

## Anticorpi monoclonali rispetto a Trattamento standard per pazienti affetti da COVID-19

**Paziente o popolazione:** pazienti affetti da COVID19

**Setting:** Ospedaliero

**Intervento:** Anticorpi monoclonali

**Confronto:** Trattamento standard

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con Trattamento standard	Rischio con Anticorpi monoclonali				
Mortalità per tutte le cause	247 per 1.000	<b>218 per 1.000</b> (198 a 240)	<b>RR 0.88</b> (0.80 a 0.97)	9294 (18 RCT) 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18	⊕⊕⊕○ MODERATA a	Gli anticorpi monoclonali rispetto al trattamento standard probabilmente riducono il rischio di mortalità.
Numero di pazienti con qualsiasi evento avverso	443 per 1.000	<b>456 per 1.000</b> (412 a 509)	<b>RR 1.03</b> (0.93 a 1.15)	3822 (13 RCT) 1,2,3,5,6,7,8,10,11,14,15,17,19	⊕⊕⊕○ MODERATA b	Gli anticorpi monoclonali rispetto al trattamento standard probabilmente hanno un effetto piccolo o nullo sul rischio di eventi avversi.
Numero di pazienti con eventi avversi seri	195 per 1.000	<b>183 per 1.000</b> (164 a 204)	<b>RR 0.94</b> (0.84 a 1.05)	4393 (15 RCT) 2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19	⊕⊕⊕○ MODERATA c	Gli anticorpi monoclonali rispetto al trattamento standard probabilmente hanno un effetto piccolo o nullo sul rischio di eventi avversi seri.
Numero di pazienti negativizzati	835 per 1.000	<b>918 per 1.000</b> (827 a 1.000)	<b>RR 1.10</b> (0.99 a 1.22)	204 (1 RCT) <sup>6</sup>	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Gli anticorpi monoclonali rispetto al trattamento standard hanno un effetto piccolo o nullo sul numero di pazienti negativizzati.
Numero di pazienti dimessi	524 per 1.000	<b>545 per 1.000</b> (492 a 602)	<b>RR 1.04</b> (0.94 a 1.15)	4807 (4 RCT) <sup>4,11,12,16</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>d,e</sup>	Gli anticorpi monoclonali rispetto al trattamento standard potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sul numero di pazienti dimessi ma le prove sono molto incerte
Durata della degenza in terapia intensiva	Lo studio riporta la durata dell'ospedalizzazione espressa come tempo alle dimissioni: HR 1.42 [IC95% (1.18; 1.71)] in favore del tolicizumab HR: 1.64 [IC95% (1.2; 2.45)] in favore del sarilumab			(1 RCT) <sup>9</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA f	Gli anticorpi monoclonali (tocilizumab e sarilumab) rispetto al trattamento standard probabilmente riducono la durata della degenza in terapia intensiva

## Anticorpi monoclonali rispetto a Trattamento standard per pazienti affetti da COVID-19

**Paziente o popolazione:** pazienti affetti da COVID19

**Setting:** Ospedaliero

**Intervento:** Anticorpi monoclonali

**Confronto:** Trattamento standard

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con Trattamento standard	Rischio con Anticorpi monoclonali				
Durata dell'ospedalizzazione (tempo per dimissioni)	Gli studi riportano una durata dell'ospedalizzazione espressa come tempo alle dimissioni come di seguito: Tocilizumab cumulativamente HR: 1.32 (95%IC [1.16 - 1.50]), così riportato negli studi REMAP-CAP HR: 1.41 (95%IC [1.18 - 1.68]) Rosas et al 2020 HR: 1.35 (95%IC [1.02 - 1.79]) Salama et al 2020 HR: 1.16 (95%IC [0.91 - 1.48]) Sarilumab REMAP-CAP HR: 1.60 (95%IC [1.17 - 2.19])			(3 RCT) <sup>9,14,15</sup>	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Gli anticorpi monoclonali rispetto al trattamento standard riducono la durata di ospedalizzazione
Numero di pazienti che presentano una progressione della gravità della malattia COVID19	158 per 1.000	<b>125 per 1.000</b> (109 a 144)	<b>RR 0.79</b> (0.69 a 0.91)	5063 (8 RCT) <sup>4,5,6,8,12,14,16,17</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>g</sup>	Gli anticorpi monoclonali rispetto al trattamento standard probabilmente riducono il numero di pazienti che presentano una progressione della gravità della malattia
Durata dell'ospedalizzazione (media giorni)	-	<b>SMD 0.42 inferiore</b> (0.77 inferiore a 0.07 inferiore)	-	129 (1 RCT) <sup>10</sup>	⊕⊕○○ BASSA <sup>h,i</sup>	Gli anticorpi monoclonali rispetto al trattamento standard potrebbero ridurre la durata dell'ospedalizzazione
Numero di pazienti con problemi respiratori e sindrome respiratoria acuta	78 per 1.000	<b>88 per 1.000</b> (49 a 154)	<b>RR 1.12</b> (0.63 a 1.96)	533 (2 RCT) <sup>5,8</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>j</sup>	Gli anticorpi monoclonali rispetto al trattamento standard probabilmente aumentano leggermente il numero di pazienti con problemi respiratori

### Spiegazioni

- Abbassato di un livello perché per il rischio di selezione 7 studi a rischio poco chiaro, per il rischio di distorsione rispetto alla cecità dei partecipanti/clinici 7 studi ad alto rischio e 4 a rischio poco chiaro, per il rischio legato alla cecità dei valutatori di esito 5 studi a rischio poco chiaro, 1 studio ad alto rischio e 5 a rischio poco chiaro per l'incompletezza dei dati per gli esiti e 3 studi a rischio poco chiaro per il reporting
- Abbassato di un livello per eterogeneità moderata. I<sup>2</sup>=47%
- Abbassato di un livello perché 6 studi ad alto rischio di distorsione rispetto alla cecità dei partecipanti/clinici e 1 studio ad alto rischio e 5 a rischio poco chiaro per l'incompletezza dei dati per gli esiti
- Abbassato di un livello perché 2 studi ad alto rischio di distorsione e 1 a rischio non chiaro rispetto alla cecità dei partecipanti/clinici e 1 studio rischio non chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione ai bracci sperimentali
- Abbassato di due livelli per eterogeneità elevata I<sup>2</sup>=80%
- Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei partecipanti e clinici/ricercatori

- g. Abbassato di un livello perché 3 studi ad alto rischio di distorsione e 3 studi a rischio non chiaro rispetto alla cecità dei partecipanti/clinici, 1 studio a rischio alto e 2 a rischio non chiaro rispetto all'incompletezza dei dati degli esiti, 3 studi a rischio non chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione ai bracci sperimentali, 2 studi a rischio non chiaro rispetto alla cecità dei valutatori di esito e 2 studi a rischio non chiaro per il reporting
- h. Abbassato di un livello per rischio alto rispetto alla cecità dei clinici/ricercatori e rischio poco chiaro rispetto alla cecità dei valutatori degli esiti.
- i. Abbassato di un livello per bassa numerosità campionaria
- j. Abbassato di un livello per alto rischio rispetto alla cecità dei clinici/ricercatori e uno studio a rischio poco chiaro per tutti i rischi considerati

## Bibliografia

1. Temesgen Z, Burger CD, Baker J, Polk C, Libertin C, Kelley C, et al. Lenzilumab efficacy and safety in newly hospitalized covid-19 subjects: results from the live-air phase 3 randomized double-blind placebo-controlled trial. medRxiv [Preprint]. 2021 May 5:2021.05.01.21256470. doi: 10.1101/2021.05.01.21256470.
2. Patel J, Beishuizen A, Ruiz XB, Boughanmi H, Cahn A, Criner GJ, et al. A Randomized Trial of Otilimab in Severe COVID-19 Pneumonia (OSCAR). medRxiv. 2021:2021.04.14.21255475.
3. Kumar S, De Souza R, Nadkar M, Guleria R, Trikha A, Joshi SR, et al. A two-arm, randomized, controlled, multi-centric, open-label phase-2 study to evaluate the efficacy and safety of Itolizumab in moderate to severe ARDS patients due to COVID-19. Expert Opin Biol Ther. 2021 May;21(5):675-686. doi: 10.1080/14712598.2021.1905794.
4. RECOVERY Collaborative Group. Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE, Sarkar R, Thomas K, et al. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2021 May 1;397(10285):1637-1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.
5. Rutgers A, Westerweel PE, van der Holt B, Postma S, van Vonderen MGA, Piersma DP, et al. Timely Administration of Tocilizumab Improves Survival of Hospitalized COVID-19 Patients. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3834311> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3834311>
6. Joong Sik E, Michael I, Anca S-C, Oana S, Liliانا-Lucia P, Yeon-Sook K, et al. Efficacy and safety of CT-P59 plus standard of care: a phase 2/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial in outpatients with mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. PREPRINT (Version 1) available at Research Square; 2021. DOI:10.21203/rs.3.rs-296518/v1
7. Lescure F-X, Honda H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Respiratory Medicine.
8. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2021 Mar 4:S2213-2600(21)00081-3. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00081-3. Epub ahead of print.
9. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Feb 25. doi: 10.1056/NEJMoa2100433. Epub ahead of print. PMID: 336310654.
10. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. BMJ. 2021;372:n84
11. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, Gottlieb RL, Sandkovsky U, et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Dec 22:NEJMoa2033130. doi: 10.1056/NEJMoa2033130. Epub ahead of print.
12. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Oct 21:NEJMoa2028836. doi: 10.1056/NEJMoa2028836. Epub ahead of print.
13. Vlaar APJ, de Bruin S, Busch M, Timmermans SAMEG, van Zeggeren IE, Koning R, et al. Anti-C5a antibody IFX-1 (vilobelimab) treatment versus best supportive care for patients with severe COVID-19 (PANAMO): an exploratory, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet Rheumatol. 2020 Dec;2(12):e764-e773. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30341-6. Epub 2020 Sep 28.
14. Rosas I, Bräu N, Waters M, et al.. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. medRxiv 2020.08.27.20183442; 2020.
15. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in nonventilated patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. medRxiv. 2020:2020.10.21.20210203.
16. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al; RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2020 Oct 20:e206615. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615. Epub ahead of print.
17. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaut P; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2020 Oct 20:e206820. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820. Epub ahead of print.
18. Sivapalasingam S, Lederer DJ, Bhore R, Hajizadeh N, Criner G, Hossain R, et al. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Sarilumab in Hospitalized Patients with Covid-19. medRxiv. DOI: 10.1101/2021.05.13.21256973

19. Wang D, Fu B, Peng Z, Yang D, Han M, Li M, et al. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. *Front Med.* 2021 Mar 9:1–9. doi: 10.1007/s11684-020-0824-3. Epub ahead of print.