificadas recomiendan a favor de su uso en personas con enfermedad grave o crítica.

Conclusiones por dominio

Efectos en la salud	Baricitinib podría reducir la mortalidad y probablemente reduce la necesidad de ventilación mecánica y la duración de la misma (certeza moderada ⊕⊕⊕○). Probablemente reduce el tiempo hasta la mejoría clínica y es probable que no tenga efecto sobre los eventos adversos serios (certeza moderada ⊕⊕⊕○).	
Implementación: barreras y costo comparativo	La tecnología está disponible en nuestro país pero aún no está autorizada su comercialización en personas con COVID-19. Su forma de administración oral facilitaría su implementación, pero el costo comparativo por tratamiento sería elevado y no se conoce la disponibilidad del laboratorio para responder a la demanda sin afectar la equidad en la distribución.	
Recomendaciones	Las guías de práctica clínica identificadas recomiendan en forma fuerte o condicional a favor de su uso en pacientes con enfermedad grave o crítica.	

Conclusiones por población

Pacientes con enfermedad severa o crítica

Baricitinib probablemente reduce la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica y la duración de la misma (certeza moderada ⊕⊕⊕○). Probablemente reduce el tiempo hasta la mejoría clínica y es probable que no tenga efecto sobre los eventos adversos serios (certeza moderada ⊕⊕⊕○). La tecnología está disponible en nuestro país pero aún no está autorizada su comercialización en personas con COVID-19 y el costo estimado por tratamiento sería elevado. Su forma de administración facilita su implementación, aunque se desconoce la capacidad del laboratorio para responder a la demanda. Las guías de práctica clínica recomiendan su uso en personas con enfermedad severa o crítica.	
---	--

Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, vacunados sin riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 3 y 4 de NIH)

Baricitinib NO ha sido evaluado en esta población.	
--	--

Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, no vacunados y/o con riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 1 y 2 de NIH)

Baricitinib NO ha sido evaluado en esta población.	
--	--

Personas expuestas al SARS-COV-2

Baricitinib NO ha sido evaluado en esta población.	
--	--

REFERENCIAS

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization [Internet]. [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Argentina, reporte diario de casos de COVID-19 [Internet]. Argentina.gob.ar. 2022 [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/informacion-epidemiologica/enero-2022>
3. World Health Organization (WHO). Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports [Internet]. [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
4. Monitor Público de Vacunación [Internet]. Argentina.gob.ar. 2021 [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/aplicadas>
5. Pan. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results | NEJM. [cited 2022 Jan 14]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2023184>
6. Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Adhikari NK, Angus DC, Arabi YM, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis*. 2020 Aug 1;20(8):e192–7.
7. Centers for Disease Control and Prevention C. Enfermedades subyacentes y otras condiciones asociadas a un mayor riesgo de COVID-19 grave: información para proveedores de atención médica [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions-sp.html>
8. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review [Internet]. [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0241955>
9. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET) | [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2022 Jan 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/covid-net/purpose-methods.html>
10. CDC. COVID Data Tracker [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2022 Jan 15]. Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>
11. Rahmani K, Shavaleh R, Forouhi M, Disfani HF, Kamandi M, Dezfuli AAZ, et al. Effectiveness of COVID-19 Vaccines and Post-vaccination SARS-COV 2 Infection, Hospitalization, and Mortality: a Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies [Internet]. 2021 Nov [cited 2022 Jan 17] p. 2021.11.03.21265819. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.03.21265819v1>
12. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, Ball SW, Naleway AL, Ong TC, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med*. 2021 Oct 7;385(15):1355–71.
13. Number of COVID-19 hospitalizations by vaccination status Canada 2021 [Internet]. Statista. [cited 2022 Jan 17]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/1256999/number-covid-hospitalizations-canada-by-vaccination-status/>

14. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021 Abril;384(15):1412–23.
15. NIH. Statement on Patient Prioritization for Outpatient Therapies [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-patient-prioritization-for-outpatient-therapies/>
16. Babon JJ, Lucet IS, Murphy JM, Nicola NA, Varghese LN. The molecular regulation of Janus kinase (JAK) activation. *Biochem J*. 2014 Aug 15;462(1):1–13.
17. Bousoik E, Montazeri Aliabadi H. “Do We Know Jack” About JAK? A Closer Look at JAK/STAT Signaling Pathway. *Front Oncol*. 2018;8:287.
18. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol*. 2020;214:108393. - Google Search [Internet]. [cited 2022 Jan 21]. Available from: [https://www.google.com/search?q=Zhang+W%2C+Zhao+Y%2C+Zhang+F%2C+et+al.+The+use+of+anti-inflammatory+drugs+in+the+treatment+of+people+with+severe+coronavirus+disease+2019+\(COVID-19\)%3A+the+perspectives+of+clinical+immunologists+from+China.+Clin+Immunol.+2020%3B214%3A108393.&rlz=1C1GCEU_esAR964AR966&oq=Zhang+W%2C+Zhao+Y%2C+Zhang+F%2C+et+al.+The+use+of+anti-inflammatory+drugs+in+the+treatment+of+people+with+severe+coronavirus+disease+2019+\(COVID-19\)%3A+the+perspectives+of+clinical+immunologists+from+China.+Clin+Immunol.+2020%3B214%3A108393.&aqs=chrome..69i57.1455j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=Zhang+W%2C+Zhao+Y%2C+Zhang+F%2C+et+al.+The+use+of+anti-inflammatory+drugs+in+the+treatment+of+people+with+severe+coronavirus+disease+2019+(COVID-19)%3A+the+perspectives+of+clinical+immunologists+from+China.+Clin+Immunol.+2020%3B214%3A108393.&rlz=1C1GCEU_esAR964AR966&oq=Zhang+W%2C+Zhao+Y%2C+Zhang+F%2C+et+al.+The+use+of+anti-inflammatory+drugs+in+the+treatment+of+people+with+severe+coronavirus+disease+2019+(COVID-19)%3A+the+perspectives+of+clinical+immunologists+from+China.+Clin+Immunol.+2020%3B214%3A108393.&aqs=chrome..69i57.1455j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
19. Commissioner O of the. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Drug Combination for Treatment of COVID-19 [Internet]. FDA. FDA; 2020 [cited 2022 Jan 21]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-combination-treatment-covid-19>
20. baricitinib anmat - Google Search [Internet]. [cited 2022 Jan 22]. Available from: https://www.google.com/search?q=baricitinib+anmat&rlz=1C1GCEU_esAR964AR966&sxsrf=A0aemvIpEGLz6iBIQz1jxo0mpYjflRlzDA%3A1642904866121&ei=Ir3sYYz9Bq2f5OUPvK2fkA4&ved=0ahUKEwiMlsfH6cb1AhWtD7kGHbzWB-IQ4dUDCA4&uact=5&oq=baricitinib+anmat&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyBQgAEMsBOgcIixCwAxAnOgcIABBHELADogQIixAnOgUIABCRAjoFCAAQgAQ6CggAEIAEEIcCEBRKBAhBGABKBAhGGABQrAFYvBNgjBZoAXACeACAAdMBiAG5BpIBBTauNS4xmAEAoAEBByAEKwAEB&scient=gws-wiz
21. Estudios clínicos autorizados - COVID19 [Internet]. Argentina.gob.ar. 2020 [cited 2022 Jan 22]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/investigaciones-clinicas-farmacologicas/Estudios-autorizados-COVID19>
22. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
23. Therapeutics and COVID-19: living guideline [Internet]. [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.1>

24. Recomendaciones [Internet]. #SigamosCuidándonos. [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/>
25. Agarwal A, Rochweg B, Lamontagne F, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2020 Sep 4;370:m3379.
26. evidence-based clinical COVID-19 guidelines. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Natl COVID-19 Clin Evid Taskforce [Internet]. [cited 2022 Jan 14]; Available from: <https://covid19evidence.net.au/>
27. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting | *NEJM* [Internet]. [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2101765>
28. Effectiveness of COVID-19 Vaccines and Post-vaccination SARS-COV 2 Infection, Hospitalization, and Mortality: a Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies | medRxiv [Internet]. [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.03.21265819v1>
29. • Number of COVID-19 hospitalizations by vaccination status Canada 2021 | Statista [Internet]. [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/1256999/number-covid-hospitalizations-canada-by-vaccination-status/>
30. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, Ball SW, Naleway AL, Ong TC, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med*. 2021 Oct 7;385(15):1355–71.
31. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions - *Journal of Clinical Epidemiology* [Internet]. [cited 2022 Jan 14]. Available from: [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(19\)30416-0/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(19)30416-0/fulltext)
32. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, AGREE Next Steps Consortium. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Mar 8;352:i1152.
33. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review [Internet]. [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719?show=full>
34. Covid-19 living Data [Internet]. [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://covid-nma.com/>
35. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020 Jul 30;370:m2980.
36. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Diciembre;NEJMoa2031994.
37. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalized Adults with COVID-19 [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 May [cited 2021 May 5]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.04.30.21255934>
38. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, Bono S de, Liao R, Piruzeli MLB, et al. Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalised Adults with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation or Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results of a Randomised, Placebo-Controlled Trial [Internet]. medRxiv; 2021 [cited 2022 Jan 30]. p. 2021.10.11.21263897. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.11.21263897v1>

39. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ [Internet]. 2021;373. Available from: <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n967>
40. OLUMIANT PRECIO [Internet]. [cited 2022 Jan 30]. Available from: <https://www.alfabeta.net/precio/olumiant.html>
41. Infectious disease Society of America (IDSA). COVID-19 Guideline, Part 1: Treatment and Management [Internet]. [cited 2022 Jan 15]. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
42. EtD's and Guidelines [Internet]. [cited 2022 Jan 15]. Available from: https://guidelines.minsal.gradepro.org/preview/p_1_edu_quinelen_gmail_com_0_b3715c3f-ddc9-462f-9e95-3536f25e75ed_781f8f9e-e81e-497c-a563-a0a60c50e5b2/c2845a55-c7d7-419c-b6c1-da8089742d2f
43. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Home. Natl COVID-19 Clin Evid Taskforce [Internet]. [cited 2022 Jan 14]; Available from: <https://covid19evidence.net.au/>
44. WHO Guideline Development Group Living Guidelines for COVID-19 [Internet]. [cited 2022 Jan 30]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/who-guideline-development-group-living-guidelines-for-covid-19-biographies>

argentina.gob.ar/salud