

## Anticorpo monoclonale Tocilizumab rispetto a Trattamento standard per pazienti affetti da COVID-19

**Paziente o popolazione:** pazienti affetti da COVID-19?

**Setting:** Ospedaliero

**Intervento:** Tocilizumab

**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 l'anticorpo monoclonale Tocilizumab				
Mortalità per tutte le cause a fine trattamento o al più lungo follow-up	294 per 1.000	<b>259 per 1.000</b> (230 a 292)	<b>RR 0.88</b> (0.78 a 0.99)	6857 (10 RCT) 1,2,3,4,5,6,7, 8,9,10	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup>	Il tocilizumab rispetto al trattamento standard probabilmente riduce il rischio di mortalità
Numero di pazienti con qualsiasi evento avverso	505 per 1.000	<b>565 per 1.000</b> (449 a 702)	<b>RR 1.12</b> (0.89a 1.39)	1333 (6 RCT) <sup>1,4,5,7,9,10</sup>	⊕⊕○○ BASSA <sup>b, c</sup>	Il tocilizumab rispetto al trattamento standard potrebbe aumentare il numero di pazienti con qualsiasi evento avverso, ma le prove sono molto incerte
Numero di pazienti con eventi avversi seri	146 per 1.000	<b>134 per 1.000</b> (113 a 161)	<b>RR 0.92</b> (0.77 a 1.10)	2454 (9 RCT) 1,2,3,4,5,6,7,9,10	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>d</sup>	Il tocilizumab rispetto al trattamento standard probabilmente ha un effetto piccolo sul rischio di eventi avversi seri
Durata dell'ospedalizzazione	Lo studio Rosas 2020 riporta: HR 1.35 [IC95% (1.02; 1.79)] Lo studio Salama 2020 riporta: HR 1.16 [IC 95% (0.91; 1.48)] Lo studio REAMAP riporta: HR 1.41 [IC95% (1.18; 1.68)] Cumulativamente durata di ospedalizzazione presenta differenze tra i due gruppi a favore del Tocilizumab (HR: 1.32 (IC95% 1.16, 1.49) p<0.0001)			(3 RCT) <sup>1,4,6</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>e</sup>	Il tocilizumab rispetto al trattamento standard probabilmente riduce la durata di ospedalizzazione
Durata dell'ospedalizzazione (media giorni)	SMD 0.42 inferiore (0.77 inferiore a 0.07 inferiore)			129 (1 RCT) <sup>7</sup>	⊕⊕○○ BASSA <sup>f, g</sup>	Il tocilizumab rispetto al trattamento standard potrebbe ridurre la durata di ospedalizzazione
Numero di pazienti che presentano una progressione della gravità della malattia	191 per 1.000	<b>151 per 1.000</b> (134 a 170)	<b>RR 0.79</b> (0.70 a 0.89)	4855 (7 RCT) <sup>1,2,3,5,8,9,10</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>h</sup>	Il tocilizumab rispetto al trattamento standard probabilmente riduce il numero di pazienti che presentano una progressione della gravità della malattia
Numero di pazienti dimessi	524 per 1.000	<b>555 per 1.000</b> (497 a 618)	<b>RR 1.06</b> (0.95 a 1.18)	4481 (3 RCT) <sup>2,3,8</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>i, j</sup>	Il tocilizumab rispetto al trattamento standard potrebbe avere un effetto nullo sul numero di pazienti dimessi ma le prove sono molto incerte
Durata della degenza in terapia intensiva	Lo studio riporta: HR 1.42 [IC95% (1.18; 1.71)] in favore del tocilizumab			(1 RCT) <sup>6</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>k</sup>	Il tocilizumab rispetto al trattamento standard probabilmente riduce la durata della degenza in terapia intensiva

## Anticorpo monoclonale Tocilizumab rispetto a Trattamento standard per pazienti affetti da COVID-19

**Paziente o popolazione:** pazienti affetti da COVID-19?

**Setting:** Ospedaliero

**Intervento:** Tocilizumab

**Confronto:** Trattamento standard

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con Trattamento standard	Rischio con l'anticorpo monoclonale Tocilizumab				
Mortalità pazienti di gravità moderata	229 per 1.000	<b>193 per 1.000</b> (161 a 229)	<b>RR 0.84</b> (0.70 a 1.00)	1868 (1 RCT) <sup>8</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA k	Il tocilizumab rispetto al trattamento standard probabilmente riduce leggermente il rischio di mortalità
Mortalità pazienti gravi	363 per 1.000	<b>320 per 1.000</b> (291 a 352)	<b>RR 0.88</b> (0.80 a 0.97)	3008 (4 RCT) <sup>1,2,6,8</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA j	Il tocilizumab rispetto al trattamento standard probabilmente riduce leggermente il rischio di mortalità
Mortalità pazienti critici	507 per 1.000	<b>487 per 1.000</b> (416 a 578)	<b>RR 0.96</b> (0.82 a 1.14)	562 (1 RCT) <sup>8</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA k	Il tocilizumab rispetto al trattamento standard probabilmente ha un effetto nullo sul rischio di mortalità
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>9,10</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA m	Il tocilizumab rispetto al trattamento standard potrebbe aumentare leggermente il numero di pazienti con problemi respiratori e sindrome respiratoria acuta

### Spiegazioni

- Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione rispetto alla cecità dei ricercatori/clinici in 5 studi e poco chiaro in 3; per rischio poco chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione ai bracci sperimentali in 3 studi e rispetto alla cecità dei valutatori di esito in 3 studi ed in uno studio rischio alto rispetto all'incompletezza dei dati degli esiti
- Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione rispetto alla cecità dei ricercatori/clinici in tre studi e poco chiaro in 2 studi; per rischio poco chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali in 3 studi, rischio poco chiaro rispetto alla cecità di chi valuta gli esiti in 3 studi e rischio poco chiaro per l'incompletezza dei dati e il reporting in uno studio,
- Abbassato di un livello per eterogeneità. I<sup>2</sup>:63%
- Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei clinici/ricercatori in cinque studi e poco chiaro in tre, rischio poco chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali in quattro studi, rischio poco chiaro rispetto alla cecità di chi valuta gli esiti in tre studi e rischio alto in uno studio e poco chiaro in un altro per l'incompletezza dei dati e per il rischio poco chiaro per il reporting in uno studio,
- Abbassato di un livello per rischio alto di distorsione alto rispetto alla cecità dei clinici/ricercatori in uno studio e rischio poco chiaro in un altro studio, rischio poco chiaro rispetto all'occultamento dell'allocatione dei pazienti ai bracci di trattamento in due studi, e rischio poco chiaro rispetto alla cecità di chi valuta gli esiti in un altro studio.
- Abbassato di un livello per rischio alto di distorsione rispetto alla cecità dei clinici/ricercatori e poco chiaro rispetto alla cecità dei valutatori degli esiti
- Abbassato di un livello per numerosità campionaria bassa
- Abbassato di un livello per rischio alto di distorsione rispetto alla cecità dei clinici/ricercatori in 3 studi e poco chiaro in 2 studi, rischio poco chiaro rispetto alla selezione dei partecipanti in 2 studi, e rischio poco chiaro rispetto alla cecità dei valutatori di esito in 2 studi ed in uno studio alto rischio rispetto all'incompletezza dei dati degli esiti
- Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei partecipanti e clinici/ricercatori in 2 studi e poco chiaro in uno studio.
- Abbassato di due livelli per alta eterogeneità. I<sup>2</sup>:77%
- Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei partecipanti e clinici/ricercatori

- l. Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei partecipanti e clinici/ricercatori in 3 studi, rischio poco chiaro per la selezione dei partecipanti in uno studio e per la cecità dei valutatori di esito in un altro studio
- m. Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto all'incompletezza dei dati degli esiti e rischio poco chiaro rispetto alla cecità dei partecipanti dei clinici e dei valutatori degli esiti

## Bibliografia

1. Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. medRxiv 2020.08.27.20183442; 2020.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud 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.
6. REMAP-CAP Investigators, 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: 33631065.
7. 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.
8. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE, Sarkar R, Thomas K, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv 2021.02.11.21249258; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258>
9. 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.
10. 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>
11. 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.