



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

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

Opracowanie analityczne AOTMiT

Wersja 1.0

data ukończenia 12.07.2021 r.

## KLUCZOWE INFORMACJE

- Predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu spełniło 1 badanie:
  - STOP-COVID (Guimaraes 2021) – podwójnie zaślepiona, randomizowana, wieloośrodkowa próba kliniczna, porównująca skuteczność i bezpieczeństwo tofacytynibu w dawce 10 mg w porównaniu z placebo u hospitalizowanych pacjentów z zapaleniem płuc wywołanym COVID-19.
- Analiza wyników badania STOP-COVID wskazała na znamienne niższy odsetek pacjentów w ramieniu przyjmującym tofacytynib, u których odnotowano niewydolność oddechową lub zgon. W przypadku zgonów z jakiegokolwiek przyczyny, nie wykazano istotności statystycznej różnic na rzecz któregośkolwiek z ramion badania. Istotności statystycznej różnic nie odnotowano także dla prawdopodobieństwa uzyskania gorszego wyniku w 8-stopniowej skali porządkowej (1–brak hospitalizacji, 8–zgon), a także statusu klinicznego pacjenta. Profil bezpieczeństwa był zbliżony w obydwu ramionach badania.
- Do ograniczeń badania STOP-COVID należy przede wszystkim włączenie do badania populacji innej niż europejska oraz stosunkowo niska liczebność próby.
- Biorąc pod uwagę dostępność wyłącznie 1 RCT oraz jego ograniczenia, nie jest możliwe jednoznaczne wnioskowanie o skuteczności tofacytynibu w leczeniu pacjentów z COVID-19, przynajmniej do czasu opublikowania wyników kolejnych prób klinicznych z randomizacją.

## 1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa tofacytynibu (TOF) stosowanego 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 wyszukiwania 6.07.2021 r.). W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd baz publikacji typu *pre-print* – [www.medrxiv.org](http://www.medrxiv.org) oraz [www.researchsquare.com](http://www.researchsquare.com). W analizie wykorzystano również zasoby bazy COVID-19 (<https://covid19.aotm.gov.pl/>). W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu.

Proces selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA<sup>1</sup> (Rysunek 1).

W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu (Tabela 6).

Szczegółowe kryteria włączenia badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Kryteria włączenia badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu dla tofacytynibu**

	<b>Kryteria włączenia i wykluczenia</b>
<b>Populacja</b>	Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów)
<b>Interwencja</b>	Tofacytynib (TOF)
<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 lub retrospektywne) w przypadku braku dowodów naukowych o wyższym poziomie wiarygodności;</li><li>• Przeglądy systematyczne z metaanalizą (weryfikacja odnalezionych przeglądów systematycznych w zakresie rodzaju włączonych badań pierwotnych)</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 następujące doniesienia naukowe dla efektywności klinicznej tofacytynibu:

- 1 badanie pierwotne:
  - STOP-COVID (Guimaraes 2021<sup>2</sup>).

#### 3.1. Badania pierwotne

W poniższej tabeli zestawiono badania pierwotne odnalezione w ramach przeglądu. Opis metodyki i wyników badań przedstawiono w tabelach zamieszczonych w Aneksie dokumentu.

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

Lp.	Badanie	Ramie badane		Ramie kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Dawka	Czas leczenia			
1.	<b>STOP-COVID (Guimaraes 2021)</b>	10 mg*	14 dni (lub do wypisu ze szpitala)	PLB	Zgon lub niewydolność oddechowa, zgon z jakiegokolwiek przyczyny, pogorszenie wyniku w 8-stopniowej skali porządkowej (1–brak hospitalizacji, 8–zgon), status kliniczny pacjenta, bezpieczeństwo	<b>C</b>

PLB - placebo

\* zmniejszona dawka: 5 mg dwa razy na dobę u pacjentów z GFR<50, umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, stosujących jednocześnie silny inhibitor CYP3A4 lub połączenie umiarkowanego inhibitora CYP3A4 i silnego inhibitora CYP2C19

#### *STOP-COVID (Guimaraes 2021)*

Badanie STOP-COVID stanowi podwójnie zaślepioną, randomizowaną, wielośrodkową próbę kliniczną, porównującą skuteczność i bezpieczeństwo TOF z placebo (PLB), u hospitalizowanych pacjentów z zapaleniem płuc wywołanym COVID-19. Pacjenci przyjmowali TOF w dawce 10 mg (n=144) lub PLB (n=145) przez 14 dni lub do wypisu ze szpitala. W obydwu ramionach stosowano dodatkowo opiekę standardową, w skład której wchodziły m.in. glikokortykosteroidy (89,3% pacjentów).

Skumulowana częstość zgonów lub niewydolności oddechowej do 28. dnia, stanowiąca pierwszorzędowy punkt końcowy badania, była znamienne statystycznie niższa w grupie badanej w porównaniu do grupy placebo – 18% vs 29% (RR=0,63; 95% CI: 0,41; 0,97). W przypadku zgonów z jakiegokolwiek przyczyny, nie wykazano istotności statystycznej różnic na rzecz któregośkolwiek z ramion badania (RR=0,49; 95%CI: 0,15; 1,63). Istotności statystycznej różnic nie odnotowano także w przypadku szansy uzyskania gorszego wyniku w 8-stopniowej skali porządkowej (1 – brak hospitalizacji, 8 – zgon), a także statusu klinicznego pacjenta. Profil bezpieczeństwa był zbliżony w obydwu ramionach badania.

Do ograniczeń badania STOP-COVID należy przede wszystkim włączenie do badania populacji innej niż europejska (badanie prowadzono w Brazylii) oraz stosunkowo niska liczebność próby.

Szczegółowy opis metodyki i wyników badania zawiera Tabela 5.

### **3.2. Badania wtórne**

W ramach przeglądu doniesień naukowych nie odnaleziono badań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TOF u pacjentów z COVID-19.

# ANEKS

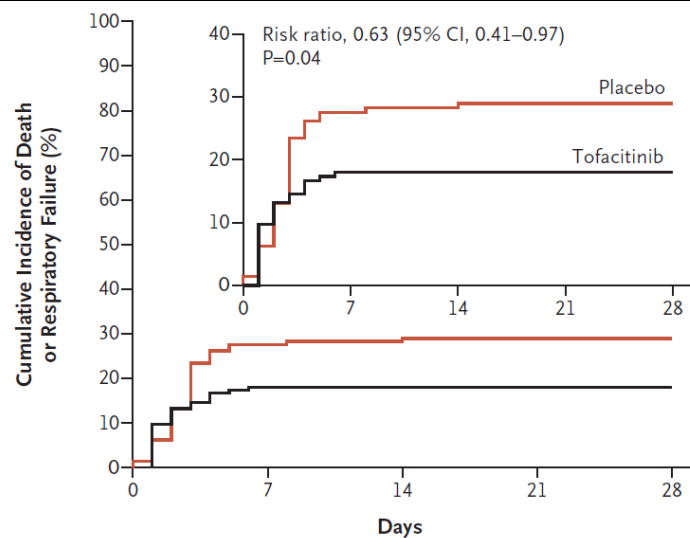
Tabela 5. Metodyka oraz wyniki badania STOP-COVID (Guimaraes 2021)

STOP-COVID (Guimaraes 2021)					
Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia (NEJM, 16.06.2021); NCT04469114					
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations	
RCT, multicenter, double-blind, phase 2  15 sites in Brazil  September 16 to December 13, 2020	N=289 Hospitalized adults with COVID-19 pneumonia <u>Inclusion criteria:</u> – ≥18 years – laboratory confirmed SARS-CoV-2 (RT-PCR) – COVID-19 pneumonia on radiographic imaging (CT or radiography of the chest) – hospitalized for less than 72 hours <u>Exclusion criteria:</u> – the use of noninvasive or invasive mechanical ventilation or ECMO – a history of thrombosis or current thrombosis – known immunosuppression – any current cancer for which the patient was receiving active treatment	Ni=144 (142 – safety analysis) Tofacitinib <b>10 mg twice daily</b> (oral) for up to 14 days or until hospital discharge or reduced dose: <b>5 mg twice daily</b> in patients with GFR<50 or moderate hepatic impairment or those with concomitant use of a strong CYP3A4 inhibitor or a combination of a moderate CYP3A4 inhibitor and a strong CYP2C19 inhibitor	Nc=145 (142 – safety analysis) Placebo twice daily (oral) for up to 14 days or until hospital discharge	– Small sample size; – Not European population	
	SoC: glucocorticoids (89.3%), antibiotic agents, anticoagulants, antiviral agents				
	Age (years), mean	55	57		
	Female, %	34.7	35.2		
	Median time from symptom onset to randomization (IQR) — days	10 (7–12)	9 (7–11)		
	Median time from Covid-19 diagnosis to randomization (IQR) — days	5 (2–8)	4 (2–8)		
	Hospitalization in the ICU at randomization, %	19.4	17.9		
	Score on NIAID*, %	4. Hospitalized, not requiring supplemental oxygen	23.6		25.5
		5. Hospitalized, receiving supplemental oxygen through low-flow devices	63.2		62.1
		6. Hospitalized, receiving supplemental oxygen through high-flow devices	13.2		12.4
	Concomitant medications, %	Glucocorticoid	79.2		77.9
		Antiviral agent (oseltamivir)	13.9		12.4
		Prophylactic anticoagulation	78.5		77.2
		Therapeutic anticoagulation	19.4		22.1
Comorbidities, %	Hypertension	46.5	53.8		
	Diabetes	23.6	23.4		
	Dyslipidemia	20.8	13.8		

STOP-COVID (Guimaraes 2021)

Results

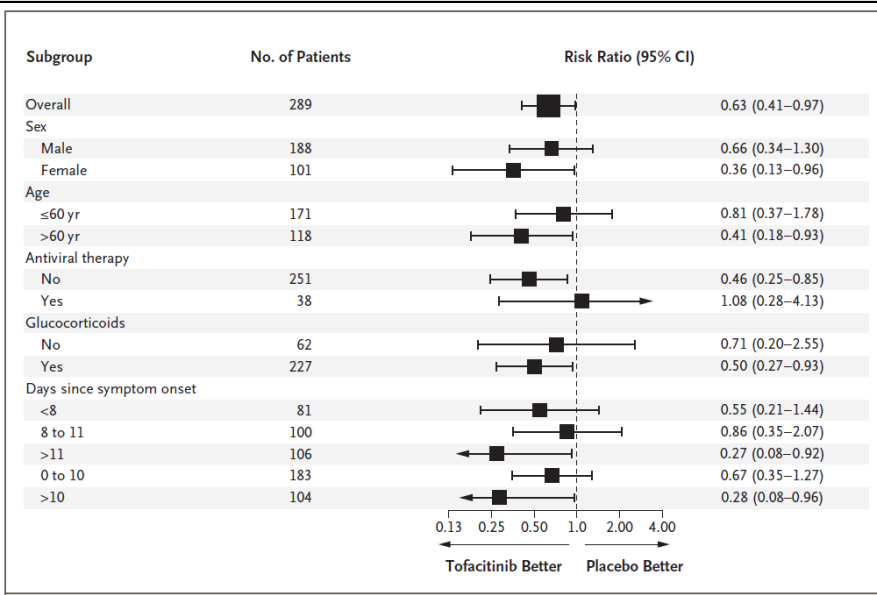
Outcome		follow-up period (days)	Tofacitinib	Placebo	Statistical variability of differences		
event	relative parameter (95% CI)				absolute parameter (95% CI)		
Death or respiratory failure, n/N (%)		28	26/144 (18.1)	42/145 (29.0)	<b>RR=0.63 (0.41; 0.97)</b>	<b>NNT=10 (4.9; 82.3)</b>	
Death from any cause, n/N (%)		28	4/144 (2.8)	8/145 (5.5)	HR=0.49 (0.15; 1.63)	-	
A worse score on NIAID ordinal scale <sup>^^</sup> , n/N (%)		14	ND <sup>#</sup>	ND <sup>#</sup>	OR=0.60 (0.36; 1.00)**	-	
		28	ND <sup>#</sup>	ND <sup>#</sup>	OR=0.54 (0.27; 1.06)**	-	
Status	Alive and not using mechanical ventilation or ECMO, n/N (%)	14	135/144 (93.8)	131/145 (90.3)	RR=1.04 (0.97; 1.12)	-	
	Alive and not hospitalized, n/N (%)		121/144 (84.0)	111/145 (76.6)	RR=1.11 (0.99; 1.24)	-	
	Alive and not using mechanical ventilation or ECMO, n/N (%)	28	139/144 (96.5)	133/145 (91.7)	RR=1.06 (1.00; 1.12)	-	
			Alive and not hospitalized, n/N (%)	134/144 (93.1)	129/145 (89.0)	RR=1.05 (0.97; 1.13)	-
			Cured <sup>***</sup> , n/N (%)	134/144 (93.1)	132/145 (91.0)	RR=1.03 (0.95; 1.10)	-
Serious adverse events, n/N (%)		28	20/142 (14.1)	17/142 (12.0)	<sup>^</sup> RR=1.18 (0.64; 2.15)	-	





STOP-COVID (Guimaraes 2021)

Subgroup Analyses of Death or Respiratory Failure through Day 28

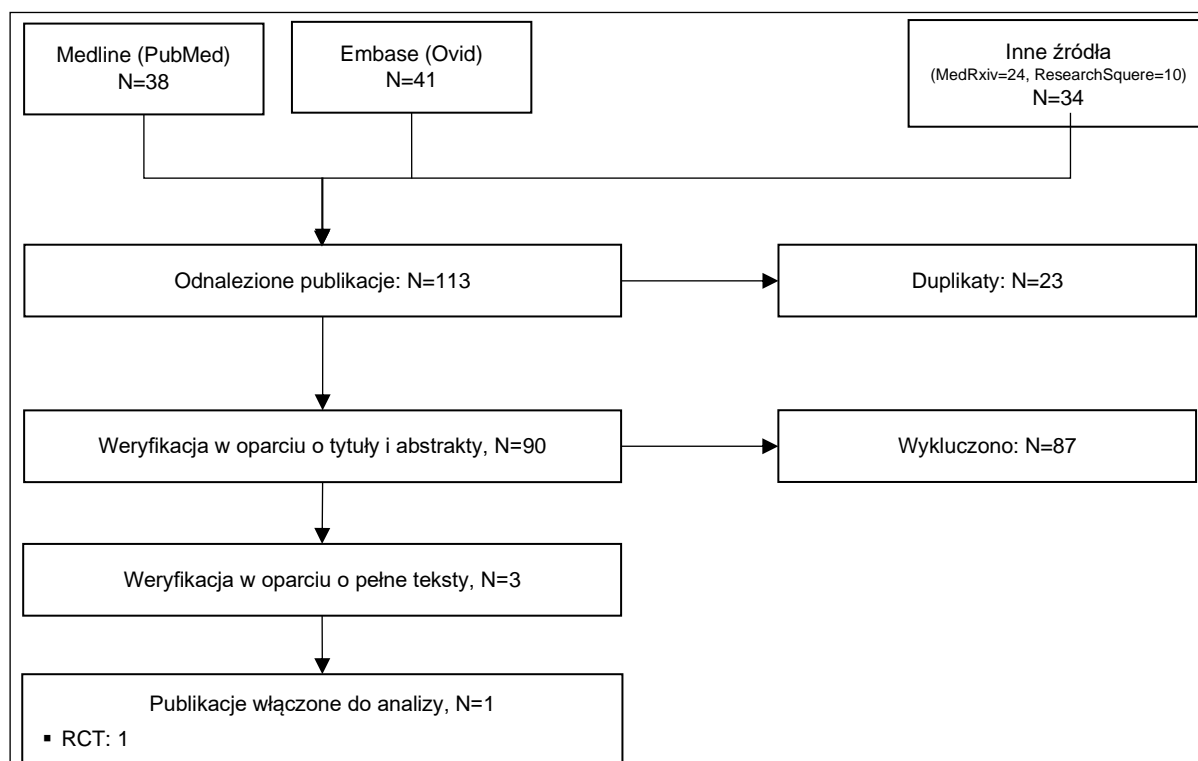


**Authors' conclusions: Among patients hospitalized with Covid-19 pneumonia, tofacitinib led to a lower risk of death or respiratory failure through day 28 than placebo.**

CT - computed tomography; ECMO – extracorporeal membrane oxygenation; eGFR – estimated glomerular filtration rate; SOC - standard of care; HR – hazard ratio; RR – risk ratio; NNT – number needed to treat; \* Scores on the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) ordinal scale range from 1 to 8, with higher scores indicating a worse condition (1 – not hospitalized, (...), 8 – death); ^ AHTAPol's own calculation; \*\* For ordinal data, a proportional-odds model with adjustment for inclusion of antiviral therapy at baseline was used; \*\*\* Cure referred to resolution of fever and cough and no use of ventilatory or oxygen support; ^^ The proportional odds of having a worse score on the eight-level ordinal scale with tofacitinib, as compared with placebo; An odds ratio of less than 1 represents a clinical improvement with tofacitinib, as compared with placebo; # ND – no data (no aggregate data for number of patients with worsening on NIAID)

**Tabela 6. Strategie wyszukiwania w PubMed i Embase (data wyszukiwania: 6.07.2021)**

Bazy informacji medycznej	Wyniki (6.07.2021)
<b>Pubmed</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"	152 100
2. tofacitinib	1 860
3. 1 AND 2, Filters: English, Polish	38
<b>Embase</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.	143 758
2. tofacitinib.ab,kw,ti.	1 900
3. 1 and 2, Filters: English, Polish	41



**Rysunek 1. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (data wyszukiwania: 6.07.2021)**

**Tabela 7. Badania pierwotne włączone do przeglądu Agencji**

L.p.	Badanie	Tytuł
<b>Włączone badania pierwotne</b>		
1.	STOP-COVID (Guimaraes 2021)	Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia

**Tabela 8. Badania pierwotne wykluczone z przeglądu Agencji**

L.p.	Badanie	Tytuł	Przyczyna wykluczenia
1.	Maselnnikov 2021	Tofacitinib reduces mortality in coronavirus disease 2019 Tofacitinib in COVID-19	Badanie retrospektywne, dostępne dowody o wyższej wiarygodności
2.	Hayek 2021	Anti-Inflammatory Treatment of COVID-19 Pneumonia With Tofacitinib Alone or in Combination With Dexamethasone is Safe and Possibly Superior to Dexamethasone as a Single Agent in a Predominantly African American Cohort	Badanie retrospektywne, dostępne dowody o wyższej wiarygodności

## Piśmiennictwo

---

1. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1006-1012
2. Giumaraes P. et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *NEJM*, June 16, 2021, DOI: 10.1056/NEJMoa2101643