

## 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 Tocilizumab				
Mortalità per tutte le cause a fine trattamento o al più lungo follow-up	209 per 1.000	<b>213 per 1.000</b> (163 a 280)	<b>RR 1.02</b> (0.78 a 1.34)	2200 (7 RCT) <sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup>	Il tocilizumab rispetto al trattamento standard probabilmente ha un effetto nullo sul rischio di mortalità
Numero di pazienti con qualsiasi evento avverso	557 per 1.000	<b>591 per 1.000</b> (466 a 746)	<b>RR 1.06</b> (0.84 a 1.34)	1153 (5 RCT) <sup>1,4,5,7,8</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>b,c</sup>	Il tocilizumab rispetto al trattamento standard potrebbe avere un effetto nullo sul numero di pazienti con qualsiasi evento avverso, ma le prove sono molto incerte
Numero di pazienti con eventi avversi seri	144 per 1.000	<b>130 per 1.000</b> (108 a 156)	<b>RR 0.90</b> (0.75 a 1.08)	2274 (8 RCT) <sup>1,2,3,4,5,6,7,8</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>c</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,9</sup>	Il tocilizumab rispetto al trattamento standard potrebbe ridurre la durata di ospedalizzazione
Numero di pazienti che presentano una progressione della gravità della malattia COVID-19	161 per 1.000	<b>110 per 1.000</b> (69 a 176)	<b>RR 0.68</b> (0.43 a 1.09)	495 (3 RCT) <sup>2,3,5</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 COVID-19
Numero di pazienti dimessi	889 per 1.000	<b>898 per 1.000</b> (836 a 969)	<b>RR 1.01</b> (0.94 a 1.09)	365 (2 RCT) <sup>2,3</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>i</sup>	Il tocilizumab rispetto al trattamento standard probabilmente ha un effetto nullo sul numero di pazienti dimessi
Durata dell'ospedalizzazione 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>j</sup>	Il tocilizumab rispetto al trattamento standard probabilmente riduce la durata di degenza in terapia intensiva

## Spiegazioni

- a. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione rispetto alla cecità dei ricercatori/clinici in quattro studi e poco chiaro in due; per rischio poco chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione ai bracci sperimentali in tre studi e rispetto alla cecità dei valutatori di esito in due studi
- b. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione rispetto alla cecità dei ricercatori/clinici in tre studi e poco chiaro in uno studio; per rischio poco chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali in tre studi, rischio poco chiaro rispetto alla cecità di chi valuta gli esiti in due studi e rischio poco chiaro per l'incompletezza dei dati e il reporting in uno studio,
- c. Abbassato di due livelli per alta eterogeneità. I<sup>2</sup>:69%
- d. Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei clinici/ricercatori in cinque studi e poco chiaro in due, 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 due studi e rischio poco chiaro per l'incompletezza dei dati e il reporting in uno studio,
- e. Abbassato di un livello per rischio alto di distorsione rispetto alla cecità dei clinici/ricercatori in uno studio e rischio poco chiaro rispetto all'occultamento dell'allocatione dei pazienti ai bracci di trattamento in due studi, rispetto alla cecità dei partecipanti e clinici/ricercatori in uno studio e rispetto alla cecità di chi valuta gli esiti in un altro studio.
- f. 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
- g. Abbassato di un livello per numerosità campionaria bassa
- h. Abbassato di un livello per rischio alto di distorsione rispetto alla cecità dei clinici/ricercatori in due studi e poco chiaro in uno studio
- i. Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei partecipanti e clinici/ricercatori in uno studio e poco chiaro in uno studio
- j. Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei partecipanti e clinici/ricercatori

## 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. 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 – Preliminary report. medRxiv. 2021:2021.01.07.21249390.
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. Wang D, Fu B, Peng Z, Yang D, Han M, Li M, et al. Tocilizumab Ameliorates the Hypoxia in COVID-19 Moderate Patients with Bilateral Pulmonary Lesions: A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Trial. SSRN Electronic Journal. 2020. Available at SSRN: <https://ssrn.com/>