



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

**Przegląd doniesień naukowych dla tocilizumabu stosowanego  
w leczeniu COVID-19**

Opracowanie analityczne AOTMiT

*Wersja 1.1*

data ukończenia 12.03.2021 r.

<b>HISTORIA ZMIAN DOKUMENTU</b>	
<b>WERSJA 1.0 (16.09.2020)</b>	–
<b>WERSJA 1.1 (12.03.2021)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dokument został uzupełniony o analizę badań odnalezionych w wyniku przeglądu aktualizacyjnego (data wyszukiwania 25.02.2021; ekstrakcję badań zamieszczono w Aneksie 2): <ul style="list-style-type: none"> <li>– RCTs: RECOVERY 2021, REMAP-CAP, EMPACTA (Salama 2021), BACC Bay (Stone 2021), TOCIBRAS (Veiga 2021), CORIMUNO-TOC (Hermine 2020), RCT-TCZ-COVID-19 (Salvarani 2020), Zhao 2020;</li> <li>– obserwacyjnych – SARSTer (Flisiak 2021);</li> </ul> </li> <li>• W dokumencie zaktualizowano badanie COVACTA (Rosas 2021), które wcześniej dostępne było w postaci pre-printu publikacji;</li> <li>• Dokument został uzupełniony o analizę wyników zaktualizowanego raportu EUnetHTA dot. tocilizumabu (wersja 7.0, luty 2021 r.);</li> <li>• W dokumencie zestawiono wyniki RCTs w zakresie redukcji ryzyka zgonu (Tabela 6), wykonano kumulację wyników dla śmiertelności (w tym analizy w podgrupach w zależności od otrzymywania przez pacjentów wsparcia oddechowego);</li> <li>• Z uwagi na dostępność wyników dużej próby klinicznej przeprowadzonej z udziałem populacji polskiej (170 pacjentów w grupie TCZ) – badanie obserwacyjne z grupą kontrolną (SARSTer).</li> </ul>

## KLUCZOWE INFORMACJE

*Aktualizacja Przeglądu – wersja 1.1 (12.03.2021 r.)*

- Zidentyfikowano 8 prób klinicznych z randomizacją (RECOVERY, REMAP-CAP, EMPACTA, BACC Bay, TOCIBRAS, CORIMUNO-TOC, RCT-TCZ-COVID-19, Zhao 2020) oraz 1 badanie obserwacyjne retrospektywne z grupą kontrolną przeprowadzone z udziałem populacji polskiej (SARSTer).
- Wyniki badania RECOVERY – stanowiącego największą dotychczas przeprowadzoną próbę kliniczną, oceniającą skuteczność stosowania tocilizumabu (82% pacjentów otrzymywało jednocześnie glikokortykosteroidy, z czego 97% deksametazon) – wskazują na istotną redukcję śmiertelności u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19, z hipoksją i podwyższonymi parametrami zapalnymi (tj. saturacją <92%, CRP  $\geq$  75 mg/l). Wyniki analizy w podgrupach ze względu na stosowanie glikokortykosteroidów wskazują, że istotne statystycznie różnice w zakresie redukcji śmiertelności na korzyść tocilizumabu zaobserwowano wyłącznie w podgrupie pacjentów stosującej glikokortykosteroidy. Wyniki analizy w podgrupach ze względu na czas od wystąpienia objawów wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść TCZ u pacjentów do 7 dni od pojawienia się objawów. Analiza w podgrupach ze względu na otrzymywanie wsparcia oddechowego nie wykazała natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania.
- Wyniki badania REMAP-CAP również wskazują na istotną redukcję śmiertelności u pacjentów z krytycznym przebiegiem COVID-19, zdefiniowanym jako otrzymywanie wsparcia oddechowego lub krążeniowego na OIT (do badania włączano pacjentów do 24 godzin od rozpoczęcia otrzymywania wsparcia narządowego).
- W badaniu TOCIBRAS, przeprowadzonym z udziałem pacjentów o ciężkim i krytycznym przebiegu COVID-19, mimo zaobserwowanych korzyści w długości hospitalizacji na rzecz ramienia tocilizumabu (11,3 vs. 14,7 dni), liczba zgonów odnotowanych w ramieniu TCZ w 15 dniu obserwacji była istotnie większa względem ramienia kontrolnego. Należy jednak zaznaczyć, że w 29 dniu obserwacji różnice pomiędzy ramionami badania nie były już istotne statystycznie.
- Wyniki metaanaliz AOTMiT w zakresie redukcji ryzyka zgonu wskazują, że istotne statystycznie różnice na korzyść ramienia tocilizumabu odnotowano w podgrupie pacjentów wymagających wentylacji – inwazyjnej lub nieinwazyjnej – (2 RCTs: RECOVERY, REMAP-CAP), ale również w podgrupie pacjentów z wentylacją nieinwazyjną lub bez wspomaganie oddechowego (3 RCTs: RECOVERY, EMPACTA, Salvarani 2020).
- Wyniki badań eksperymentalnych wskazują, że stosowanie tocilizumabu może przynosić również korzyści m.in. w zakresie redukcji ryzyka konieczności wdrożenia inwazyjnej wentylacji mechanicznej, czasu wolnego od konieczności wdrożenia wsparcia narządowego (w tym oddechowego i krążeniowego), wskaźnika wypisów ze szpitala w ciągu 28 dni oraz długości hospitalizacji.
- W badaniu obserwacyjnym SARSTer największą korzyść ze stosowania TCZ uzyskano w analizie subpopulacji, uwzględniającej kombinację czynników rokowniczych tj. wyjściowy poziom IL-6 >100 pg/ml i SpO<sub>2</sub>  $\leq$ 90% w zakresie: zmniejszenia śmiertelności, wentylacji mechanicznej, poprawy klinicznej w 21. dniu oraz w 28. dniu, a także w subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem IL-6 >100 pg/ml wymagających standardowej lub wysokoprzepływowej tlenoterapii w zakresie: zgonu, poprawy klinicznej w 21. dniu oraz w 28. dniu.

*Przegląd – wersja 1.0 (16.09.2020 r.)*

- Wyniki randomizowanego badania klinicznego COVACTA wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść tocilizumabu (TCZ) względem leczenia standardowego w zakresie skrócenia czasu pobytu w szpitalu oraz konieczności przeniesienia na OIT. W analizie *post hoc* wykazano redukcję ryzyka niepowodzenia wdrożonego postępowania wśród pacjentów niewymagających wentylacji mechanicznej w chwili randomizacji (Rosas 2021);

- Wyniki analizy bezpieczeństwa, raportowane w badaniu COVACTA wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla porównania TCZ względem postępowania standardowego (28. dniowy okres obserwacji) w zakresie działań niepożądanych ogółem oraz ciężkich działań niepożądanych;
- Interpretacja wyników badania COVACTA powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń metodycznych, w tym różnic między ramionami badania w zakresie leczenia dodatkowego (glikokortykosteroidy, leczenie przeciwwirusowe oraz przetaczanie osocza ozdrowieńców), niezakończonych obserwacji u ponad 25% pacjentów oraz przyjętego sposobu analizy wyników;
- Wyniki badań obserwacyjnych dla skuteczności klinicznej TCZ w zakresie redukcji ryzyka zgonu są niespójne – wyniki 3 badań (Somers 2020, Biran 2020, Gualardi 2020) na 5 raportujących wyniki dla ww. punktu końcowego wskazują na istotne statystycznie różnice w skuteczności TCZ względem SoC. Wyniki zidentyfikowanych prób klinicznych obarczone są jednak wysoką niepewnością oszacowań – obejmują niewielkie grupy pacjentów, ramiona nie są dobrze zbalansowane względem czynników zakłócających, okres obserwacji jest często niewystarczający do wykazania różnic między interwencjami. Różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów utrudniają wnioskowanie nt. rzeczywistych korzyści ze stosowania TCZ.

## STRESZCZENIE

Celem opracowania jest ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa tocilizumabu (TCZ) stosowanego u pacjentów z COVID-19. W dokumencie zestawiono wyniki badań odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu baz informacji medycznej przeprowadzonym na rzecz wersji 1.0 Przeglądu, z dnia 16.09.2020 r., jak również badań pierwotnych zidentyfikowanych na rzecz aktualizacji Przeglądu – wersja 1.1. Należy przy tym zaznaczyć, że kryteria włączenia do przeglądu aktualizacyjnego dla tocilizumabu spełniały wyłącznie badania eksperymentalne z grupą kontrolną oraz badania obserwacyjne z grupą kontrolną przeprowadzone z udziałem populacji polskiej.

Do przeglądu włączono 9 kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją, z czego 8 zidentyfikowano w ramach aktualizacji Przeglądu (wersja 1.1). W większości badań tocilizumab stosowany był w postaci pojedynczej, dożylniej infuzji w dawce określonej na podstawie masy ciała (8 mg/kg, maksymalna dawka 800 mg), z możliwością jej powtórzenia po 12-24 h w przypadku braku poprawy klinicznej, natomiast jego efektywność porównywano z opieką standardową. Postępowanie w ramach opieki standardowej było zróżnicowane i obejmowało głównie kortykosteroidy, remdesiwir lub inne leczenie przeciwwirusowe i azytromycynę. Należy podkreślić, że kryteria kwalifikacji pacjentów do poszczególnych badań również były zróżnicowane.

**Wyniki badania RECOVERY – stanowiącego największą dotychczas przeprowadzoną próbę kliniczną, oceniającą skuteczność stosowania tocilizumabu (82% pacjentów otrzymywało jednocześnie glikokortykosteroidy, z czego 97% deksametazon) – i badania REMAP-CAP wskazują na występowanie korzyści ze stosowania tocilizumabu w zakresie redukcji ryzyka zgonu u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19.** Należy przy tym podkreślić zróżnicowane kryteria kwalifikacji pacjentów do poszczególnych badań – w badaniu RECOVERY populację stanowili pacjenci z postępującym COVID-19, zdefiniowanym jako wysycenie tlenem <92% w powietrzu atmosferycznym lub podczas terapii tlenem oraz CRP ≥ 75 mg /l, podczas gdy populację w badaniu REMAP-CAP określono jako pacjentów z krytycznym przebiegiem COVID-19, zdefiniowanym jako otrzymywanie wsparcia oddechowego lub krążeniowego na OIT (do badania włączano pacjentów do 24 godzin od rozpoczęcia otrzymywania wsparcia narządowego).

Wyniki badania RECOVERY wskazują ponadto na istotne korzyści ze stosowania tocilizumabu w zakresie: częstości wypisów ze szpitala w ciągu 28 dni, mediany czasu do wypisu ze szpitala (20 dni vs >28 dni), redukcji ryzyka konieczności wdrożenia inwazyjnej wentylacji mechanicznej i redukcji ryzyka zgonu w subpopulacji pacjentów niewymagających wyjściowo wsparcia oddychania, stosowania hemodializy lub hemofiltracji. Wyniki badania REMAP-CAP, wskazują na występowanie istotnych statystycznie korzyści ze stosowania tocilizumabu w zakresie dni wolnych od wsparcia narządowego, oddechowego i krążeniowego, czasu do wypisu ze szpitala oraz wypisu z OIT.

Wyniki mniejszych prób klinicznych z randomizacją wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic na korzyść ramienia TCZ względem ramienia kontrolnego w odniesieniu do konieczności wdrożenia inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub zgonu – EMPACTA, czasu do pogorszenia klinicznego – EMPACTA, długości hospitalizacji – TOCIBRAS, COVACTA (20 dni vs. 28 dni), czasu pobytu na OIT – COVACTA (9,8 dnia vs. 15,5 dnia), pogorszenia klinicznego – COVACTA, ryzyka przeniesienia pacjentów na OIT – COVACTA, jak również redukcji ryzyka niepowodzenia wdrożonego postępowania (zgon, wycofanie się z badania w trakcie hospitalizacji, przeniesienie na OIT, lub konieczność wentylacji mechanicznej) w 28. dniu obserwacji u pacjentów niewymagających wentylacji mechanicznej w chwili randomizacji – COVACTA.

W badaniu TOCIBRAS, przeprowadzonym z udziałem pacjentów o ciężkim i krytycznym przebiegu COVID-19, mimo zaobserwowanych korzyści w długości hospitalizacji na rzecz ramienia tocilizumabu (11,3 vs. 14,7 dni), liczba zgonów odnotowanych w ramieniu TCZ w 15 dniu obserwacji była istotnie większa względem ramienia kontrolnego. Należy jednak zaznaczyć, że w 29 dniu obserwacji różnice pomiędzy ramionami badania nie były już istotne statystycznie.

Analizując wyniki RCTs należy uwzględnić występujące w nich ograniczenia (tj. m.in. wstępne wyniki badań – RECOVERY i REMAP-CAP; możliwe zróżnicowanie opieki standardowej pomiędzy ośrodkami; różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów pomiędzy ramionami badań – BACC Bay, TOCIBRAS, Salvarani 2020, Zhao 2020; niska liczebność prób – TOCIBRAS, CORIMUNO-TOC, Salvarani 2020, Zhao 2020;).

wpływające na ich wiarygodność. Należy również zaznaczyć, że na dzień przygotowywania niniejszego opracowania, wyniki badania RECOVERY opublikowane zostały wyłącznie w postaci pre-printu.

W przeglądzie przedstawiono wyniki 5 badań obserwacyjnych: 4 badania zidentyfikowane zostały na rzecz wcześniejszej wersji Przeglądu (wersja 1.0), natomiast 1 (badanie SARSTer – Flisiak 2021) włączono w ramach aktualizacji Przeglądu (wersja 1.1.)

W badaniu obserwacyjnym SARSTer korzyści zdrowotne z zastosowania tocilizumabu odnotowano w analizie w podgrupach ze względu na wyjściowy poziom IL-6 (>100 pg/ml), jak również konieczność podawania dodatkowego tlenu u pacjentów z pogorszeniem w ciągu 7 dni od hospitalizacji – odsetek zgonów u pacjentów leczonych tocilizumabem był istotnie statystycznie niższy niż u pacjentów nie stosujących tocilizumabu. Największą korzyść ze stosowania TCZ osiągnięto jednak w analizie subpopulacji, uwzględniającej kombinację czynników rokowniczych tj. wyjściowy poziom IL-6 >100 pg/ml i SpO2 ≤90% w zakresie: zmniejszenia śmiertelności, wentylacji mechanicznej, poprawy klinicznej w 21. dniu oraz w 28. dniu, a także w subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem IL-6 >100 pg/ml wymagających standardowej lub wysokoprzepływowej tlenoterapii w zakresie: zgonu, poprawy klinicznej w 21. dniu oraz w 28. dniu.

Wyniki badań obserwacyjnych tj. Somers 2020, Biran 2020, Gualardi 2020, uwzględnione w wersji 1.0 Przeglądu, potwierdzają korzyści ze stosowania TCZ w zakresie redukcji ryzyka zgonu względem SoC.

Wyniki przeprowadzonej przez analityków Agencji metaanalizy badań dla śmiertelności (8 RCTs, N=6 303 pacjentów: 3 264 TCZ, 3 039 kontrola), wskazują, że zastosowanie tocilizumabu związane jest ze znamiennej statystycznie redukcją ryzyka zgonu (RR=0,89, 95%CI: 0,83; 0,97). Warto jednak zaznaczyć, że wyniki badania RECOVERY, stanowiącego największą próbę kliniczną, mają przeważający wpływ na uzyskany wynik skumulowany. Z uwagi na heterogeniczność badań w zakresie ciężkości przebiegu COVID-19, kryteriów kwalifikacji do badań, terapii stosowanych w ramach opieki standardowej, liczby wlewów TCZ, metodyki badania – zaślepienie / brak zaślepienia, liczebności prób, sposobu analizy wyników (analiza ITT, mITT lub *per protocol*), przeprowadzona kumulacja wyników badań obciążona jest wysoką niepewnością oszacowań.

Po przeprowadzeniu dodatkowej analizy możliwości kumulacji wyników RCTs zdecydowano o przeprowadzeniu 3 analiz w podgrupach, uwzględniających stan pacjentów:

- 1) RECOVERY + REMAP-CAP – pacjenci z wentylacją inwazyjną i nieinwazyjną: pomimo, iż wyniki uzyskane dla subpopulacji pacjentów wentylowanych inwazyjnie i nieinwazyjnie w badaniu RECOVERY wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania, uzyskany wynik skumulowany wskazuje na istotną statystycznie redukcję śmiertelności u pacjentów poddawanych wentylacji (inwazyjnej lub nieinwazyjnej) leczonych tocilizumabem, w porównaniu do grupy kontrolnej (RR=0,89, 95%CI: 0,81; 0,97);
- 2) RECOVERY + Stone 2020 – pacjenci nie wymagający wentylacji (czyli pacjenci bez wspomaganego oddechu lub z *supplemental oxygen*): wyniki skumulowane wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji ryzyka zgonu u pacjentów, u których wdrożono leczenie dla porównania tocilizumabu względem grupy kontrolnej (RR=0,877, 95%CI: 0,733; 1,049).
- 3) RECOVERY + EMPACTA (Salama 2021) + Salvarani 2020 – pacjenci bez wspomaganego oddechu lub z *supplemental oxygen* oraz pacjenci z wentylacją nieinwazyjną: wyniki skumulowane wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji ryzyka zgonu u pacjentów, u pacjentów, u których wdrożono leczenie dla porównania tocilizumabu względem grupy kontrolnej (RR=0,88, 95%CI: 0,80; 0,98).

## 1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa tocilizumabu (TCZ) 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 oraz EMBASE (przeszukanie baz na rzecz wersji 1.0 Zaleceń w Covid-19 – 21.04.2020 r.; aktualizacja – 01.09.2020 r.). W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd bazy publikacji typu *pre-print* – [www.medrxiv.org](http://www.medrxiv.org), zawężając wyszukiwanie do okresu 01.07–04.09.2020 r. W analizie wykorzystano także zasoby bazy COVID-19 ([www.covid19.aotm.gov.pl](http://www.covid19.aotm.gov.pl)). W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu (tabele 13–14).

W ramach aktualizacji Przeglądu (wersja 1.1), przeprowadzono ponowne wyszukiwanie w bazie COVID-19<sup>1</sup> (data ostatniego wyszukiwania – 25.02.2021), włączając do analizy badania eksperymentalne z grupą kontrolną oraz badania obserwacyjne przeprowadzone na populacji polskiej, opublikowane po dacie wcześniejszego przeglądu doniesień dla tocilizumabu – wersja 1.0. W celu odnalezienia badań nieopublikowanych, przeprowadzono przeszukiwanie na stronie [www.medrxiv.org](http://www.medrxiv.org), zawężając się do okresu 12.12.2020 – 12.02.2021.

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

**Tabela 1. Kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu dla tocilizumabu**

	<b>Kryteria włączenia i wykluczenia</b>
<b>Populacja</b>	Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów)
<b>Interwencja</b>	Tocilizumab
<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>	wersja 1.0 (16.09.2020 r.) <ul style="list-style-type: none"><li>• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną lub badania eksperymentalne jednoramienne;</li><li>• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną – prospektywne</li><li>• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną – retrospektywne (powyżej 100 pacjentów w grupie badanej)</li><li>• Rejestry obejmujące &gt;1000 pacjentów;</li><li>• Przeglądy systematyczne z metaanalizą; Odnalezione przeglądy systematyczne zweryfikowano w zakresie rodzaju włączonych badań pierwotnych. Badania pierwotne spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego poddano szczegółowej ekstrakcji danych. Wykluczono przeglądy systematyczne bez metaanalizy w przypadku, gdy obejmowały badania pierwotne włączone do niniejszego przeglądu.</li></ul> wersja 1.1 (12.03.2021 r.) <ul style="list-style-type: none"><li>• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną;</li><li>• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną, przeprowadzone z udziałem populacji polskiej</li></ul>

<sup>1</sup> Baza COVID-19 ([www.covid19.aotm.gov.pl](http://www.covid19.aotm.gov.pl)) zasilana jest publikacjami identyfikowanymi w ramach bieżącego przeglądu czasopism (Lancet, BMJ, JAMA, Nature, NEJM) oraz bazy PubMed.

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>2</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 ≥1 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 (≤2) 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>2</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)



### 3. WYNIKI PRZEGLĄDU

W ramach przeprowadzonego przeglądu (wersja 1.0, 16.09.2020 r.) odnaleziono następujące doniesienia naukowe dla efektywności klinicznej tocilizumabu w COVID-19:

- 7 badań pierwotnych:
  - 1 RCT: COVACTA (Rosas 2021),
  - 1 badanie obserwacyjne prospektywne: Somers 2020,
  - 1 badanie quasi-eksperymentalne bez randomizacji: Carvalho 2020,
  - 4 badania obserwacyjne retrospektywne: Guaraldi 2020, Ip 2020, Biran 2020, Tomaszewicz 2020<sup>3</sup>
- 2 badania wtórne z metaanalizą: Boregowa 2020, Lan 2020.

W ramach wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono raport monitorujący EUnetHTA (Project ID: RCR 03), oceniający skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu w leczeniu COVID-19.

W wyniku aktualizacji przeglądu (wersja 1.1, 12.03.2021 r.) zidentyfikowano następujące doniesienia naukowe dla efektywności klinicznej tocilizumabu w COVID-19:

- 8 RCTs: RECOVERY, REMAP-CAP, EMPACTA (Salama 2021), BACC Bay (Stone 2021), TOCIBRAS (Veiga 2021), CORIMUNO-TOC (Hermine 2020), RCT-TCZ-COVID-19 (Salvarani 2020), (Zhao 2020);
- 1 badanie obserwacyjne retrospektywne: SARSTer (Flisiak 2021).

Zidentyfikowano również publikację Rosas 2020 (badanie COVACTA), która w wersji 1.0 Przeglądu dostępna była jako pre-print.

W ramach aktualizacji przeglądu uwzględniono również najnowszą wersję raportu monitorującego EUnetHTA (Project ID: RCR 03), oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu w leczeniu COVID-19, z 15 lutego 2021 roku (wersja 7.0).

#### 3.1. Badania pierwotne

W tabeli 4 zestawiono badania pierwotne odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu. Opisy metodyki i wyników badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu przedstawiono w tabelach zamieszczonych w aneksie do dokumentu.

Tabela 4. Zestawienie zidentyfikowanych badań pierwotnych dla skuteczności i profilu bezpieczeństwa tocilizumabu w COVID-19

Lp.	Badanie	Ramię badane	Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
<b>Wersja 1.0 Przeglądu (16.09.2020)</b>					
1.	<b>COVACTA (Rosas 2021)<sup>1</sup></b>	TCZ + SoC 1 x 8mg/kg dożylnie (max 800mg)	Placebo + SoC	Stan kliniczny, śmiertelność, czas hospitalizacji i pobytu na OIT, dni bez wentylacji mechanicznej, konieczność przeniesienia na OIT lub zaintubowania	<b>C</b>
2.	<b>Biran 2020<sup>2</sup></b>	TCZ + HCQ, AZM, GKS 98% pacjentów - 400 mg, 1% pacjentów - 8 mg / kg, 1% pacjentów – bd	HCQ, AZM, GKS	Śmiertelność szpitalna, przeżycie całkowite, przeżycie całkowite skorygowane o czas od rozpoczęcia leczenia	<b>E</b>
3.	<b>Carvalho 2020<sup>3</sup></b>	TCZ + SoC 2 x 400 mg dożylnie	SoC	Śmiertelność szpitalna, dodatni wynik posiewu bakteriologicznego/mikologicznego, stosowanie antybiotyków, potrzeba terapii nerkozastępczej	<b>E</b>

<sup>3</sup> Należy zaznaczyć, że badanie Tomaszewicz 2020 nie spełniało predefiniowanych kryteriów włączenia do Przeglądu v.1.0 (badanie retrospektywne jednoramienne, liczebność <100 osób), jednak z uwagi na fakt, iż było to jedyne badanie przeprowadzone z udziałem populacji polskiej zdecydowano o uwzględnieniu wyników pracy w Przeglądzie v. 1.0.

Lp.	Badanie	Ramię badane	Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
4.	Guaraldi 2020 <sup>4</sup>	TCZ + SoC 50,8 % pacjentów 2 x dożylnie 8 mg/kg (odstęp 12 h) 49,2 % pacjentów 2 x 162 mg podskórnice (równoczesne dawki)	SoC	Wentylacja mechaniczna, śmiertelność, śmiertelność wśród pacjentów wentylowanych mechanicznie	E
5.	Ip 2020 <sup>5</sup>	TCZ 96% pacjentów 400 mg 1% pacjentów 800 mg 1 % pacjentów 8 mg/kg 1 % pacjentów 4 mg/kg 1 % pacjentów - bd	Brak TCZ	Śmiertelność w 30. dniu	E
6.	Somers 2020 <sup>6</sup>	TCZ 1 x 8mg/kg dożylnie (max 800mg)	SoC	Prawdopodobieństwo przeżycia po intubacji, śmiertelność, czas hospitalizacji, czas trwania wentylacji mechanicznej, pogorszenie stanu pacjenta	E
7.	Tomasiewicz 2020 <sup>7</sup>	TCZ 1 x max 800 mg (powtórka dawki w przypadku braku poprawy klinicznej)	nd	Poprawa stanu klinicznego, zgon, zmniejszenie wykorzystania tlenoterapii (pretest-posttest), SpO2 (pretest-posttest)	F
<b>Wersja 1.1 Przeglądu (12.03.2021)</b>					
1.	The REMAP-CAP Investigators 2021 <sup>8</sup>	TCZ 8mg/kg dożylnie; max 800mg (druga dawka po 12 do 24 h w przypadku braku poprawy klinicznej) +SoC	SoC	Czas wolny od wsparcia narządowego (ang. <i>organ suport-free days</i> ), oddechowego oraz krążeniowego, śmiertelność wewnątrzszpitalna, 90-dniowe przeżycie, czas do wypisu z OIT, czas do wypisu ze szpitala, stan pacjenta w skali WHO, progresja do inwazyjnej wentylacji mechanicznej, ECMO lub zgonu, SAE	C
2.	RECOVERY Collaborative Group 2021 <sup>9</sup>	TCZ pojedynczy wlew i.v. (8 mg/kg m.c.); Dawkę TCZ określano na podstawie masy ciała (800 mg (>90 kg); 600 mg (>65 i ≤90 kg); 400 mg (>40 i ≤ 65 kg); i 8 mg / kg (≤ 40 kg)). Druga dawka po 12 do 24 h w przypadku braku poprawy klinicznej +SoC	SoC	Śmiertelność, czas do wypisu ze szpitala, wypis ze szpitala w ciągu 28 dni, otrzymywanie inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub zgon, skuteczne zaprzestanie inwazyjnej wentylacji mechanicznej, stosowanie hemodializy lub hemofiltracji, otrzymywanie wentylacji mechanicznej	C
3.	EMPACKTA (Salama 2021) <sup>10</sup>	TCZ 8mg/kg dożylnie; max 800mg (jedna lub dwie dawki) + SoC	Placebo + SoC	Konieczność zastosowania wentylacji mechanicznej lub zgon, czas do zwolnienia ze szpitala bądź gotowość do zwolnienia ze szpitala, czas do niepowodzenia klinicznego (ang. <i>time to clinical failure</i> ), czas do poprawy statusu klinicznego, śmiertelność, AE, SAE	C
4.	BACC Bay (Stone 2020) <sup>11</sup>	TCZ pojedyncza dawka 8mg/kg dożylnie; max 800mg + SoC	Placebo + SoC	Intubacja lub zgon, pogorszenie stanu klinicznego, zaprzestanie podawania dodatkowego tlenu, wentylacja mechaniczna, śmiertelność, poprawa kliniczna, wypis ze szpitala, nadwrażliwość na infuzję, zakażenie stopnia ≥3	C
5.	TOCIBRAS (Veiga 2021) <sup>12</sup>	TCZ 8mg/kg dożylnie (jedna dawka) + SoC	SoC	Status kliniczny w 7-stopniowej skali porządkowej, wentylacja mechaniczna lub zgon, śmiertelność, wynik w skali SOFA, czas wolny od wentylacji, czas do uzyskania niezależności tlenowej (ang. <i>time to supplemental oxygen independence</i> ), długość pobytu w szpitalu, poziom interleukiny-6, infekcje wtórne, zdarzenia zakrzepowozatorowe	E

Lp.	Badanie	Ramię badane	Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
6.	<b>CORIMUNO-TOC (Hermine 2020)</b> <sup>13</sup>	TCZ 8mg/kg dożylnie w 1. dniu (dodatkowa dawka 400 mg w 3. dniu w przypadku gdy zapotrzebowanie tlenu spadło o więcej niż 50% (decyzja lekarza) + SoC	SoC	Wynik w skali WHO, wystąpienie co najmniej 1 zdarzenia: wentylacja nieinwazyjna, tlenoterapia wysokoprzepływowa, wentylacja mechaniczna lub zgon, wentylacja mechaniczna lub zgon, inwazyjna wentylacja lub zgon, śmiertelność, <i>Do-Not-Resuscitate order</i> lub zgon, niezależność tlenowa, przyjęcie na OIT, wypis ze szpitala, przeżycie całkowite, AE, SAE	E
7.	<b>RCT-TCZ-COVID-19 (Salvarani 2020)</b> <sup>14</sup>	TCZ 8mg/kg dożylnie; max 800 mg (druga dawka po 12 h)	SoC	Pogorszenie kliniczne, przyjęcie na OIT, śmiertelność, wypis ze szpitala	E
8.	<b>Zhao 2020</b> <sup>15</sup>	TCZ + fawipirawir TCZ (1. dawka 4– 8 mg/kg, rekomendowane 400 mg); FAV (doustnie, 1600 mg 2x1 w pierwszym dniu, 600 mg, 2x1 od 2 do 7 dnia)	FAV (doustnie, 1600 mg 2x1 w pierwszym dniu, 600 mg, 2x1 od 2 do 7 dnia)	Skumulowany wskaźnik remisji zmian płucnych (ang. <i>Cumulative lung lesion remission rate</i> ), zgon lub konieczność inwazyjnej wentylacji mechanicznej, AE, SAE	E
9.	<b>SARSTer (Flisiak 2021)</b> <sup>16</sup>	TCZ 8 mg/kg i.v. (max dawka 800 mg), pojedyncze podanie (infuzja 1h); W przypadku braku poprawy, rozważano podanie drugiej dawki po 8-12h (u 42% pacjentów)	Brak stosowania TCZ oraz innych przeciwciał monoklonalnych działających na receptory cytokinowe	Zgon, konieczność wentylacji mechanicznej, poprawa kliniczna	E

AE – zdarzenia niepożądane, AZM – azytromycyna, GKS – glikokortykosteroidy, HCQ – hydroksychlorochina, SAE - ciężkie zdarzenia niepożądane, SoC – opieka standardowa, TCZ - tocilizumab

### 3.1.1. Badania eksperymentalne z randomizacją

Do przeglądu włączono 9 kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją, z czego 8 w ramach aktualizacji Przeglądu (wersja 1.1).

W większości zidentyfikowanych badań tocilizumab stosowany był w postaci pojedynczej, dożylniej infuzji w dawce określonej na podstawie masy ciała (8 mg/kg, maksymalna dawka 800 mg), z możliwością jej powtórzenia po 12-24 h w przypadku braku poprawy klinicznej (decyzja lekarza).

W większości badań tocilizumab stosowano łącznie z opieką standardową, natomiast jego efektywność porównywano z opieką standardową ± placebo, a w jednym badaniu (Zhao 2020) z fawipirawirem. Postępowanie w ramach opieki standardowej było zróżnicowane i obejmowało głównie kortykosteroidy (REMAP-CAP, RECOVERY, EMPACTA, BACC Bay, TOCIBRAS, CORIMUNO-TOC), remdesiwir (BACC Bay), inne leczenie przeciwwirusowe (EMPACTA, BACC Bay, CORIMUNO-TOC), hydroksychlorochinę (BACC Bay, TOCIBRAS) i azytromycynę (TOCIBRAS).

Należy podkreślić zróżnicowane kryteria kwalifikacji pacjentów do poszczególnych badań. W badaniu RECOVERY populację stanowili pacjenci z postępującym COVID-19, zdefiniowanym jako wysycenie tlenem <92% w powietrzu atmosferycznym lub podczas terapii tlenem oraz CRP ≥75 mg/l (mediana CRP w ramieniu TCZ na początku badania: 143 mg/l, IQR: 107-203). Populację w badaniu REMAP-CAP stanowili pacjenci o krytycznym przebiegu COVID-19 (zdefiniowanym jako otrzymywanie wsparcia oddechowego lub krążeniowego na OIT – do badania włączano pacjentów do 24 godzin od rozpoczęcia otrzymywania wsparcia narządowego), w badaniu TOCIBRAS o ciężkim i krytycznym przebiegu, w badaniu COVACTA o ciężkim przebiegu, natomiast w badaniu CORIMUNO-TOC o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego. Do badania EMPACTA kwalifikowano pacjentów z saturacją <94%, natomiast do badania BACC Bay kwalifikowano pacjentów wymagających wsparcia tlenowego w celu utrzymania saturacji >92% i/lub z naciekami w płucach.

**Opublikowane wyniki badania RECOVERY, stanowiącego największą dotychczas przeprowadzoną próbę kliniczną, oceniającą skuteczność stosowania tocilizumabu względem opieki standardowej (4 116 pacjentów, z czego 2 022 w ramieniu TCZ, a 2 094 w ramieniu kontrolnym tj. opieka standardowa; 82% pacjentów otrzymywało jednocześnie glikokortykosteroidy, z czego 97% deksametazon), wskazują na istotne korzyści ze stosowania tocilizumabu stosowanego łącznie z opieką standardową względem samej opieki standardowej w zakresie:**

- **redukcji ryzyka 28-dniowej śmiertelności (RR=0,86, 95%CI: 0,77; 0,96, NNT=28),**
- **redukcji ryzyka konieczności wdrożenia inwazyjnej wentylacji mechanicznej (RR=0,81, 95%CI: 0,68; 0,95, NNT=35) i redukcji ryzyka zgonu (RR=0,88, 95%CI: 0,79; 0,97, NNT=27) w subpopulacji pacjentów niewymagających wyjściowo wsparcia oddychania, jak również złożonego punktu końcowego tj. konieczność wdrożenia inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub zgon (RR=0,85, 95%CI: 0,78; 0,93, NNT=18),**
- **wypisów ze szpitala w ciągu 28 dni (RR=1,22, 95%CI: 1,12; 1,34, NNT=15),**
- **stosowania hemodializy lub hemofiltracji (RR=0,75, 95%CI: 0,59; 0,96, NNT=59);**
- **mediany czasu do wypisu ze szpitala (20 dni vs >28 dni).**

**Zaobserwowane w badaniu RECOVERY korzyści odnotowano u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 z hipoksją i podwyższonymi parametrami zapalnymi tj. CRP.**

Wyniki analizy w podgrupach ze względu na stosowanie glikokortykosteroidów (GKS) wskazują, że istotne statystycznie wyniki w zakresie redukcji śmiertelności na korzyść tocilizumabu zaobserwowano wyłącznie w podgrupie pacjentów stosującej GKS. Wyniki analizy w podgrupach ze względu na czas od wystąpienia objawów wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść TCZ u pacjentów do 7 dni od pojawienia się objawów. Analiza w podgrupach ze względu na otrzymywanie wsparcia oddechowego nie wykazała natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania.

Wyniki badania REMAP-CAP (366 pacjentów w ramieniu TCZ, 412 pacjentów w ramieniu kontrolnym), przeprowadzonej z udziałem pacjentów z krytycznym przebiegiem COVID-19, również wskazują na

występowanie istotnych **statystycznie korzyści ze stosowania tocilizumabu w analizie przeżycia (adjOR=1,64, 95%CI: 1,14; 2,35)**. Ponadto, odnotowano korzyści w zakresie:

- dni wolnych od wsparcia narządowego (adjOR=1,64, 95%CI: 1,25; 2,14), oddechowego (adjOR=1,65, 95%CI: 1,15; 2,34), krążeniowego (adjOR=1,68, 95%CI: 1,25; 2,24),
- czasu do wypisu ze szpitala (adjHR=1,41, 95%CI: 1,18; 1,7) oraz wypisu z OIT (adjHR=1,42, 95%CI: 1,18; 1,7).

Wyniki mniejszych prób klinicznych wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic na korzyść ramienia TCZ względem ramienia kontrolnego w odniesieniu do:

- konieczności wdrożenia inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub zgonu – EMPACTA (HR=0,56, 95%CI: 0,3; 0,97),
- czasu do pogorszenia klinicznego – EMPACTA (HR=0,55, 95%CI: 0,33; 0,93),
- długości hospitalizacji – TOCIBRAS (11,3 vs. 14,7 dni), COVACTA (20 dni vs. 28 dni),
- ryzyka przeniesienia pacjentów na OIT – COVACTA (RR=0,59, 95%CI: 0,37; 0,94),
- redukcji ryzyka niepowodzenia wdrożonego postępowania (zgon, wycofanie się z badania w trakcie hospitalizacji, przeniesienie na OIT, lub konieczność wentylacji mechanicznej) w 28. dniu obserwacji u pacjentów niewymagających wentylacji mechanicznej w chwili randomizacji – COVACTA (HR=0,61, 95%CI: 0,4; 0,94).

W odróżnieniu od wyżej wymienionych prób klinicznych, w badaniu TOCIBRAS, przeprowadzonym z udziałem pacjentów o ciężkim i krytycznym przebiegu COVID-19, liczba zgonów odnotowanych w ramieniu TCZ w 15 dniu obserwacji była istotnie większa względem ramienia kontrolnego. Należy jednak zaznaczyć, że w 29 dniu obserwacji różnice pomiędzy ramionami badania nie były już istotne statystycznie.

Analiza profilu bezpieczeństwa wskazała na zbliżoną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (REMAP-CAP, EMPACTA, COVACTA, CORIMUNO-TOC, Salvarani 2020).

W badaniu Zhao 2020, porównującym tocilizumab stosowany w skojarzeniu z fawipirawirem względem fawipirawiru, odnotowano istotne statystycznie korzyści w zakresie remisji zmian płucnych na korzyść ramienia z tocilizumabem. Podkreślenia jednak wymaga, że z uwagi na krytycznie niską liczebność próby, wyniki badania Zhao 2020 obarczone są wysoką niepewnością oszacowań.

Analizując wyniki RCTs należy uwzględnić liczne ograniczenia metodyczne badań, tj.

- wstępne wyniki (*preliminary results*) – REMAP-CAP, RECOVERY;
- brak zaślepienia – REMAP-CAP, RECOVERY, TOCIBRAS, CORIMUNO-TOC, Salvarani 2020; Zhao 2020;
- możliwe zróżnicowanie opieki standardowej pomiędzy ośrodkami – REMAP-CAP, CORIMUNO-TOC, Salvarani 2020, COVACTA;
- randomizacja bez stratyfikacji – RECOVERY;
- różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów pomiędzy ramionami badań – BACC Bay, TOCIBRAS, Salvarani 2020, Zhao 2020;
- niska liczebność prób – TOCIBRAS, CORIMUNO-TOC, Salvarani 2020, Zhao 2020;
- niski odsetek pacjentów rasy białej – EMPACTA;
- sposób analizy wyników: brak analizy ITT – REMAP-CAP, EMPACTA, CORIMUNO-TOC, Salvarani 2020, COVACTA;
- brak ukończenia przez wszystkich uczestników badania założonego okresu obserwacji – EMPACTA; COVACTA;

W tabeli 5. zestawiono podsumowanie wyników badań eksperymentalnych z randomizacją w zakresie analizowanych punktów końcowych.

Tabela 5. Badania eksperymentalne z grupą kontrolną – podsumowanie wyników

L.p.	Autor badania, rok / akronim	Poziom wiarygodności	Ramię badane N	Ramię kontrolne N	Zgon	Wentylacja mechaniczna / intubacja lub zgon	Wentylacja mechaniczna	Przyjęcie na OIT / wypis z OIT	Wypis ze szpitala	Zaprzestanie suplementacji tlenem	Pogorszenie kliniczne	Czas do poprawy klinicznej/ poprawa kliniczna	Hemodializy / hemofiltracje	Czas wolny od wsparcia narządowego	Skala WHO	AE / SAE
<b>Przegląd v.1.0 (16.09.2020)</b>																
1.	COVACTA (Rosas 2021)	C	TCZ + SoC 294	PLB + SoC 144				Przyjęcie na OIT p=0,01	Czas do wypisu: HR=1,35 (95%CI:1,02; 1,79)		HR=0,61 (95% CI: 0,4; 0,94)					≥1 SAE
<b>Przegląd v.1.1 (12.03.2021)</b>																
<b>TCZ +/- SoC vs SoC / placebo</b>																
2.	RECOVERY Collaborative Group 2021	C	2022	2094	rate ratio=0,86 (0,77; 0,96) / ^NNT=28	IWM lub zgon: rate ratio=0,85 (0,78; 0,93) / ^NNT=18	Skuteczne zaprzestanie IWM Wdrożenie wentylacji (IWM/ NIWM)		Wypis: rate ratio=1,22 (1,12; 1,34) / ^NNT=15				rate ratio=0,75 (0,59; 0,96) / ^NNT=59			
3.	REMAP-CAP Investigators 2021	C	366	412	^RR=0,78 (0,63; 0,97) Przeżycie (90 dni): adjHR=1,59 (1,24; 2,05)	Progresja do IWM, ECMO lub zgon: adjOR=1,69 (1,17; 2,42) ^RR=0,78 (0,65; 0,95)/ NNT=9		Wypis z OIT: adjHR=1,42 (1,18; 1,7)	Czas do wypisu: adjHR=1,41 (1,18; 1,7)	Czas bez wsparcia oddechowego: adjOR=1,73 (1,31; 2,27)				Primary analysis: adjOR=1,64 (1,25; 2,14) Secondary analysis: adjOR=1,66 (1,26; 2,18) Czas bez wsparcia krążeniowego: adjOR=1,68 (1,25; 2,24)	Skala WHO dzień 14: adjOR=1,82 (1,40; 2,41)	>1 SAE
4.	EMPACTA (Salama 2021)	C	249	128		WM lub zgon: HR=0,56 (0,3; 0,97)*			Czas do wypisu		Czas do pogorszenia klinicznego: HR=0,55 (0,33; 0,93)					AE / SAE
5.	BACC Bay (Stone 2020)	C	161	82		Intubacja lub zgon			Wypis			Poprawa kliniczna				Infekcja stopień ≥3: ^RR=0,47 (0,23; 0,95); NNT=11
6.	TOCIBRAS (Veiga 2021)	E	65	64	15 dzień: OR=6,42 (1,59; 43,2) / ^RR=5,42 (1,25; 23,5) / NNH=3 28 dni	WM lub zgon	Dni bez wentylacji		Czas hospitalizacji: rate ratio=0,70 (0,55; 0,87)	Czas do uzyskania niezależności tlenowej			Status kliniczny – dzień 15 Level 1-6 Status kliniczny – dzień 29 Level 1-6	WHO-CPS > 5 WHO-CPS scores	Wtórne infekcje / zdarzenia zakrzepowozatorowe	
7.	CORIMUNO-TOC	E	64	67		NIWM, HFO, WM lub zgon		Przyjęcie na OIT		Niezależność tlenowa						AE / SAE

L.p.	Autor badania, rok / akronim	Poziom wiarygodności	Ramię badane N	Ramię kontrolne N	Zgon	Wentylacja mechaniczna / intubacja lub zgon	Wentylacja mechaniczna	Przyjęcie na OIT / wypis z OIT	Wypis ze szpitala	Zaprzestanie suplementacji tlenem	Pogorszenie kliniczne	Czas do poprawy klinicznej/ poprawa kliniczna	Hemodializy / hemofiltracje	Czas wolny od wsparcia narządowego	Skala WHO	AE / SAE
<b>Przegląd v.1.0 (16.09.2020)</b>																
	(Hermine 2020)															
8.	RCT-TCZ-COVID-19 (Salvarani 2020)	E	60	66	14 dni / 30 dni			Przyjęcie na OIT (14 dni / 30 dni)	Wypis (14 dni / 30 dni)			Ogółem / IL-6 <30 pg/ml / IL-6 30-79 pg/ml / IL-6 ≥80 pg/ml				AE / SAE
<b>TCZ+FAV vs. FAV</b>																
1.	Zhao 2020	E	14	7								Remisja zmian płucnych HR=2,66 (1,08; 6,53)				AE / SAE

^ obliczenia własne Agencji; AEs – adverse events; HFO – high-flow oxygen; IWM – inwazyjna wentylacja mechaniczna; NIWM – nieinwazyjna wentylacja mechaniczna; SAEs – serious adverse events; SoC – standard of care; RR – risk ratio; WM – wentylacja mechaniczna;

## Analiza skuteczności w zakresie redukcji ryzyka zgonu

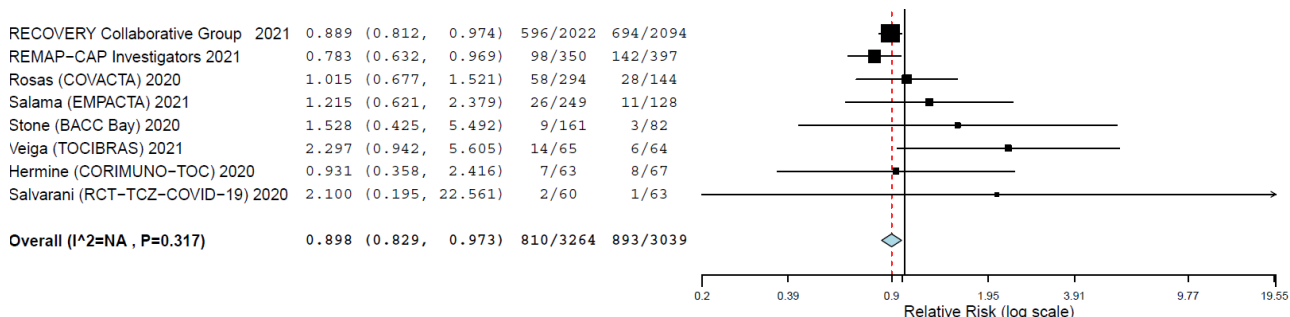
Do analizy włączono wyniki 8 RCTs, w których oceniano wpływ stosowaniu tocilizumabu na ryzyko zgonu. Istotnie statystycznie różnice odnotowano w 2 badaniach: RECOVERY i REMAP-CAP. W Tabeli 6 podsumowano wyniki dla śmiertelności z informacją o poziomie wiarygodności dowodów naukowych. Należy zwrócić uwagę, że w uwzględnionych w analizie badaniach ramię kontrolne stanowiła opieka standardowa, jednak w zależności od badania obejmowała ona zastosowanie różnych interwencji (m.in. kortykosteroidy, remdesiwir, hydroksychlorochinę, azytromycynę). Jednocześnie, nie we wszystkich badaniach określono jakie technologie medyczne były stosowane w grupie kontrolnej.

Tabela 6. Podsumowanie danych dotyczących śmiertelności dla RCT – tocilizumab

Badanie		Ramię badane, n/N	Ramię kontrolne, n/N	Okres obserwacji	Wynik, parametr względny (95% CI) <sup>^</sup>	Poziom wiarygodności
RECOVERY Collaborative Group 2021	Ogółem	596/2022	694/2094	28 dni	RR=0,89 (0,81; 0,97), NNT=28	C
	No ventilator support	175/935	202/933		RR=0,86 (0,72; 1,04)	
	Non-invasive ventilation	296/819	350/867		RR=0,90 (0,79; 1,01)	
	Invasive mechanical ventilation	125/268	142/294		RR=0,97 (0,81; 1,15)	
REMAP-CAP Investigators 2021		98/350	142/397	bd	RR=0,78 (0,63; 0,97), NNT=13	C
Rosas 2021 (COVACTA)		58/294	28/144	28 dni	RR=1,02 (0,68; 1,52)	C
Salama 2021 (EMPACTA)		26/249	11/128	28 dni	RR=1,22 (0,62; 2,38)	C
Stone 2020 (BACC Bay)		9/161	3/82	28 dni	RR=1,53 (0,43; 5,49)	C
Veiga 2021 (TOCIBRAS)		14/65	6/64	28 dni	RR=2,29 (0,94; 5,61)	E
Hermine 2020 (CORIMUNO-TOC)		7/63	8/67	28 dni	RR=0,93 (0,36; 2,42)	E
Salvarani 2020 (RCT-TCZ-COVID-19)		2/60	1/63	30 dni	RR=2,10 (0,20; 22,56)	E

<sup>^</sup>obliczenia własne Agencji na podstawie danych z publikacji

Analizy AOTMiT przeprowadzili metaanalizę wyników badań dla śmiertelności (8 RCTs, N=6 303 pacjentów: 3 264 TCZ, 3 039 kontrola), której wyniki wskazują, że zastosowanie tocilizumabu wiąże się ze znamiennej statystycznie redukują ryzyka zgonu (RR=0,89, 95%CI: 0,83; 0,97 – Rysunek 1). Z uwagi na heterogeniczność badań w zakresie ciężkości przebiegu COVID-19, kryteriów kwalifikacji do badań, terapii stosowanych w ramach opieki standardowej, liczby wlewów TCZ, metodyki badania – zaślepienie / brak zaślepienia, liczebności prób, sposobu analizy wyników (analiza ITT, mITT lub *per protocol*), przeprowadzenie kumulacji wyników badań obarczone jest wysoką niepewnością oszacowań. Warto również zaznaczyć, że wyniki badania RECOVERY, stanowiącego największą próbę kliniczną, mają kluczowy wpływ na wynik skumulowany. Do uzyskanych wyników należy podchodzić z ostrożnością (heterogeniczność kliniczna i metodyczna).



Rysunek 1. Analiza badań RCT dla porównania TCZ+SoC względem SoC wyrażone ryzykiem względnym



Na podstawie danych zestawionych w Tabeli 7 przeprowadzono analizę możliwości kumulacji wyników RCTs w zakresie redukcji ryzyka zgonu. Kumulację wyników uznano za możliwą w ramach 3 wariantów:

- 1) RECOVERY + REMAP-CAP – pacjenci z wentylacją inwazyjną i nieinwazyjną (Rysunek 2),
- 2) RECOVERY + Stone 2020 – pacjenci nie wymagający wentylacji (czyli pacjenci bez wspomaganie oddechowego lub z *supplemental oxygen*) (Rysunek 3),
- 3) RECOVERY + EMPACTA (Salama 2021) + Salvarani 2020 – pacjenci bez wspomaganie oddechowego lub z *supplemental oxygen* oraz pacjenci z wentylacją nieinwazyjną (Rysunek 4).

Tabela 7. Analiza możliwości kumulacji wyników RCTs dla śmiertelności

	RECOVERY	REMAP-CAP	Salama 2021 EMPACTA	Stone 2020 BACC Bay	Veiga 2021 TOCIBRAS	Hermine 2020 CORIMUNO-TOC	Salvarani 2020 RCT-TCZ-COVI-19	Rosas 2020 COVACTA
<b>Supgroups analysis</b>								
No ventilator support	+		populacja w badaniu	populacja w badaniu (96% None/ supplemental oxygen only)	populacja w badaniu (supplementary oxygen: 60% gr. TCZ, 44% gr. kontrolna)	populacja w badaniu	populacja w badaniu	populacja w badaniu
Non-invasive ventilation	+	populacja w badaniu (IVM 30%)						
Invasive mechanical ventilation	+							
Use of corticosteroids	+							
Days since symptom onset	+							
<b>Baseline characteristic</b>								
None/supplemental oxygen only	46%	0.4%	74.5% (clinical status 2,3)	96% (clinical status 2,3)	44-60% (clinical status 4)	ND	ND	30-35% (clinical status 2,3)
High flow nasal cannula	41%	28.8%	26.5% (clinical status 4)	4% (clinical status 4)	23-41% (clinical status 5)	ND	ND	27-32% (clinical status 4)
Non-invasive ventilation only		41.5%				ND	ND	
Invasive mechanical ventilation	13%	29.4%	0%	<1% (clinical status 5)	16-17%	ND	ND	38% (clinical status 5,6)
Saturation	94%	ND	ND	supplemental oxygen in order to maintain an oxygen saturation > 92%	median 95%	median 95%	ND	ND
IL-6	ND	ND	ND	ND	mean 192-208 pg/ml	ND	42.1 pg/mL (20.6-74.9)	ND
CRP	143 mg/L (107-203)	136 µg/mL (79-208) (n=533)	136.10 mg/L (2.5-3776.0)	110 mg/L (64.9-175.3)	mean 160-193 mg/L	median 119-127 mg/L	8.2 mg/dL (3.7-13.5)	mean: 168.4 mg/L (SD:101.4)
Age - mean	63	61.4	55.9±14.4	median: 60	57	median 63-63	median: 60	61
Male	66-69%	72.7%	60%	58%	68-69%	66-70%	61.1%	70%
<b>Inclusion criteria</b>								
Age	≥18	>18	>18	19 - 85	≥18	≥18	≥18	≥18
Suspected/ confirmed SARS-CoV-2	clinically suspected or laboratory confirmed SARS-CoV-2	suspected or confirmed COVID-19	confirmed by a positive PCR test and radiographic imaging	SARS-CoV-2 infection confirmed by either nasopharyngeal swab PCR or serum IgM antibody assay.	confirmed	confirmed, positive on RT-PCR and/or typical chest computed tomographic [CT] scan)	confirmed by RT-PCR	confirmed by polymerase chain reaction test and evidenced by bilateral chest infiltrates on chest x-ray or CT

	RECOVERY	REMAP-CAP	Salama 2021 EMPACTA	Stone 2020 BACC Bay	Veiga 2021 TOCIBRAS	Hermine 2020 CORIMUNO-TOC	Salvarani 2020 RCT-TCZ-COVI-19	Rosas 2020 COVACTA
<b>Disease severity / status /symptoms</b>	progressive COVID	critically ill patients severe disease state (receiving respiratory or cardiovascular organ failure support in an ICU)	hospitalization with COVID-19 pneumonia	at least 2 of the following signs: fever (body temperature >38°C) within 72h before enrollment, pulmonary infiltrates, or a need for supplemental oxygen in order to maintain an oxygen saturation higher than 92%.	severe or critical COVID-19,15 with evidence of pulmonary infiltrates	CORIMUNO-19 cohort: moderate, severe, or critical pneumonia (O <sub>2</sub> >3 L/min, WHO Clinical Progression Scale [WHO-CPS] score ≥5 <sup>19</sup> [10-point ordinal scale*]; CORIMUNO-TOCI-1: patients not requiring ICU at admission with moderate and severe pneumopathy according to the WHO Criteria of severity of COVID pneumopathy	COVID-19 pneumonia, inflammatory phenotype defined by a temperature greater than 38 °C during the last 2 days	severe COVID-19 pneumonia
<b>Respiratory parameter</b>	oxygen saturation <92% on room air or receiving oxygen therapy	patients receiving respiratory or cardiovascular organ failure support in an ICU	blood oxygen saturation <94% while breathing ambient air	or a need for supplemental oxygen in order to maintain an oxygen saturation >92%	receiving supplemental oxygen to maintain oxygen saturation >93% or had been receiving mechanical ventilation for less than 24 hours before analysis	CORIMUNO-TOCI-1: i.e. requiring oxygen by mask or nasal prongs : 1) Moderate cases showing fever and respiratory symptoms with radiological findings of pneumonia and requiring between 3L/min and 5L/min of oxygen to maintain an Oxygen saturation (SaO <sub>2</sub> ) of 97% or more, 2) Severe cases meeting any of the following criteria: Respiratory distress (30 breaths/ min or more); Oxygen	presence of acute respiratory failure with a partial pressure of arterial oxygen to fraction of inspired oxygen (PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> ) ratio between 200 and 300 mm/Hg; allowed to receive oxygen therapy with Venturi mask or high-flow nasal cannula with recorded and preset FIO <sub>2</sub> , but not invasive or non-invasive mechanical ventilation	oxygen saturation ≤93% or partial pressure of oxygen/fraction of inspired oxygen <300 mm/Hg

	RECOVERY	REMAP-CAP	Salama 2021 EMPACTA	Stone 2020 BACC Bay	Veiga 2021 TOCIBRAS	Hermine 2020 CORIMUNO-TOC	Salvarani 2020 RCT-TCZ-COVI-19	Rosas 2020 COVACTA
						saturation of 93% or less at rest in ambient air or Oxygen saturation of 97 % or less with O2 > 5L/min; a ratio of the partial pressure of oxygen (Pao2) to the fraction of inspired oxygen (Fio2) (Pao2:Fio2) at or below 300 mmHg.		
<b>Laboratory criteria</b>	CRP ≥75 mg/L	-	-	At least one of the following: a CRP>50mg/l, a ferritin level > 500 ng/mL, d-dimer level >1000 ng/ml, or a lactate dehydrogenase level >250 U/l.	D dimer >2.74 nmol/L (>1000 ng/mL), CRP >50 mg/L (>5 mg/dL), ferritin >300 µg/L, or lactate dehydrogenase greater than the upper limit of normal	nd.	and/or serum CRP levels of 10 mg/dL or greater and /or CRP level increased to at least twice the admission measurement.	

Ad. 1. RECOVERY + REMAP-CAP – pacjenci z wentylacją inwazyjną i nieinwazyjną

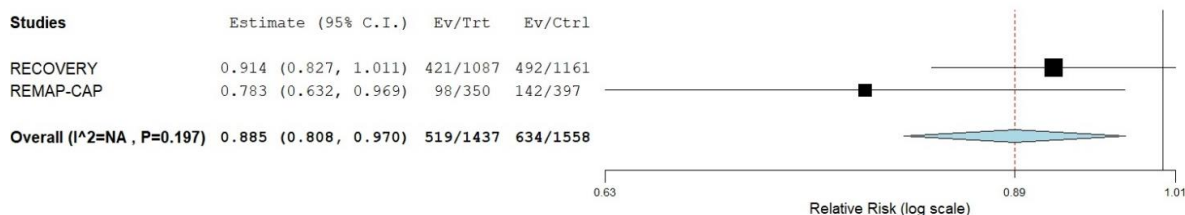
Do analizy włączono wyniki badania RECOVERY dla podgrupy pacjentów, u których zastosowano wentylację (inwazyjną lub nieinwazyjną) oraz wyniki badania REMAP-CAP (do badania kwalifikowano pacjentów wymagających wsparcia narządowego, w tym oddechowego).

Wyniki badania RECOVERY dla subpopulacji pacjentów wentylowanych inwazyjnie i nieinwazyjnie, wskazują na brak znamienych statystycznie różnic względem ramienia kontrolnego. Wyniki skumulowane (2 RCTs, 1 437 pacjentów w ramieniu TCZ, 1 558 pacjentów w ramieniu kontrolnym) wskazują natomiast na istotną statystycznie różnicę w zakresie redukcji ryzyka zgonu u których wdrożono leczenie dla porównania tocilizumabu względem grupy kontrolnej (RR=0,89, 95%CI: 0,81; 0,97) – Rysunek 2.

**Tabela 8. Wyniki dla śmiertelności (RECOVERY + REMAP-CAP) – pacjenci z wentylacją inwazyjną i nieinwazyjną**

Badanie		Ramię badane, n/N	Ramię kontrolne, n/N	Okres obserwacji	Wynik, parametr względny (95% CI)^		Poziom wiarygodności
RECOVERY Collaborative Group 2021	Non-invasive ventilation	296/819	350/867	28 dni	RR=0,90 (0,79; 1,01)	RR=0,91 (0,83; 1,01)	C
	Invasive mechanical ventilation	125/268	142/294		RR=0,97 (0,81; 1,15)		
REMAP-CAP Investigators 2021		98/350	142/397	bd	RR=0,78 (0,63; 0,97), NNT=13		C

^obliczenia własne Agencji na podstawie danych z publikacji



**Rysunek 2. Analiza wyników RCTs: RECOVERY + REMAP-CAP dla śmiertelności, wyrażonych ryzykiem względnym, dla porównania TCZ+SoC względem SoC – pacjenci wentylowani (inwazyjnie i nieinwazyjnie)**

Ad. 2. RECOVERY + BACC Bay (Stone 2020) – pacjenci nie wymagający wentylacji (czyli pacjenci bez wspomaganie oddechowego lub z supplemental oxygen)

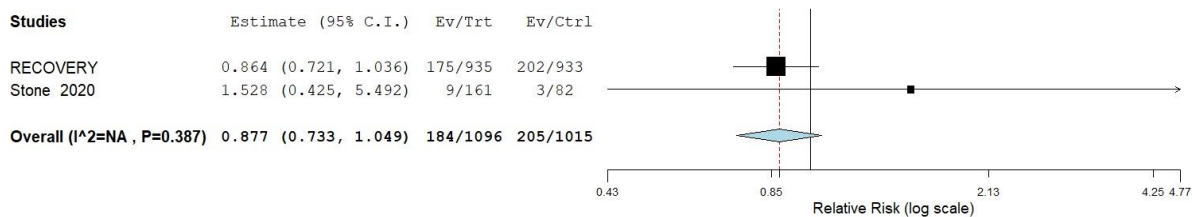
Do analizy włączono wyniki badania RECOVERY dla podgrupy pacjentów bez wspomaganie oddechowego (tj. bez nieinwazyjnej i inwazyjnej wentylacji) lub z dodatkowym tlenem (*supplemental oxygen*) oraz wyniki badania BACC Bay (96% pacjentów niewymagających wentylacji lub wyłącznie z suplementacją tlenem).

Wyniki skumulowane (2 RCTs, 1 096 pacjentów w ramieniu TCZ, 1 015 pacjentów w ramieniu kontrolnym) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji ryzyka zgonu u pacjentów, u których wdrożono leczenie dla porównania tocilizumabu względem grupy kontrolnej (RR=0,877, 95%CI: 0,733; 1,049).

**Tabela 9. Wyniki dla śmiertelności (RECOVERY + BACC Bay) - pacjenci nie wymagający wentylacji (czyli pacjenci bez wspomaganie oddechowego lub z supplemental oxygen)**

Badanie	Ramię badane, n/N	Ramię kontrolne, n/N	Okres obserwacji	Wynik, parametr względny (95% CI)^	Poziom wiarygodności
RECOVERY Collaborative Group 2021	175/935	202/933	28 dni	RR=0,86 (0,72; 1,04)	C
Stone 2020 (BACC Bay)	9/161	3/82	28 dni	RR=1,53 (0,43; 5,49)	C

^obliczenia własne Agencji na podstawie danych z publikacji



Rysunek 3. Analiza wyników RCTs: RECOVERY i Stone 2020 dla śmiertelności, wyrażonych ryzykiem względnym, dla porównania TCZ+SoC względem SoC – pacjenci nie wymagający wentylacji (czyli pacjenci bez wspomaganie oddechowego lub z *supplemental oxygen*)

Ad. 3. RECOVERY + EMPACTA (Salama 2021) + Salvarani 2020 – pacjenci bez wspomaganie oddechowego lub z *supplemental oxygen* oraz pacjenci z wentylacją nieinwazyjną

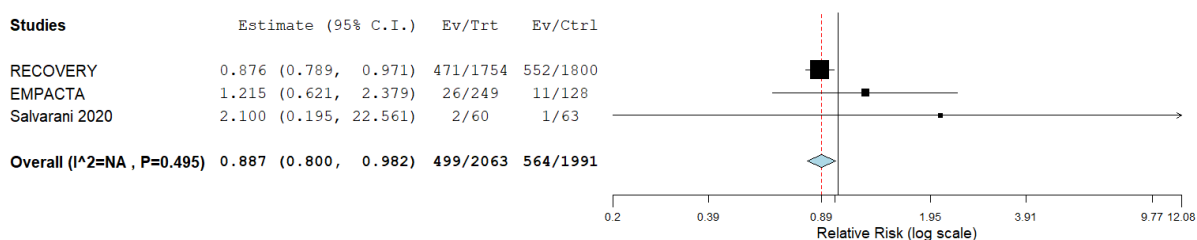
Do analizy włączono wyniki badania RECOVERY dla podgrupy pacjentów nie wymagających wentylacji (tj. pacjenci bez wspomaganie oddechowego lub z *supplemental oxygen*) oraz z wentylacją nieinwazyjną, jak również wyniki badań EMPACTA i Salvarani 2020 (kryteria włączenia do badania spełniali pacjenci z wentylacją nieinwazyjną oraz pacjenci niewymagający wsparcia oddechowego).

Wyniki skumulowane (3 RCTs, 2 063 pacjentów w ramieniu TCZ, 1 991 pacjentów w ramieniu kontrolnym) wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji ryzyka zgonu u pacjentów, u pacjentów, u których wdrożono leczenie dla porównania tocilizumabu względem grupy kontrolnej (RR=0,88, 95%CI: 0,80; 0,98).

Tabela 10. Wyniki dla śmiertelności (RECOVERY, EMPACTA, Salvarani 2020) – pacjenci nie wymagający wentylacji (czyli pacjenci bez wspomaganie oddechowego lub z *supplemental oxygen*) oraz pacjenci z wentylacją nieinwazyjną

Badanie		Ramię badane, n/N	Ramię kontrolne, n/N	Okres obserwacji	Wynik, parametr względny (95% CI) <sup>^</sup>		Poziom wiarygodności
RECOVERY Collaborative Group 2021	No ventilator support	175/935	202/933	28 dni	RR=0,86 (0,72; 1,04)	RR=0,88 (0,79; 0,97), NNT= 22 (14; 60)	C
	Non-invasive ventilation	296/819	350/867		RR=0,90 (0,79; 1,01)		
Salama 2021 (EMPACTA)		26/249	11/128	28 dni	RR=1,22 (0,62; 2,38)		C
Salvarani 2020 (RCT-TCZ-COVID-19)		2/60	1/63	30 dni	RR=2,10 (0,20; 22,56)		E

<sup>^</sup>obliczenia własne Agencji na podstawie danych z publikacji



Rysunek 4. Analiza wyników RCTs: RECOVERY + EMPACTA + Salvarani 2020 dla śmiertelności, wyrażonych ryzykiem względnym, dla porównania TCZ+SoC względem SoC – pacjenci nie wymagający wentylacji (czyli pacjenci bez wspomaganie oddechowego lub z *supplemental oxygen*) oraz pacjenci z wentylacją nieinwazyjną

### 3.1.2. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną

Do analizy włączono 5 badań obserwacyjnych, z czego 1 (badanie SARSTer – Flisiak 2021) w ramach aktualizacji Przeglądu (wersja 1.1).

Jedno badanie obserwacyjne miało charakter prospektywny (Somers 2020), 4 badania – retrospektywny (Guaraldi 2020, Ip 2020, Biran 2020, SARSTer). Wszystkie badania zostały zaprojektowane jako badania z grupą kontrolną, w których oceniano efektywność kliniczną tocilizumabu w porównaniu do opieki standardowej.

Badania zostały przeprowadzone z udziałem różnych populacji pacjentów, tj.:

- pacjenci wentylowani mechanicznie (Somers 2020),
- pacjenci z ciężkim zapaleniem płuc (Guaraldi 2020),
- pacjenci hospitalizowani w ramach OIT (Ip 2020, Biran 2020),
- pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią COVID-19 (SARSTer).

Postępowanie w ramach opieki standardowej było zróżnicowane i obejmowało m.in. hydroksychlorochinę, kortykosteroidy, tlenoterapię nieinwazyjną, azytromycynę, leki przeciwwretrowirusowe i heparynę drobnocząsteczkową.

Opis metodyki i wyników badania SARSTer (Flisiak 2021), przeprowadzonego z udziałem populacji polskiej przedstawiono w rozdziale 3.1.3.1. Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników pozostałych badań obserwacyjnych. Wyniki 3 badań obserwacyjnych wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic na korzyść tocilizumabu względem opieki standardowej w zakresie:

- śmiertelności w 14., 21. i 28. dniu obserwacji: – Somers 2020 (odpowiednio: 9% vs 26%, 14% vs 33%, 18% vs 36%);
- prawdopodobieństwa przeżycia po intubacji – Somers 2020 (HR=0,50, 95%CI: 0,27, 0,90);
- redukcji częstości zgonów – Biran 2020 (49% vs 61% (OR=0,61, 95% CI: 0,43; 0,85), Guaraldi 2020: 7% vs 20% (HR=0,28, 95% CI: 0,15; 0,50).

W badaniu Guaraldi 2020 istotną redukcję ryzyka zgonu odnotowano dla zgonów ogółem, natomiast różnice nie były znamienne statystycznie dla zgonów w populacji pacjentów wentylowanych mechanicznie. Wyniki zidentyfikowanych badań obserwacyjnych należy interpretować z ostrożnością, ponieważ obejmują niewielkie grupy pacjentów, ramiona nie są dobrze zbalansowane względem czynników zakłócających, istnieją rozbieżności w ramach opieki standardowej, okres obserwacji jest często niewystarczający do wykazania różnic między interwencjami. Różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów utrudniają wnioskowanie nt. rzeczywistych korzyści ze stosowania TCZ.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie zmniejszenia ryzyka wentylacji mechanicznej (Guaraldi 2020) ani czasu trwania wentylacji mechanicznej (Somers 2020).

Bezpieczeństwo ocenianej technologii raportowano w badaniu Guaraldi 2020 – w okresie badania dokładnie monitorowano zdarzenia niepożądane: w grupie leczonej tocilizumabem – u jednego pacjenta (<1%) wystąpił odczyn w miejscu wstrzyknięcia TCZ, który ustępował samoistnie w ciągu kilku godzin; jeden epizod (<1%) ciężkiej neutropenii wymagał podania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów; nie było dowodów na różnicę w tempie wzrostu aminotransferazy asparaginianowej między leczonymi grupami.

#### 3.1.2.1. Badanie quasi-eksperymentalne (Przegląd v.1.0, 16.09.2020)

Celem quasi-eksperymentalnego badania Carvalho 2020 była ocena wpływu tocilizumabu u pacjentów z krytycznym przebiegiem COVID-19 w porównaniu z grupą kontrolną. Pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania (n=53) przydzielono do grupy leczonej tocilizumabem i opieką standardową (n=29) lub grupy kontrolnej – opieka standardowa (n=24).

Stosowanie kortykosteroidów było istotnie statystycznie częstsze w ramieniu TCZ w porównaniu z ramieniem kontrolnym (83% vs 37%, p=0,001), co może mieć związek z wyższym odsetkiem pacjentów wymagających wentylacji mechanicznej na początku badania (52 vs 29%, p=0,16)

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była śmiertelność wewnątrzszpitalna – zgon wystąpił u 17% pacjentów w grupie interwencji oraz 4% pacjentów w grupie kontrolnej, różnica nie była znamieną statystycznie. W przypadku drugorzędowych punktów końcowych tj.: włączenia terapii nerkozastępczej, stosowania antybiotyków, dodatniego posiewu oraz markerów stanu zapalnego i utlenowania również nie uzyskano wyników istotnych statystycznie.

Tocilizumab był związany z szybką poprawą utlenowania ( $p=0,02$ ) i szybszym spadkiem WBC ( $p=0,02$ ) i stężenia CRP u pacjentów ( $p=0,009$ ).

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń: brak zaślepienia; brak randomizacji; mała liczebność populacji w badaniu, brak mocy statystycznej, umożliwiającej wykazanie różnic istotnych statystycznie; stosowanie kortykosteroidów nie było zrównoważone między grupami (83% vs 37%), co ogranicza możliwości wnioskowania nt. rzeczywistych korzyści klinicznych z zastosowania tocilizumabu.

### 3.1.2.2. Badanie z udziałem populacji polskiej

*SARSTer (Flisiak 2021)*

Badanie SARSTer (Flisiak 2021) stanowi retrospektywny program badawczy, którego celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa opcji terapeutycznych stosowanych u pacjentów z COVID-19 w Polsce w zależności od parametrów wyjściowych oraz z uwzględnieniem różnych punktów końcowych oceniających skuteczność terapii. [17] Projekt obejmuje 30 polskich ośrodków, w tym 10 ośrodków pediatrycznych.

Do analizy efektywności klinicznej tocilizumabu włączono 825 dorosłych pacjentów z COVID-19 o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim. Spośród nich, 170 chorych leczono TCZ, natomiast grupę kontrolną stanowili pacjenci, u których nie zastosowano TCZ bądź innej terapii przeciwcytokinowej ( $N=655$ ). TCZ podawany był w postaci pojedynczego, godzinowego wlewu dożylnego w dawce 8 mg/kg m.c. (maksymalna dawka 800 mg). Podanie drugiej dawki było możliwe po 8-12 h w przypadku braku poprawy klinicznej (zastosowano u 42% pacjentów).

Jako punkty końcowe oceniano śmiertelność, konieczność wentylacji mechanicznej oraz poprawę stanu klinicznego ocenianą w 8-stopniowej skali porządkowej i rozumianą jako zmiana o co najmniej 2 pkt.

**W populacji ogólnej nie odnotowano istotnych statycznie różnic w zakresie śmiertelności, konieczności wentylacji mechanicznej, poprawy klinicznej w 28 dniu.**

W badaniu przeprowadzono analizę w podgrupach ze względu na: wiek (70 lat), stosowanie tlenoterapii wysokoprzepływową, pogorszenie w ciągu 7 dni od hospitalizacji oraz wartości wyjściowe parametrów tj.:  $SpO_2 \leq 90\%$ ,  $IL-6 > 100$  pg/ml,  $CRP > 200$  mg/l, poziom neutrofilii  $> 7500$  / $\mu$ l, poziom limfocytów  $> 1200$  / $\mu$ l, poziom D-dimerów  $> 1000$   $\mu$ g/l, stężenie prokalcytoniny  $> 0,1$  ng/ml. Dodatkowo przeprowadzono również analizę z uwzględnieniem kombinacji powyższych czynników rokowniczych.

W odniesieniu do ryzyka zgonu w populacji ogólnej nie odnotowano istotnych statystycznych różnic pomiędzy ramionami – 11,2% zgonów w grupie pacjentów przyjmujących TCZ vs 10,7% w grupie kontrolnej (OR=1,05, 95% CI: 0,61; 1,80). **Analiza w podgrupach wykazała z kolei zmniejszony odsetek zgonów u pacjentów leczonych TCZ z wyjściowym poziomem  $IL-6 > 100$  pg/ml (56 pacjentów w ramieniu TCZ i 42 pacjentów w ramieniu kontrolnym) (10,7% vs 31%, OR=0,27, 95% CI: 0,10; 0,78) oraz u chorych wymagających podawania dodatkowego tlenu, u których nastąpiło pogorszenie w ciągu 7 dni od hospitalizacji (41 pacjentów w ramieniu TCZ i 55 pacjentów w ramieniu kontrolnym) (43,9% vs 67,3%, OR=0,38, 95% CI: 0,16; 0,88) w porównaniu do grupy kontrolnej.**

W populacji ogólnej odsetek pacjentów wentylowanych mechanicznie był zbliżony w obydwu ramionach badania i wynosił 6,5% dla TCZ i 6,0% dla ramienia kontrolnego (OR=1,09, 95% CI: 0,55; 2,18). Podobnie, w żadnej z analizowanych subpopulacji (analiza czynników rokowniczych oddzielnie) nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy ramionami.

W populacji ogólnej poprawa stanu klinicznego w 14. dniu była istotnie statystycznie częstsza wśród pacjentów, którzy nie otrzymywali TCZ (53,6%) w porównaniu do grupy przyjmującej TCZ (41,2%) (OR=0,61, 95% CI: 0,43; 0,85). Podobnie w 21. dniu, poprawę kliniczną odnotowano u 65,9% pacjentów z ramienia badanego i 75,1% pacjentów z ramienia kontrolnego (OR=0,64, 95% CI: 0,44; 0,92). W



odniesieniu do poprawy stanu klinicznego w 28. dniu., nie wykazano znamiennej różnicy między ramionami (OR=0,87, 95% CI: 0,57; 1,32). W odniesieniu do poprawy klinicznej w żadnej z analizowanych subpopulacji (analiza czynników rokowniczych oddzielnie) nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy ramionami.

**Największą korzyść ze stosowania TCZ osiągnięto w analizie subpopulacji, uwzględniającej kombinację czynników rokowniczych:**

- u pacjentów z wyjściowym poziomem IL-6 >100 pg/ml i SpO2 ≤90% w zakresie zmniejszenia śmiertelności (10,8% vs 50%, OR=0,07, 95% CI: 0,02; 0,27), wentylacji mechanicznej (5,4% vs 29,2%, OR=0,14, 95% CI: 0,03; 0,74), poprawy klinicznej w 21. dniu (64,9% vs 25%, OR=5,53, 95% CI: 1,76; 17,40) oraz w 28. dniu (75,7% vs 37,5%, OR=5,18, 95% CI: 1,70; 17,84), a także
- u pacjentów z wyjściowym poziomem IL-6 >100 pg/ml wymagających standardowej lub wysokoprzepływowej tlenoterapii (dla zgonu – 15,1% vs 38,2%, OR=0,18, 95% CI: 0,06; 0,52), poprawy klinicznej w 21. dniu (62,3% vs 38,2%, OR=2,66, 95% CI: 1,10; 6,47) oraz w 28. dniu (71,7% vs 47,1%, OR=2,85, 95% CI: 1,16; 7,01).

Analizując wyniki badania SARSTer należy wziąć pod uwagę jego ograniczenia metodologiczne, w ramach których wyróżnia się m.in.: różnice w wyjściowej charakterystyce pacjentów pomiędzy porównywanymi grupami (ciężkość stanu określona saturacją, leczenie stosowane równolegle – w grupie TCZ wyższy odsetek pacjentów stosujących remdesiwir, deksametazon, osocze i heparyny), nierównomierny rozkład pacjentów między grupami (ponad 3-krotnie więcej pacjentów w grupie kontrolnej), brak szczegółowych informacji jakie interwencje stosowano w ramach kontroli. Należy również zaznaczyć, że na dzień opracowywania analizy wyniki badania dostępne były wyłącznie w formie pre-printu.

W Tabeli 11 zestawiono podsumowanie wyników badań pierwotnych w zakresie analizowanych punktów końcowych.

Tabela 11. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną – podsumowanie wyników

L.p.	Autor badania, rok / akronim	Poziom wiarygodności	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgon	Prawdopodobieństwo przeżycia po intubacji	Wentylacja mechaniczna	Czas do wypisu ze szpitala	Poprawa stanu klinicznego	Pogorszenie stanu klinicznego	
<b>Przegląd v.1.0 (16.09.2020)</b>											
1.	Biran 2020	E	TCZ + HCQ, AZM, GKS	HCQ, AZM, GKS	HR=0,71 (95% CI: 0,56; 0,89) <65 lat: HR=0,64 (95% CI: 0,44; 0,94) CRP ≥ 15 mg/dl: HR=0,48 (95% CI: 0,30; 0,77) Wentylowani mechanicznie: HR=0,63 (95% CI: 0,46; 0,85)						
2.	Carvalho 2020	E	TCZ + SoC	SoC							
3.	Guaraldi 2020	E	TCZ + SoC	SoC	p=0,0001						
4.	Ip 2020	E	TCZ	Brak TCZ							
5.	Somers 2020†	E	TCZ	SoC	W 14 dniu obserwacji: 7 (9%) vs 20 (26%), p=0,005 W 21 dniu obserwacji: 11 (14%) vs 25 (33%), p=0,006 W 28 dniu obserwacji: 14 (18%) vs 27 (36%), p=0,01	HR <sub>0</sub> =0,50 [0,27, 0,90] HR <sub>2</sub> =0,55 [0,33, 0,90] HR <sub>3</sub> =0,54 [0,35, 0,84]				OR <sub>0</sub> , OR <sub>1</sub> *	
						HR <sub>1</sub> =0,54 [0,29, 1,00]				OR <sub>2</sub> =0,59 (95% CI: 0,36; 0,95)* OR <sub>3</sub> =0,61 (95% CI: 0,40; 0,92)*	
<b>Przegląd v.1.1 (12.03.2021)</b>											
6.	SARSTer (Flisiak 2021)	E	TCZ	brak TCZ	Populacja ogólna		Populacja ogólna		Populacja ogólna		Populacja ogólna Po 14 dniach: OR=0,61 (0,43; 0,85) Po 21 dniach: OR=0,64 (0,44; 0,92)
					Subpopulacje: Wiek>70 lat, konieczność tlenoterapii wysokoprzepływowej, SpO <sub>2</sub> ≤90%, CRP >200 mg/l, neutrofile >7500/μl, limfocyty >1200/μl, D-dimer >1000/μl, prokalcytonina >0,1ng/ml		Subpopulacje: Wiek>70 lat, konieczność tlenoterapii wysokoprzepływowej, pogorszenie kliniczne w ciągu 7 dni od hospitalizacji, SpO <sub>2</sub> ≤90%, IL-6 >100 pg/ml, CRP >200 mg/l, neutrofile >7500/μl, limfocyty >1200/μl, D-dimer >1000 μl, prokalcytonina >0,1ng/ml		Subpopulacje: Wiek>70 lat / konieczność tlenoterapii wysokoprzepływowej / pogorszenie kliniczne w ciągu 7 dni od hospitalizacji / wyjściowe SpO <sub>2</sub> ≤90% / wyjściowa IL-6 >100 pg/ml / wyjściowy CRP >200 mg/l / neutrofile >7500/μl / limfocyty >1200/μl / D-dimery >1000/μl / prokalcytonina >0,1ng/ml		
					Subpopulacje: - Pogorszenie kliniczne w ciągu 7 dni od hospitalizacji: OR=0,38 (0,16; 0,88) - Wyjściowy poziom IL-6 >100 pg/ml: OR=0,27 (0,10; 0,78) - Wyjściowy poziom IL-6 >100 pg/ml i wymagający tlenoterapii standardowej lub wysokoprzepływowej OR=0,18 (0,06; 0,52) - Wyjściowy poziom IL-6 >100 pg/ml i SpO <sub>2</sub> ≤90%: OR=0,07 (0,02; 0,27)		Subpopulacje: Wyjściowy poziom IL-6 >100 pg/ml i SpO <sub>2</sub> ≤90% OR=0,14 (0,03; 0,74)		Subpopulacje: - Wyjściowy poziom IL-6 >100 pg/ml i wymagający tlenoterapii standardowej lub wysokoprzepływowej W 21. dniu: OR=2,66 (1,10; 6,47) W 28. dniu: OR=2,85 (1,16; 7,01) -Wyjściowy poziom IL-6 >100 pg/ml i SpO <sub>2</sub> ≤90% W 21. dniu: OR=5,53 (1,76; 17,40) W 28. dniu: OR=5,18 (1,70; 17,84)		

† 0 – Nieskorygowane; 1 – Model A: korekcja demograficzna; 2 – Model B: korekcja demograficzna + IPTW (inverse probability of treatment weights); 3 – Model C: korekcja demograficzna + IPTW-MI (wielokrotne przypisanie); \* Pogorszenie stanu pacjenta o jeden stopień w 6-stopniowej skali ciężkości choroby  
AZM – azytromycyna, GKS – glikokortykosteroidy, HCQ – hydroksychlorochina, MV – wentylacja mechaniczna, SoC – opieka standardowa, PLB – placebo; TOC – tocilizumab

### **3.2. Wyniki badań wtórnych**

*Opis badań wtórnych włączonych do wersji 1.0 Przeglądu (16.09.2020) zamieszczono w aneksie.*

W ramach raportu monitorującego EUnetHTA z 15.02.2021 roku (wersja 7.0) do analizy włączono 9 badań RCT (Rosas 2021, Salvarani 2020, Stone 2020, Salama 2020, Hermine 2020, Gordon 2021 (REMAP-CAP), Veiga 2021, Wang 2020, Zhao 2020) oraz 12 badań obserwacyjnych (Xu 2020, Luo 2020, Toniati 2020, Somers 2020, Rossi 2020, Petrak 2020, Mikulska 2020, Malekzadeh 2020, Perrone 2020, Di Niso 2020, Sciascia 2020, Price 2020).

Według autorów raportu, dostępne dane z randomizowanych prób klinicznych w zakresie śmiertelności, profilu bezpieczeństwa, czasu trwania hospitalizacji, ciężkości choroby oraz wypisu ze szpitala nie są dostatecznie rozstrzygające, ponieważ nie wykazano istotności statystycznej dla punktów końcowych w zależności od leczenia TCZ. W przypadku śmiertelności, zdarzeń niepożądanych oraz hospitalizacji, badania wykazują trend w kierunku przewagi opieki standardowej nad TCZ, z kolei w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz progresji choroby, badania wskazują na korzyść TCZ. Należy zaznaczyć, że w raporcie nie uwzględniono wyników badania RECOVERY (preprint z dnia 11.02.2021r.)

Na podstawie badań obserwacyjnych oceniano wyłącznie bezpieczeństwo interwencji, przy czym podstawową nieprawidłowością zgłaszanych podczas leczenia tocilizumabem był podwyższony poziom enzymów wątrobowych. Neutropenia lub trombocytopenia występowały niezbyt często. Dodatkowe zdarzenia niepożądane, takie jak ryzyko poważnych zakażeń (np. gruźlicy, innych patogenów bakteryjnych) zgłaszano jedynie w kontekście ciągłego podawania tocilizumabu. W retrospektywnej analizie danych 21 pacjentów nie zaobserwowano działań niepożądanych w trakcie leczenia (Xu 2020). Podczas 10-dniowej obserwacji w badaniu Toniati 2020 odnotowano trzy przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych: u dwóch pacjentów wystąpił wstrząs septyczny i zgon, u jednego pacjenta doszło do perforacji przewodu pokarmowego wymagającej pilnej operacji, w 10 dniu obserwacji pacjent żył.

Zestawienie badań pierwotnych włączonych do przeglądu AOTMiT oraz zidentyfikowanych badań wtórnych, a także raportu monitorującego EUnetHTA przedstawia Tabela 19 w aneksie.

#### 4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Do przeglądu włączono 9 kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją, w tym największą dotychczas przeprowadzoną próbę kliniczną, oceniającą skuteczność tocilizumabu względem standardowej opieki – RECOVERY. **Wyniki badania RECOVERY i REMAP-CAP wskazują na istotne korzyści ze stosowania tocilizumabu stosowanego łącznie z opieką standardową w zakresie redukcji śmiertelności u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19.** Należy przy tym podkreślić zróżnicowane kryteria kwalifikacji pacjentów do poszczególnych badań. W badaniu RECOVERY populację stanowili pacjenci z postępującym COVID-19, zdefiniowanym jako wysycenie tlenem <92% w powietrzu atmosferycznym lub podczas terapii tlenem oraz CRP  $\geq 75$  mg /l, podczas gdy populację w badaniu REMAP-CAP określono jako pacjentów z krytycznym przebiegiem COVID-19, zdefiniowanym jako otrzymanie wsparcia oddechowego lub krążeniowego na OIT (do badania włączano pacjentów do 24 godzin od rozpoczęcia otrzymywania wsparcia narządowego).

Wyniki badań eksperymentalnych wskazują, że stosowanie tocilizumabu może przynosić również korzyści m.in. w zakresie redukcji ryzyka konieczności wdrożenia inwazyjnej wentylacji mechanicznej, czasu wolnego od konieczności wdrożenia wsparcia narządowego (w tym oddechowego i krążeniowego), wskaźnika wypisów ze szpitala w ciągu 28 dni oraz długości hospitalizacji.

W badaniu TOCIBRAS, przeprowadzonym z udziałem pacjentów o ciężkim i krytycznym przebiegu COVID-19, mimo zaobserwowanych korzyści w długości hospitalizacji na rzecz ramienia tocilizumabu, liczba zgonów odnotowanych w ramieniu TCZ w 15 dniu obserwacji była istotnie większa względem ramienia kontrolnego. Należy jednak zaznaczyć, że w 29 dniu obserwacji różnice pomiędzy ramionami badania nie były już istotne statystycznie.

Analizując wyniki RCTs należy uwzględnić występujące w nich ograniczenia (tj. m.in. wstępne wyniki badań – RECOVERY i REMAP-CAP; możliwe zróżnicowanie opieki standardowej pomiędzy ośrodkami; różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów pomiędzy ramionami badań – BACC Bay, TOCIBRAS, Salvarani 2020, Zhao 2020; niska liczebność prób – TOCIBRAS, CORIMUNO-TOC, Salvarani 2020, Zhao 2020), wpływające na ich wiarygodność. Należy również zaznaczyć, że na dzień przygotowywania niniejszego opracowania, wyniki badań RECOVERY opublikowane zostały wyłącznie w postaci pre-printu.

Wyniki przeprowadzonej przez analityków Agencji metaanalizy badań dla śmiertelności (8 RCTs, N=6 303 pacjentów: 3 264 TCZ, 3 039 kontrola), wskazują, że zastosowanie tocilizumabu związane jest ze znamiennej statystycznie redukcją ryzyka zgonu (RR=0,89, 95%CI: 0,83; 0,97). Warto jednak zaznaczyć, że wyniki badania RECOVERY, stanowiącego największą próbę kliniczną, mają przeważający wpływ na uzyskany wynik skumulowany. Z uwagi na heterogeniczność badań w zakresie ciężkości przebiegu COVID-19, kryteriów kwalifikacji do badań, terapii stosowanych w ramach opieki standardowej, liczby wlewów TCZ, metodyki badania – zaślepienie / brak zaślepienia, liczebności prób, sposobu analizy wyników (analiza ITT, mITT lub *per protocol*), przeprowadzona kumulacja wyników badań obarczona jest wysoką niepewnością oszacowań.

Po przeprowadzeniu analizy możliwości kumulacji wyników RCTs zdecydowano o przeprowadzeniu 3 dodatkowych analiz w podgrupach uwzględniających stan pacjentów:

- 1) RECOVERY + REMAP-CAP – pacjenci z wentylacją inwazyjną i nieinwazyjną: pomimo, iż wyniki uzyskane dla subpopulacji pacjentów wentylowanych inwazyjnie i nieinwazyjnie w badaniu RECOVERY wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania, uzyskany wynik skumulowany wskazuje na istotną statystycznie redukcję śmiertelności u pacjentów poddawanych wentylacji (inwazyjnej lub nieinwazyjnej) leczonych tocilizumabem, w porównaniu do grupy kontrolnej;
- 2) RECOVERY + Stone 2020 – pacjenci nie wymagający wentylacji (czyli pacjenci bez wspomaganego oddechu lub z *supplemental oxygen*): wyniki skumulowane wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji ryzyka zgonu u pacjentów, u których wdrożono leczenie dla porównania tocilizumabu względem grupy kontrolnej.

- 3) RECOVERY + EMPACTA (Salama 2021) + Salvarani 2020 – pacjenci bez wspomagania oddechowego lub z *supplemental oxygen* oraz pacjenci z wentylacją nieinwazyjną: Wyniki skumulowane wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji ryzyka zgonu u pacjentów, u pacjentów, u których wdrożono leczenie dla porównania tocilizumabu względem grupy kontrolnej.

W badaniu obserwacyjnym SARSTer, jedynym badaniu przeprowadzonym z udziałem populacji polskiej, największą korzyść ze stosowania TCZ uzyskano w analizie subpopulacji, uwzględniającej kombinację czynników rokowniczych tj. wyjściowy poziom IL-6 >100 pg/ml i SpO2 ≤90% w zakresie: zmniejszenia śmiertelności, wentylacji mechanicznej, poprawy klinicznej w 21. dniu oraz w 28. dniu, a także w subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem IL-6>100 pg/ml wymagających standardowej lub wysokoprzepływowej tlenoterapii w zakresie: zgonu, poprawy klinicznej w 21. dniu oraz w 28. dniu.

Wyniki badań obserwacyjnych tj. Somers 2020, Biran 2020, Gualardi 2020, uwzględnione w wersji 1.0 Przeglądu, potwierdzają korzyści ze stosowania TCZ w zakresie redukcji ryzyka zgonu względem SoC.

ANEKS 1 (wersja 1.0., 16.09.2020 r.)

Tabela 12. Opis metodyki i wyników badania Rosas 2021 (COVACTA) – tocilizumab

Rosas 2021 (COVACTA)				
Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia (NEJM, 25.02.2021 <sup>4</sup> )				
Metodologia	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia
<p>Międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne 3 fazy COVACTA</p> <p>Czas trwania badania: 3.04.2020–28.05.2020</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w leczeniu pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19</p>	<p>N=438 (randomizacja 2:1)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u>                      ≥18 lat; Ciężki przebieg zapalenia płuc wywołanego COVID-19, zarażenie potwierdzone badaniem PCR wykonanym z próbki dowolnego płynu ustrojowego, z obustronnymi naciekami klatki piersiowej widocznymi w badaniu RTG / TK. Saturacja ≤93%, lub ciśnienie parcjalne tlenu / frakcja wdychanego tlenu &lt;300 mm/Hg.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u>                      Wykluczono pacjentów jeśli lekarz prowadzący stwierdził, że śmierć pacjenta jest nieunikniona w ciągu najbliższych 24h lub mieli aktywną gruźlicę, bądź inne zakażenie bakteryjne, grzybicze lub wirusowe (poza SARS-CoV-2). Dozwolona była standardowa opieka medyczna nad pacjentami włączonymi do badania (leczenia antywirusowe, małe dawki leków sterydowych, osocze ozdrowieńców, opieka podtrzymująca życie). Zabroniono natomiast jednoczesnego leczenia innymi lekami będącymi w fazie badań klinicznych (z wyjątkiem leków przeciwwirusowych) lub jakimikolwiek lekami immunomodulującymi.</p>	<p>Ni= 294                      Tocilizumab 8mg/kg dożylnie (max 800mg) + standardowa opieka</p>	<p>Nk= 144                      Placebo + standardowa opieka</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak standardowego leczenia we wszystkich ośrodkach badawczych</li> <li>• Więcej pacjentów w grupie placebo niż w grupie tocilizumabu otrzymywało jednocześnie sterydy, co mogło powodować tendencję do niższej śmiertelności w grupie placebo</li> </ul>
	Mężczyźni, n (%)	205 (69,7)	101 (70,1)	
	Wiek, lata, średnia	60,9 ± 14,6	60,6 ± 13,7	
	Interleukin-6, ng/L (At randomization (for stratification))	n	233	100
		Średnia (SD)	201.9 (418.4)	195.4 (368.2)
		Mediana (IQR)	88.1 (3.1 - 4020)	71.2 (3.1 - 2810)
	CRP, mg/L	n	237	125
		Średnia (SD)	168.4 (101.4)	172.6 (114.0)
		Mediana (IQR)	157.2 (1.1 - 446.6)	150.3 (1.6 - 499.6)
	Dni z wentylacją mechaniczną przed rozpoczęciem leczenia\$ wśród pacjentów poddawanych	n	107	51
		Średnia (SD)	5.1 (5.5)	4.3 (4.5)
		Mediana (IQR)	3.0 (0.0 - 28.0)	3.0 (0.0 - 20.0)

<sup>4</sup> W wersji 1.0 z 16.09.2020 dostępny był pre-print publikacji: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.27.20183442v2>

Rosas 2021 (COVACTA)						
wentylacji mechanicznej w momencie randomizacji	Choroby współistniejące, n (%):	≥1 choroba współistniejąca	231 (78,6)	124 (86,1)		
		Otyłość	63 (21,4)	27 (18,8)		
		Cukrzyca	105 (35,7)	62 (43,1)		
		Choroby sercowo-naczyniowe	88 (29,9)	35 (24,3)		
		Nadciśnienie	178 (60,5)	94 (65,3)		
		Choroby wątroby	6 (2,0)	2 (1,4)		
		Przewlekła choroba płuc	49 (16,7)	22 (15,3)		
		<b>Wyniki</b>				
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI)	Parametr bezwzględny NNT (95% CI)	
Stan kliniczny (skala porządkowa z 7 kategoriami*), kategoria, mediana	28	1 (1–1)	2 (1–4)	-	różnica=-1,0 (-2,5; 0,0) / p=0,31	
	14	3 (2–4)	4 (3–5)	-	różnica=-1,0 (-2,0; 0,5)	
Śmiertelność, n (%)	28	58 (19,7%)	28 (19,4%)	p=0,94	-	
Czas do wypisu ze szpitala, dni, mediana	-	20 (17–27)	28 (20–NE)	<b>HR=1,35 (1,02–1,79)</b>	-	
Czas do poprawy stanu klinicznego o ≥2 kategorie w 7-stopniowej skali, dni, mediana	-	14 (12–17)	18 (15–28)	HR=1,26 (0,97–1,64)	-	
Mediana czasu pobytu na OIT, dni	-	9,8 (7–15,7)	15,5 (8,7–25,5)	-	różnica= -5.8 (-15.0; 2.9)	
Przeniesienie na OIT pacjentów, którzy na początku badania nie przebywali na OIT, n/N (%)	28	27/127 (21,3)	23/64 ()	<b>RR=0,59 (0,37; 0,94)^</b>	<b>7 (4; 62)^</b>	
Dni bez wentylacji mechanicznej do 28 dnia badania, mediana	28	22,0 (18,0–28,0)	16,5 (11,0–26,0)	-	różnica= 5.5 (-2.8; 13.0)	
Zastosowania wentylacji mechanicznej u pacjentów, którzy nie byli wentylowani mechanicznie na początku badania (podczas przeprowadzania randomizacji), n/N (%)	28	51/183 (27,9)	33/90 (36,7)	RR=0,79 (0,55; 1,12)^	-	
Niepowodzenie terapii**, u pacjentów bez wentylacji mechanicznej na początku badania (podczas przeprowadzania randomizacji), n/N (%)	28	53/183 (29,0)	38/90 (42,2)	<b>HR=0,61 (0,4; 0,94)</b>	<b>8 (7; 78)^</b>	
Pacjenci u których wystąpiło ≥1 zdarzenie niepożądane, n (%)	28	228/295 (77,3)	116/143 (81,1)	RR=0,95 (0,86–1,05)^	-	
Zdarzenia niepożądane, n	28	778/295	360/143			
Pacjenci u których wystąpiło ≥1 ciężkie zdarzenie niepożądane, n (%)	28	103/295 (34,9)	55/143 (38,5)	RR=0,91 (0,70–1,18)^	-	
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n	28	160/295	101/143			

Rosas 2021 (COVACTA)				
Ciężkie infekcje, n (%)	28	62 (21,0)	37/143 (25,9)	
Nadwrażliwość, n (%)	28	19/295 (6,4)	4/143 (2,8)	
Krwotok, n (%)	28	45/295 (15,3)	16/143 (11,2)	
<b>W tym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 tocilizumab nie spowodował poprawy stanu klinicznego ani zmniejszenia śmiertelności. Potencjalne korzyści dotyczące skrócenia czasu pobytu w szpitalu i pobytu na OIT są nadal badane w trwających badaniach klinicznych.</b>				
* 1=wypisany ze szpitala/przygotowany do wypisania; 2=nie przebywający na OIT, nie wymaga tlenoterapii; 7=zgon				
** Zgon, wycofanie się z badania w trakcie hospitalizacji, przeniesienie na OIT lub konieczność rozpoczęcia inwazyjnej wentylacji mechanicznej w ciągu 28 dni od początku badania				
*** Poziom aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginowej przekroczone >3-krotnie powyżej górnej granicy normy, przy czym poziom bilirubiny przekroczone >2-krotnie ponad górną granicę normy; \$ Od zarejestrowanej daty rozpoczęcia intubacji do dnia poprzedzającego 1 dzień badania (włącznie). Pacjentom zaintubowanym po raz pierwszy w 1. dniu badania przypisano zero dni wentylacji mechanicznej przed rozpoczęciem leczenia. ^ obliczenia własne Agencji				



Tabela 13. Opis metodyki i wyników badania Biran 2020 – tocilizumab

Biran 2020						
Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study						
Metodologia	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia		
<p>Retrospektywne, obserwacyjne, wielośrodkowe badanie kohortowe</p> <p>Czas trwania badania: 01.03.2020–22.04.2020</p> <p>Kraj: USA</p> <p>Cel: zbadanie związku między podaniem TCZ a śmiertelnością szpitalną wśród pacjentów przebywających na oddziałach intensywnej terapii (OIT) z powodu COVID-19</p>	<p>Populacja pacjentów (Unmatched patients) N=764</p> <p>Populacja propensity score-matched N=630*</p> <p>Utworzenie dopasowanej kohorty w stosunku 1:2 w celu skojarzenia pacjenta leczonego tocilizumabem z dwoma pacjentami, którzy go nie otrzymali.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci dorośli (w wieku ≥18 lat) z pozytywnym wynikiem SARS-CoV-2, przeprowadzonym za pomocą test RT-PCR, hospitalizowania w jednym z 13 szpitali Hackensack Meridian Health, wymagający przebywania na OIT.</p> <p>Pacjenci otrzymujący tocilizumab z powodu przewlekłych schorzeń reumatologicznych nie zostali wykluczeni.</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> Pacjentki w ciąży i osoby, które brały udział w terapeutycznym badaniu klinicznym</p>	<p>Populacja propensity score-matched: Ni = 210</p> <p><u>Leczenie:</u> Tocilizumab + SoC</p> <p>206/210 (98%) pacjentów otrzymało stałą dawkę 400 mg, 2 (1%) otrzymało 8 mg / kg i dwóch (1%) otrzymało inne dawki; 185 (88%) otrzymało 1 infuzję, a 25 (12%) otrzymało drugą infuzję.</p>	<p>Populacja propensity score-matched: Nk = 420</p> <p><u>Leczenie:</u> SoC</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Możliwość błędnej klasyfikacji danych</li> <li>• Ograniczenie zastosowania badania do innych regionów geograficznych</li> <li>• Możliwość wystąpienia błędu próbkowania</li> </ul>		
	Mężczyźni, n (%)	155 (74)	281 (67)			
	Kobiety, n (%)	55 (26)	139 (33)			
	Wiek, mediana (IQR):	62 (53–71)	65 (56–74)			
	Leczenie skojarzone	Sterydy, n (%)	97 (46)			191 (45)
		Hydroksychlorochina, n (%):	199 (95)			355 (85)
		Azytromycyna, n (%):	141 (67)			213 (51)
		Hydroksychlorochina i azytromycyna, n (%):	137 (65)			193 (46)
	Liczba chorób współistniejących, n (%) <sup>†</sup>	0	30 (14)			68 (16)
		1	68 (32)			99 (24)
		2	50 (24)			106 (25)
		≥3	62 (30)			147 (35)
	Choroby współwystępujące, n (%)	Cukrzyca	77 (37)			158 (38)
		POChP lub astma	30 (14)			61 (15)
		Nadciśnienie	122 (58)			254 (60)
Choroba wieńcowa		29 (14)	73 (17)			
Arytmia		13 (6)	42 (10)			
Nowotwór		20 (10)	49 (12)			
Wskaźnik masy ciała ≥30 kg/m <sup>2</sup>		76 (36)	14 (3)			

Biran 2020						
Wyniki						
Punkt końcowy		Czas obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny HR (95% CI) / p	Parametr bezwzględny
Przeżycie całkowite	Populacja <i>propensity score-matched</i> , % (n/N)	22 dni (IQR 11–53)	49 (102/210)	61 (256/420)	<b>0,71 (0,56; 0,89), p=0,0027</b>	-
	< 65 lat (n=307)		bd	bd	<b>0,64 (0,44; 0,94), p=0,023</b>	-
	≥ 65 lat (n=312)		bd	bd	0,71 (0,48;1,04), p=0,079	-
	CRP < 15mg/dl (n=272)		bd	bd	0,92 (0,57; 1,48), p=0,73	-
	CRP ≥ 15 mg/dl (n=286)		bd	bd	<b>0,48 (0,30; 0,77), p=0,0025</b>	-
	Wentylowani mechanicznie (n=587)		bd	bd	<b>0,63 (0,46; 0,85), p=0,0029</b>	-
Zgony % (n/N)		22	49 (102/210)	61 (256/420)	<b>OR=0,605 (0,433–0,845) ^</b>	-
Całkowite przeżycie mediana, dni		22	nie osiągnięto (23–NR)	19 (16–26)	<b>0,71 (0,56; 0,89), p=0,0027</b>	-
Całkowite przeżycie skorygowane o czas od podania leku		22	Nie osiągnięto (18–NR)	19 (16–26)	p=0,0784	-

\* 13 zmiennych wykorzystanych do populacji dopasowanej: wiek, płeć, cukrzyca, POChP lub astma, nadciśnienie, rak, niewydolność nerek, otyłość, nasycenie tlenem <94%, wynik qSOFA, stosowanie sterydów, białko C-reaktywne > 15 mg / dl oraz intubacja lub wentylacja mechaniczna. Test dopasowania Hosmera i Lemeshowa, p = 0,51; † Liczba chorób współistniejących od cukrzycy, POChP lub astmy, nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej, choroby naczyń mózgowych, niewydolności serca, arytmii, raka niewydolności nerek, choroby reumatologicznej i wskaźnika masy ciała ≥30 kg / m<sup>2</sup>; COPD = POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc

Tabela 14. Opis metodyki i wyników badania Carvalho 2020 – tocilizumab

Carvalho 2020					
Effects of Tocilizumab in Critically Ill Patients With COVID-19: A Quasi-Experimental Study					
Metodologia	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
<p>Jednośrodkowe, badanie quasi-eksperymentalne</p> <p>Czas trwania: 21.03.2020– 31.05.2020 Follow-up do 7 czerwca lub co najmniej 14 dni dla wszystkich pacjentów.</p> <p>Cel: ocena wpływu tocilizumabu na śmiertelność wewnątrzszpitalną i rozwój dodatknych posiewów u pacjentów z COVID-19 przyjętych na OIOM</p>	<p>N=53 Pacjenci z ciężką postacią COVID-19 przyjęci na OIOM z podejrzeniem COVID-19, którzy zostali poddani badaniu diagnostycznemu w kierunku SARS-CoV-2 za pomocą wymazów z jamy nosogardzieli. Pacjenci przyjęci na OIOM otrzymywali również tlenoterapię przez maskę bez regeneracji powietrza lub wentylację nieinwazyjną lub mechaniczną. U pacjentów z zespołem ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) zastosowano blokadę nerwowo-mięśniową i ochronną strategię wentylacji, która obejmowała małą objętość oddechową (6 ml/kg przewidywanej masy ciała) i ciśnienie napędowe (poniżej 15 cmH2O), a także optymalny PEEP obliczony na podstawie najlepszej podatności płuc. <u>Kryteria wyłączenia:</u> Pacjenci z pierwotnymi lub wtórnymi niedoborami odporności, stosujący leki immunosupresyjne, kobiety w ciąży, osoby bez objawów ze strony układu oddechowego oraz będące pod opieką paliatywną.</p>	<p>n=29 TCZ 400 mg i.v. dwie dawki +SoC</p> <p>Po zatwierdzeniu przez komisję bioetyczną i dostępności TCZ pacjenci w wieku &gt; 18 lat przyjęci na OIOM z podejrzeniem lub potwierdzonym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 oraz gorączką (temperatura pod pachą &gt; 38°C) lub z podwyższoną wartością CRP (≥ 5 mg / dl) oraz z niewydolnością oddechową lub utlenowania lub wymagający wentylacji (wentylacja nieinwazyjna lub mechaniczna) otrzymali dwie dawki dożylnego tocilizumabu 400 mg.</p>	<p>n=24 SoC Pacjenci przyjęci na oddział intensywnej terapii przed dostępnością tocilizumabu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak zaślepienia</li> <li>• Brak randomizacji</li> <li>• Mała liczebność populacji w badaniu</li> <li>• Stosowanie kortykosteroidów nie było zrównoważone między grupami, co ograniczało określenie rzeczywistego wpływu tocilizumabu na natlenowanie i redukcję stężenia CRP u pacjentów, którzy stosowali kortykosteroid</li> </ul>	
		<p>Standardowa intensywna opieka medyczna zgodnie z protokołem klinicznym danej instytucji, który obejmuje HCQ i AZM. Kortykosteroidy według określonych wskaźników klinicznych (np. zespół ostrej niewydolności oddechowej).</p>			
	Mediana wieku, lat		55 (44–65)	58,5 (51–70,8)	
	Mężczyźni, %		62	75	
	Stosowanie kortykosteroidów, n (%)		24 (83), p = 0,001	9 (37), p=0,001	
	SAP III przy przyjęciu		43 (39–55)	45 (38,8–54);	
	Mediana czasu od wystąpienia objawów do przyjęcia, dni		6 (5–8)	8 (5–10);	
	Wentylacja mechaniczna, n (%)		15 (52)	7 (29)	
	Stosowanie HCQ+AZM, n (%)		22 (76)	17 (71)	
	WBC, n/mm <sup>3</sup>		7200 (5700–9500)	6500 (5375–9575)	
	CRP, mg/dl		19,5 (8,18–28,2)	15,8 (6,28–20,3)	
	LDH, U/L		497 (379,8–656,5)	347 (291–511)	

Carvalho 2020					
	D-dimer, ng/ml	1128,5 (518–1501,7)	1514,5 (798,5–2470,5)		
	Ferrytyna, ng/ml	1124,5 (644,3–1539,7)	871,7 (432,8–1509,6)		
Wyniki					
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI) / p	Parametr bezwzględny
Śmiertelność, n (%)	-	5 (17)	4 (17)	p=1	-
Jakikolwiek dodatni wynik posiewu, n (%)	-	11 (38)	4 (17)	p=0,13	-
Dodatni wynik posiewu bakteriologicznego, n (%)	-	10 (34)	3 (12)	p=0,1	-
Dodatni wynik posiewu mykologicznego, n (%)	-	6 (21)	1 (4)	p=0,12	-
Stosowanie antybiotyków, n (%)	-	19 (66)	15 (63)	p=1	-
Stosowanie terapii nerkozastępczej, n (%)	-	9 (31)	3 (13)	p=0,18	-
CRP (mg/dL) (Me ; IQR)	1	20.8 (15.5-36)	13.5 (5-17.25)	p=0,0005	-
	2	22.4 (15.18-28.15)	7 (5.25-8.4)	p=0,001	-
	3	14.3 (5.5-22.3)	4.9 (3.8-11.3)	p=0,023	-
	4	4.75 (3.08-8.1)	3.5 (2.75-15.63)	p=0,44	-
	5	2.8 (2.1-5.2)	5 (2.13-7.75)	p=0,07	-
CRP (mg/dL) – model regresji logistycznej	-	-	-	p=0,009	-
WBC/mm <sup>3</sup> (Me ; IQR)	1	9600 (7350- 14650)	6900 (5000- 9025)	p=0,08	-
	2	8500 (5600-12700)	7500 (5350-10200)	p=0,87	-
	3	7300 (4800-11000)	6100 (5300-9150)	p=0,45	-
	4	8700 (6800-11850)	7050 (5375-13125)	p=0,8	-
	5	10100 (6400- 14650)	7900 (6625-15525)	p=0,9	-
WBC/mm <sup>3</sup> – model regresji logistycznej	-	-	-	p=0,02	-
Stosunek PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> do SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (wynik normalizowany)	1	1	1	-	-
	2	1.11 (0.91-1.41)	1 (0.98-1.04)	p=0,043	-
	3	1.42 (0.89-1.82)	1 (0.91-1.23)	p=0,02	-
	4	1.2 (1.04-1.53)	1 (0.95-1.59)	p=0,14	-
	5	1.25 (1.17-1.72)	1.06 (0.99-1.53)	p=0,07	-
Stosunek PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> do SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> – model regresji logistycznej	-	-	-	p=0,02	-
Bezpieczeństwo: Nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych, które mogłyby być bezpośrednio związane z podawaniem tocilizumabu					
CRP – białko c-reaktywne; HCQ+AZM – hydroksychlorochina plus azytromycyna; LDH – dehydrogenaza mleczanowa; SAPS – uproszczona ocena ostrej fizjologii; WBC – białe krwinki; IRB – Komisja bioetyczna					

Tabela 15. Opis metodyki i wyników badania Guaraldi 2020 – tocilizumab

Guaraldi 2020					
Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study					
Metodologia	Populacja	Interwencja		Kontrola	Ograniczenia
<p>Retrospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe</p> <p>Czas trwania: 21.02.2020–24.03.2020 oraz 21.03.2020–30.04.2020</p> <p>Cel: ocena roli tocilizumabu w zmniejszaniu ryzyka związanego z zastosowaniem mechanicznej wentylacji i zgonu u pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc w przebiegu COVID-19, którzy otrzymali leczenie standardowe</p>	<p>N=544</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> ≥18 lat, COVID-19, potwierdzonym w teście PCR w pobranym wymazie z noso-gardzieli. Pacjenci z ciężkim zapaleniem płuc, definiowanym jako co najmniej 1 z poniższych: częstość oddechów 30 lub więcej na minutę, saturacja krwi obwodowej (SaO2) poniżej 93% w pomieszczeniu, stosunek ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej (PaO2) do frakcji wdychanego tlenu (FiO2) poniżej 300 mm Hg w pomieszczeniu i nacieków w płucach powyżej 50% w ciągu 24–48 godzin, zgodnie z chińskimi wytycznymi dotyczącymi postępowania w przypadku COVID-19 (wersja 6.0).</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b> Współistniejące infekcje inne niż COVID-19; stosunek PaO2 / FiO2 &gt; 300 mmHg; przewlekłe lub aktualne stosowanie glikokortykoidów; historia ciężkich reakcji alergicznych na przeciwciała monoklonalne; mniej niż 500 na µl neutrofilów lub mniej niż 50×10<sup>9</sup> płytek krwi; czynne zapalenie uchyłków jelita, nieswoiste zapalenie jelit lub inne objawy ze strony przewodu pokarmowego, które mogą predysponować pacjentów do perforacji jelit; ciężkie zaburzenia hematologiczne, czynności nerek lub wątroby.</p>	<p>Tocilizumab oraz terapia standardowa* (razem = 179): podskórnie (n = 91); dożylnie (n = 88)</p> <p>Oprócz standardowego leczenia, wybrana nielosowo grupa pacjentów otrzymywała również tocilizumab. Tocilizumab podawano dożylnie w dawce 8 mg/kg masy ciała (maksymalnie 800 mg) w dwóch wlewach w odstępie 12 godzin lub podskórnie w dawce 162 mg w dwóch równoczesnych dawkach, po jednej w każde udo (tj. łącznie 324 mg), gdy preparat dożylny był niedostępny.</p>		Standardowa terapia* (n=365)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie retrospektywne.</li> <li>• Krótki okres obserwacji, autorzy nie byli w stanie ocenić długoterminowego bezpieczeństwa zastosowania tocilizumabu.</li> </ul>
	Wiek, lata	64 (54–72)	69 (57–78)		
	Mężczyźni, n (%)	127 (71)	232 (64)		
	wartość wyjściowa PaO2/FiO2, mmHg	169 (106–246)	277 (191–345)		
	Wartość wyjściowa w skali SOFA	3 (2–4)	2 (0–3)		
	Czas trwania objawów, dni od ich wystąpienia	7 (4–10)	5 (2–9)		
	Choroby współistniejące u pacjentów w ośrodku w Modenie	<b>TCZ (i.v.) (n=84)</b>	<b>TCZ (s.c.) (n=48)</b>	<b>SoC (n=222)</b>	
	Wszystkie choroby współistniejące, n (%)	39 (46)	24 (50)	36 (16)	
	Cukrzyca, n (%)	11 (13)	6 (13)	7 (3)	
	Nadciśnienie, n (%)	37 (44)	22 (46)	30 (14)	
	Choroby sercowo-naczyniowe, n (%)	9 (11)	6 (13)	12 (5)	
	Przewlekła niewydolność nerek, n (%)	2 (2)	5 (10)	7 (3)	
	Wyniki				
<b>Punkt końcowy</b>	<b>Interwencja (n=179)</b>		<b>Parametr względny (95% CI) / p</b>		

	Czas obserwacji (dni)	Podskórnice (n=91)	Dożylnie (n=88)	Razem (n=179)	Kontrola (n=365)		Parametr bezwzględny
Follow-up, dni	-	12 (6–17)	13 (7–18)	12 (6–17)	8 (4–14)	p<0,0001	-
Wentylacja mechaniczna, n (%)	-	17 (19)	16 (1)	33 (18)	57 (16)	p=0,41	-
Zgony pacjentów wentylowanych mechanicznie, n (%)	-	2 (12)	3 (19%)	5 (15)	14 (25)	p=0,51	-
Zgon †	-	7 (8)	6 (7)	13 (7)	73 (20)	HR <sub>0</sub> =0,28 (0,15–0,50), p <sub>0</sub> =0,0007 HR <sub>1</sub> =0,36 (0,20–0,66), p <sub>1</sub> =0,0009 HR <sub>2</sub> =0,38 (0,17–0,83), p <sub>2</sub> =0,015	-
Dane w postaci mediany (IQR) lub n (%), chyba że wskazano inaczej. Wartości p odnoszą się do różnic pomiędzy terapią tocilizumabem a leczeniem standardowym i zostały obliczone przy użyciu testu $\chi^2$ lub testu Kruskala-Wallisa, stosownie do przypadku.							
Bezpieczeństwo: W okresie badania dokładnie monitorowano zdarzenia niepożądane. W grupie leczonej tocilizumabem u jednego pacjenta (<1%) wystąpił epizod odczynu w miejscu wstrzyknięcia, który ustępował samoistnie w ciągu kilku godzin. Jeden (<1%) epizod ciężkiej neutropenii wymagał podania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów. Wreszcie nie było dowodów na różnicę w tempie wzrostu aminotransferazy asparaginianowej między leczonymi grupami.							

\* Terapia standardowa obejmowała podawanie tlenu do wartości docelowej SaO<sub>2</sub> co najmniej 90%, hydroksychlorochiny (400 mg dwa razy pierwszego dnia, a następnie 200 mg dwa razy dziennie w dniach 2–5, ewentualnie dawka skorygowana o klirens kreatyniny oszacowany przez algorytm stosowany w przewlekłej chorobie nerek), azytromycyna (500 mg raz dziennie przez 5 dni) według uznania lekarza w przypadku podejrzenia bakteryjnego nadkażenia dróg oddechowych, lopinawir/rytonawir (400/100 mg dwa razy dziennie) lub darunawir/kobicystat (800/150 mg raz dziennie) przez 14 dni oraz heparyna drobnocząsteczkowa w ramach profilaktyki zakrzepicy żył głębokich w zależności od masy ciała i czynności nerek.

† 0 – analiza nieskorygowana, 1 – analiza skorygowana o wiek, płeć oraz ośrodek rekrutacyjny, 2 – analiza skorygowana o wiek, płeć, ośrodek rekrutacyjny, czas trwania objawów i ocenę późniejszej niewydolności narządów (SOFA)

PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> = stosunek ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej do frakcji wdychanego tlenu. SOFA = skala niewydolności narządów.

**Tabela 16. Opis metodyki i wyników badania Ip 2020 – tocilizumab**

Ip 2020							
Hydroxychloroquine and tocilizumab therapy in COVID-19 patients – An observational study							
Metodologia	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia			
<p>Retrospektywne, obserwacyjne, wielośrodkowe badanie kohortowe</p> <p>Czas trwania: 01.03.2020–05.05.2020</p> <p>Cel: Głównym celem była analiza wpływu hydroksychlorochiny na hospitalizowanych pacjentów. Drugim celem było zbadanie wpływu tocilizumabu na pacjentów leczonych na OIT.</p>	<p>Analiza terapii tocilizumabem: N = 547</p> <p>Dorośli pacjenci w wieku ≥18 lat z COVID-19.</p> <p>Pacjenci zostali uwzględnieni w badaniu na podstawie następujących kryteriów włączenia i wyłączenia: 1) Pozytywna diagnoza SARS-CoV-2 na podstawie reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją, 2) hospitalizowani w czasie trwania badania, 3) nie będący w ciąży, 4) nie brali udziału w RCT, 5) nie zmarli w pierwszym dniu hospitalizacji, 6) nie zostali wypisani do domu w ciągu 24 godzin</p>	<p>n=134</p> <p>Pacjenci, którzy otrzymywali tocilizumab na OIT</p> <p>Tocilizumab podawano w pojedynczej dawce (104 (78%)), przy czym większość otrzymywała 400 mg (96%), następnie 800 mg (1%), 8 mg/kg (1%), 4 mg/kg (1%); brakujące dawkowanie (1%).</p>	<p>n = 413</p> <p>Pacjenci na OIT, którzy nie otrzymali tocilizumabu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie retrospektywne</li> <li>• Mała wielkość próby ograniczyła eksploracyjną analizę zastosowania tocilizumabu.</li> </ul>			
	Mediana wieku, lata (IQR)	62 (53–70)	69 (58–77)				
	Mężczyźni, n (%)	99 (28)	257 (72)				
	Saturacja tlenem <94%, n (%)	80 (25)	237 (75)				
	Leczenie wspomagające, n (%)	Glikokortykosteroidy	89 (25)			263 (75)	
		Hydroksychlorochina	128 (26)			358 (74)	
		Azytromycyna	126 (30)			293 (70)	
		HCQ+AZM	123 (31)			268 (69)	
	Liczba chorób współistniejących, n (%)	0	19 (27)			51 (73)	
		1	50 (35)			94 (65)	
		2	23 (16)			118 (84)	
		≥3	42 (22)			150 (78)	
	Choroby współistniejące, n (%)	Cukrzyca	47 (23)			157 (77)	
		POCHP lub astma	20 (22)			69 (78)	
		Nadciśnienie	73 (21)			267 (79)	
Choroba wieńcowa		23 (23)	77 (77)				
Choroba naczyniowo-mózgowa:		4 (15)	22 (85)				
Nowotwór		12 (18)	56 (82)				
Niewydolność nerek		8 (15)	47 (85)				
Choroby reumatologiczne		3 (16)	16 (84)				
Wskaźnik masy ciała >30 kg/m <sup>2</sup>	51 (25)	152 (75)					
Wyniki							
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny HR (95% CI) / p	Parametr bezwzględny		
Śmiertelność n, %	30 dni	46	56	0,76 (0,57;1,00), p=0,053			

Tabela 17. Opis metodyki i wyników badania Somers 2020 – tocilizumab

Somers 2020					
Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19					
Metodologia	Populacja		Interwencja	Kontrola	Ograniczenia
Obserwacyjne badanie retrospektywne  Czas trwania badania: 9.03.2020–19.05.2020  Kraj: USA Cel: porównanie wyników pacjentów wentylowanych mechanicznie, którzy byli leczeni tocilizumabem i którzy go nie otrzymywali	N=154 Kryteria włączenia: Pacjenci z potwierdzony COVID-19 w teście RT-PCR SARS-CoV-2 RNA, stan ciężki; wymagający inwazyjnej wentylacji mechanicznej; ≥ 16 lat Kryteria wyłączenia: Intubacja nie związana z COVID-19; włączenie do badania klinicznego sarilumabu		Ni= 78 Tocilizumab 8 mg/kg (maximum 800 mg) x 1	Nk= 76 Standardowe leczenie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie obserwacyjne retrospektywne;</li> <li>• Niepełne dane dotyczące wyników laboratoryjnych;</li> <li>• W przypadku pacjentów przeniesionych z innych szpitali nie można w pełni opisać różnic w początkowym okresie leczenia;</li> <li>• Podawanie tocilizumabu opierało się na kryteriach szpitalnych, ale nie było w pełni ujednolicone.</li> </ul>
	Płeć żeńska, n (%)	52 (34)	25 (32)	27 (36)	
	Wiek, lata, średnia	58 ± 14,9	55 ± 14,9	60 ± 14,5	
	Nadciśnienie	102 (66)	50 (64)	52 (68)	
	Zastoinowa niewydolność serca	36 (23)	16 (21)	20 (26)	
	Przewlekła choroba płuc	29 (19)	8 (10)	21 (28)	
	Długotrwała tlenoterapia	4 (3)	1 (1)	3 (4)	
	Cukrzyca	25 (16)	10 (13)	15 (20)	
	Przewlekła choroba nerek	64 (42)	27 (35)	37 (49)	
	Przeszczem narządów	9 (6)	7 (9)	2 (3)	
Wyniki					
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI) / p	Parametr bezwzględny
Prawdopodobieństwo przeżycia po intubacji	50	-	-	<b>HR<sub>0</sub>=0,50 [0,27, 0,90], p<sub>0</sub>=0,02</b> HR <sub>1</sub> =0,54 [0,29, 1,00], p <sub>1</sub> = 0,05 <b>HR<sub>2</sub>=0,55 [0,33, 0,90], p<sub>2</sub>=0,02</b> <b>HR<sub>3</sub>=0,54 [0,35, 0,84], p<sub>3</sub>=0,01</b>	-
Pogorszenie stanu pacjenta o jeden stopień w 6-stopniowej skali ciężkości choroby*	28	-	-	OR <sub>0</sub> =0,58 [0,33, 1,02], p <sub>0</sub> =0,06 OR <sub>1</sub> =0,61 [0,34, 1,09], p <sub>1</sub> =0,1 <b>OR<sub>2</sub>=0,59 [0,36, 0,95], p<sub>2</sub>=0,03</b> <b>OR<sub>3</sub>=0,61 [0,40, 0,92], p<sub>3</sub>=0,02</b>	-
Śmiertelności, n (%)	14	<b>7 (9)</b>	<b>20 (26)</b>	<b>p=0,005</b>	
Śmiertelności, n (%)	21	<b>11 (14)</b>	<b>25 (33)</b>	<b>p=0,006</b>	-
Śmiertelności, n (%)	28	<b>14 (18)</b>	<b>27 (36)</b>	<b>p=0,01</b>	-
Pacjenci wypisani żywi przed końcem badania, n (%)	-	<b>44 (56)</b>	<b>30 (40)</b>	<b>p=0,04</b>	-
Długość pobytu w szpitalu (wśród pacjentów wypisanych), mediana	-	20,4 (13,8, 35,8)	22,9 (16,3, 28,5)	p=0,31	-
Czas trwania wentylacji mechanicznej**, mediana	-	13,8 (7,1, 27,5)	13,0 (8,1, 23,5)	p=0,94	-
Wystąpienie nadkażenia, n (%)	-	<b>42 (54)</b>	<b>20 (26)</b>	<b>p&lt;0,001</b>	-
0 - Nieskorygowane; Model A: korekcja demograficzna; Model B: korekcja demograficzna + IPTW ((inverse probability of treatment weights); Model C: korekcja demograficzna + IPTW-Mi (wielokrotne przypisanie); * (1) wypisany żywy, (2) hospitalizowany/nie wentylowany bez nadkażenia, (3) hospitalizowany/nie wentylowany z nadkażeniem, (4) hospitalizowany/ wentylowany mechanicznie bez nadkażenia, (5) hospitalizowany/ wentylowany mechanicznie z nadkażeniem, (6) zgon; ** ograniczone do osób żyjących, ekstubowanych w czasie trwania badania (n=94)					
<b>W kohorcie osób chorych na COVID-19 wentylowanych mechanicznie tocilizumab wiązał się z niższą śmiertelnością, pomimo częstszego występowania nadkażeń</b>					



Tabela 18. Opis metodyki i wyników badania Tomaszewicz 2020 – tocilizumab

Tomaszewicz 2020						
Tocilizumab for patients with severe COVID-19: a retrospective, multi-center study						
Metodyka	Populacja		Interwencja	Ograniczenia		
Retrospektywne badanie obserwacyjne (7 ośrodków badawczych w Polsce)	N = 28 Pacjenci z ciężkim COVID-19 wymagający tlenoterapii <b>Kryteria włączenia:</b> ≥18 lat; objawy (kaszel, duszność lub gorączka (> 38°C)); dodatni wynik testu RT-PCR w kierunku SARS-CoV-2 na podstawie wymazu z gardła lub obecność przeciwciał SARS-CoV-2 IgA/IgM; charakterystyczne dla COVID-19 zmiany w płucach w RTG lub TK klatki piersiowej; potrzeba ciągłej tlenoterapii; SpO <sub>2</sub> ≤ 94% w dowolnym momencie po przyjęciu; stężenie IL-6 w surowicy powyżej górnej granicy normy.		N <sub>1</sub> =28 TCZ i.v. w max pojedynczej dawce 800 mg; jeśli nie nastąpiła poprawa kliniczna, dawkę można było powtórzyć po co najmniej 8 h (24 pacjentów). Dawki wahały się od 3,8 mg / kg do 12 mg / kg (pierwsza dawka 6,4 ± 1,9 mg / kg; druga dawka 6,4 ± 2,1 mg / kg).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retrospektywny charakter badania;</li> <li>Mała, heterogeniczna populacja pacjentów (chorzy mieli różne choroby współistniejące, przyjmowali równocześnie inne terapie);</li> <li>Brak zaślepienia lekarzy oceniających</li> <li>Brak grupy kontrolnej ze względu na brak dopuszczonego standardu leczenia o potwierdzonej skuteczności w leczeniu COVID-19;</li> <li>Brak jednoznacznej informacji o stosowanym leczeniu skojarzonym;</li> <li>Brak obiektywnej skali oceny stanu klinicznego pacjentów (stan kliniczny oceniał subiektywnie lekarz prowadzący)</li> </ul>		
	Czas trwania badania: 15.03.2020 – 30.04.2020	Mężczyźni, n	19			
		Wiek, średnia, lata	60,7 ± 12,4			
		Dodatni wynik badania RT-PCR, n	27/28 *			
		Mediana czasu od wystąpienia objawów do diagnozy, dni	4 (2 – 7)			
		Mediana czasu od wystąpienia objawów do podania TOC, dni	10,5 ± 5,7			
		Mediana saturacji (%)	89 (88 - 93)			
		Konieczność wentylacji mechanicznej, n	5/28			
	Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa tocilizumabu u pacjentów z COVID-19 o ciężkim przebiegu	Choroby współwystępujące, n (%) **	Nadciśnienie	14 (50)		
			Cukrzyca	6 (21)		
Astma			2 (7)			
POChP			2 (7)			
Wyniki						
Punkt końcowy		Czas obserwacji	Interwencja	Parametr względny (95% CI) / p	Parametr bezwzględny	
Zmiana stanu klinicznego, n/N (%) <sup>1</sup>	Poprawa	24 h od podania	11/28 (39)	-	-	
		7 dni	23/28 (82)	-	-	
	Brak zmian	14 dni	25/28 (89)	-	-	
		Zgon	1/28 (4)	-	-	
		2/28 (7)	-	-		
Konieczność tlenoterapii <sup>2</sup>		7 dni	12/28 (43)	p<0,001	-	
SpO <sub>2</sub> (%) <sup>2</sup>		1. dzień	94 (92–97)	p≤0,001	-	
		10. dzień	97 (94–99)			
Konieczność wentylacji mechanicznej, n/N (%) <sup>2</sup>		bd	3/28 (11)	-	-	
Poprawa zmian w płucach, n/N (%)		min. 2 tygodnie (2 – 10 tygodni)	21/25 (84)	-	-	
<p>Stężenie CRP było podwyższone (≥5 mg / dl) u wszystkich pacjentów przed podaniem TCZ i uległo normalizacji (&lt;5 mg / dl) u 13 (46%) pacjentów po przyjęciu TCZ (p &lt; 0,001). Mediana stężeń prokalcytoniny i fibrynogenu zmniejszyła się istotnie po leczeniu tocilizumabem (p ≤ 0,001). Stężenie IL-6 znacznie wzrosło po leczeniu TCZ do dnia 3. (p &lt; 0,001), po czym zaczęło spadać. Stwierdzono, że pacjenci z wysokim (&gt; 100 pg / ml) wyjściowym stężeniem IL-6 częściej wykazywali opóźnioną poprawę lub jej brak w porównaniu z pacjentami z niskim poziomem IL-6 (25% vs. 19%; p &gt; 0,05). Limfopenię (&lt;1,5 × 10<sup>9</sup> / l) obserwowano u 24 (86%) pacjentów przed TCZ i u 15 (54%) pacjentów po podaniu TCZ (p = 0,041). Mediana liczby limfocytów i płytek krwi wzrosła znacząco po leczeniu TCZ (p ≤ 0,003).</p>						
<p>Aktywność aminotransferazy alaninowej nieznacznie wzrosła po leczeniu TCZ (p ≤ 0,022). Mediana odstępu QTc wzrosła z 426 ms (402–450) do 431 ms (412–449; p = 0,012) po zastosowaniu TCZ. U 1 pacjenta po leczeniu TCZ wystąpiło znaczne podwyższenie skurczowego ciśnienia krwi (220 mg Hg). Stwierdzono, że u pacjentów z ≥2 chorobami przewlekłymi istnieje mniejsze prawdopodobieństwo poprawy w ciągu 24 godzin od leczenia oraz większe ryzyko zgonu.</p>						
<p><b>Wnioski Autorów sugerują, że tocilizumab może wykazywać korzyści w kontrolowaniu objawów ciężkiego COVID-19 poprzez zmniejszenie odpowiedzi zapalnej, a także poprawie stanu klinicznego pacjentów.</b></p>						

## **Badania wtórne (Przegląd v.1.0., 19.06.2020)**

W ramach przeglądu systematycznego (v.1.0. 19.09.2020 r.) odnaleziono 2 badania wtórne, będące przeglądami systematycznymi z metaanalizą: Boregowda 2020 oraz Lan 2020.

W ramach wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono także raport monitorujący EUnetHTA (Project ID: RCR 03), oceniający efektywność i bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu w leczeniu COVID-19.

Do przeglądu Boregowda 2020 zakwalifikowano szesnaście badań (13 retrospektywnych oraz 3 prospektywne), których populacja liczyła łącznie 3641 pacjentów (64% mężczyzn). W grupie standardowej opieki było 2488 pacjentów (61,7%), a w grupie tocilizumabu 1153 pacjentów (68,7%) .

Współczynnik zgonów w grupie tocilizumabu wyniósł 22,4% (258/1153) i był niższy niż w grupie standardowej opieki: 26,21% (652/2488) (OR=0,57 [95% CI 0,360 ,92], p=0,02). Odnotowano wysoką heterogeniczność włączonych badań (80%).

Zaobserwowano również, że badania europejskie nie wykazały istotnej różnicy w śmiertelności między grupą TCZ i SoC (n=10; OR 0,52 [95% CI 0,23; 1,17], p=0,12). Jednak badania z USA wykazały niższą śmiertelność w grupie TCZ w porównaniu z SOC (n=6; OR=0,61 [95% CI 0,46; 0,79] p<0,01). Zdaniem autorów mogło to być związane z niedoborem łóżek na OIOM we Włoszech i gwałtownym wzrostem liczby przypadków COVID-19 (większość badań europejskich pochodziła z Włoch, wskazując tym samym, że dostępność zasobów może istotnie wpłynąć na wyniki).

W opinii autorów przeglądu, zastosowanie tocilizumabu może zmniejszyć ryzyko zgonu u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19. Wskazuje się na potrzebę wnioskowania nt. roli TCZ w leczeniu ciężkiego COVID-19 na podstawie wyników wysokiej jakości prospektywnych badań klinicznych, w tym RCT.

Zidentyfikowane ograniczenia przeglądu:

- większość włączonych badań to retrospektywne badania obserwacyjne, brak badań RCT;
- większość włączonych badań pochodziła z Włoch i Stanów Zjednoczonych - wyniki nie powinny być uogólniane;
- brak oceny heterogeniczności badań pierwotnych (różnice w przyjmowanym leczeniu przeciwwirusowym oraz raportowanych chorobach współistniejących), wysoka heterogeniczność statystyczna wyniku skumulowanego.

Do przeglądu Lan 2020 włączono 7 badań retrospektywnych (592 pacjentów: 240 w grupie badanej oraz 352 w grupie kontrolnej).

Śmiertelność raportowano we wszystkich badaniach i w przypadku pacjentów o ciężkim przebiegu COVID19 wynosiła 16,3% (39/240) w grupie tocilizumabu – była niższa niż w grupie kontrolnej (24,1%; 85/352), jednak wyniki nie były istotne statystycznie (RR=0,62 [95% CI 0,31; 1,22]; I<sup>2</sup>=68%). Ryzyko przyjęcia na OIT (raportowane 5 badaniach) wyniosło w grupie tocilizumabu 35,1%, a w grupie kontrolnej 15,8% (RR=1,51 [95% CI 0,33; 6,78] I<sup>2</sup>=86%). Stosowanie mechanicznej wentylacji (raportowane w 3 badaniach) w grupie badanej oraz kontrolnej wyniosło odpowiednio: 32,4% vs 28,6% (RR=0,82 [95% CI 0,14; 4,94] I<sup>2</sup>=91%).

Autorzy przeglądu Lan 2020 zwracają uwagę, iż nie ma rozstrzygających dowodów (dowody niskiej jakości) na to że tocilizumab przyniósłby dodatkowe korzyści w leczeniu pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19. Zdaniem autorów dalsze zalecanie stosowania tocilizumabu w przypadkach COVID-19 powinno zostać wstrzymane do czasu uzyskania wysokiej jakości dowodów z randomizowanych badań kontrolowanych.

Zidentyfikowano kilka ograniczeń przeglądu:

- włączono jedynie badania retrospektywne;
- niejednorodny stan kliniczny pacjentów w badaniach;

- oprócz dwóch badań, w których próbowano dopasować grupę badaną do grupy kontrolnej pod względem ciężkości choroby, w grupie tocilizumabu konsekwentnie występowały cięższe objawy w porównaniu z grupą kontrolną w większości badań objętych metaanalizą;
- w badaniach stosowano różne schematy leczenia, w tym dawkowanie i częstotliwość podawania tocilizumabu;
- liczba badań i pacjentów była niewielka, co może skutkować wystąpieniem błędu statystycznego typu II.

**Tabela 19. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do przeglądu AOTMIT oraz badań wtórnych włączonych do analizy**

Badanie	AOTMIT	Boregowda 2020 <sup>18</sup>	Lan 2020 <sup>19</sup>	EUnetHTA 2020 (v1.0) <sup>20</sup>	EUnetHTA 2021 (v7.0) <sup>21</sup>
Biran 2020	+	-	-	-	-
Campochiaro 2020	.*	+	-	-	-
Capra 2020	.*	+	+	-	-
Carvalho 2020	+	-	-	-	-
Colaneri 2020	.*	+	+	-	-
Di Niso 2020	-	-	-	-	+
Garcia 2020	.\$	+	-	-	-
Gordon 2021 (REMAP CAP)	-	-	-	-	+
Guaraldi 2020	+	+	-	-	-
Hermine 2020	-	-	-	-	+
Ip 2020	+	+	-	-	-
Kewan 2020	.*	+	-	-	-
Klopfenstein 2020	.*	+	+	-	-
Luo 2020	.\$	-	-	+	+
Martinez-Sanz 2020	.\$	+	-	-	-
Malekzadeh 2020	-	-	-	-	+
Mikulska 2020	.*	+	-	-	+
Quartuccio 2020	.*	+	+	-	-
Petrak 2020	-	-	-	-	+
Perrone 2020	-	-	-	-	+
Price 2020	-	-	-	-	+
Ramaswamy 2020	.\$	+	+	-	-
Rojas-Marte 2020	.*	+	-	-	-
Roumier 2020	.\$	+	+	-	-
Rosas 2020 (preprint)	+	-	-	-	+
Rosas 2021	-	-	-	-	-
Rossi 2020	.*	-	-	+	+
Salama 2020	-	-	-	-	+
Salvarani 2020	.\$	-	-	+	+
Sciascia 2020	-	-	-	-	+
Somers 2020	+	+	-	+	+
Stone 2020	-	-	-	-	+
Toniati 2020	.\$	-	-	+	+
Veiga 2021	-	-	-	-	+
Wadud 2020	.\$	+	+	-	-
Wang 2020	.**	-	-	-	+

Badanie	AOTMIT	Boregowda 2020 <sup>18</sup>	Lan 2020 <sup>19</sup>	EUnetHTA 2020 (v1.0) <sup>20</sup>	EUnetHTA 2021 (v7.0) <sup>21</sup>
Xu 2020	-†	-	-	+	+
Zhao 2020	-	-	-	-	+

\* Przyczyny wykluczenia badania z opracowania opisano w tabeli 17.

\*\* Wyniki badania opublikowane są w bazie pre-printów nieobjętej metodyką, data publikacji: 29.08.2020.

§ Badanie nie spełniające kryteriów włączenia do opracowania (wielkość populacji <100 pacjentów)

† Badanie nie spełniające kryteriów włączenia do opracowania (badanie jednoramienne)

# Badanie przerwane, nie opublikowano pełnych wyników

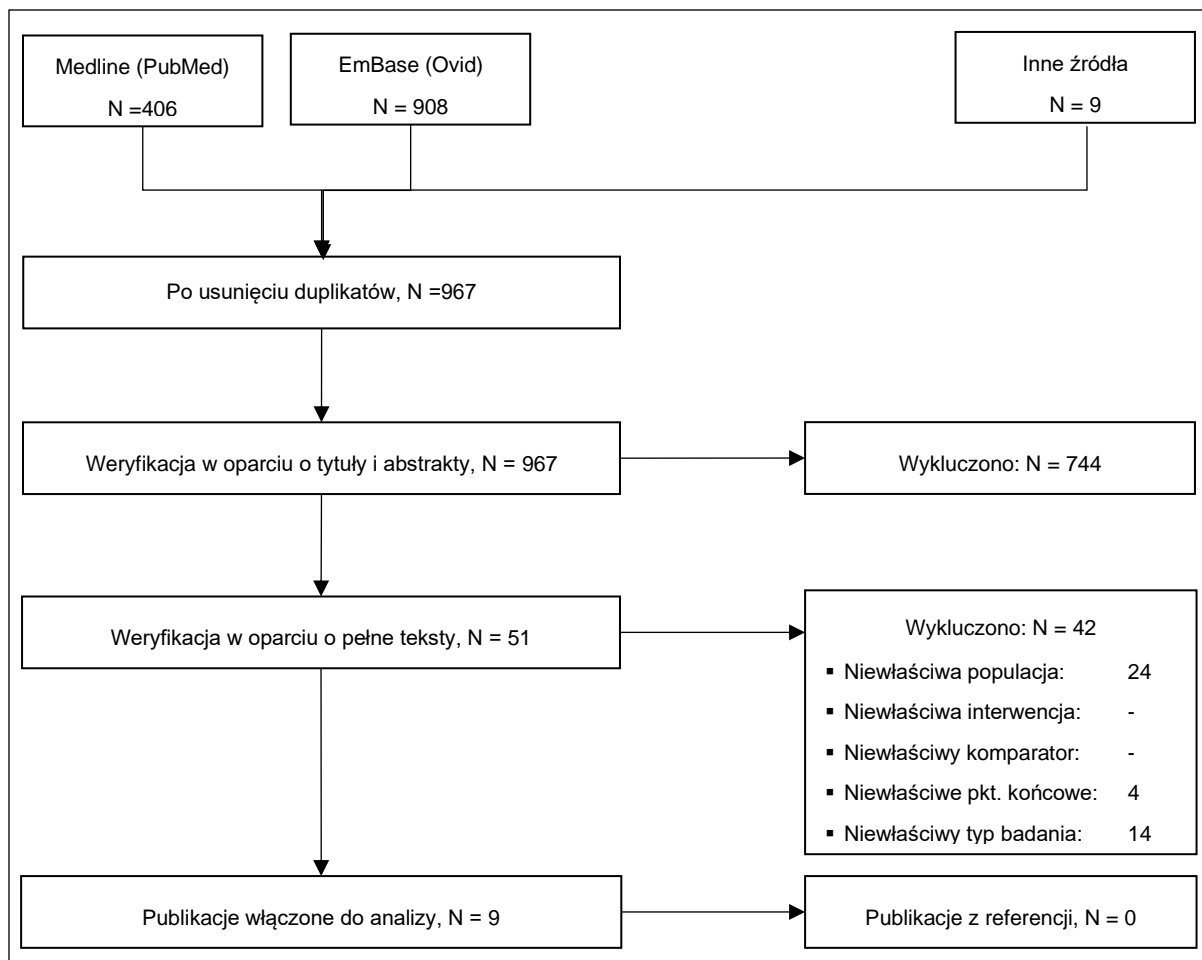
## Strategia wyszukiwania

Tabela 20. Medline via pubmed

Search number	Query	Results
3	((COVID 19[Title/Abstract]) OR (((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR (2019-nCoV[Title/Abstract])) OR (Wuhan coronavirus[Title/Abstract])) OR (SARS-CoV-2[Title/Abstract])) OR (2019 novel coronavirus[Title/Abstract])) OR (COVID-19 virus[Title/Abstract])) OR (coronavirus disease 2019 virus[Title/Abstract])) OR (COVID19 virus[Title/Abstract])) OR (Wuhan seafood market pneumonia virus[Title/Abstract]))) AND (((((((("tocilizumab" [Supplementary Concept]) OR (tocilizumab[Title/Abstract])) OR (RHPM-1[Title/Abstract])) OR (RG-1569[Title/Abstract])) OR (R-1569[Title/Abstract])) OR (MSB11456[Title/Abstract])) OR (MSB-11456[Title/Abstract])) OR (atlizumab[Title/Abstract])) OR (Actemra[Title/Abstract])) OR (roactemra[Title/Abstract]))	402
2	((((((("tocilizumab" [Supplementary Concept]) OR (tocilizumab[Title/Abstract])) OR (RHPM-1[Title/Abstract])) OR (RG-1569[Title/Abstract])) OR (R-1569[Title/Abstract])) OR (MSB11456[Title/Abstract])) OR (MSB-11456[Title/Abstract])) OR (atlizumab[Title/Abstract])) OR (Actemra[Title/Abstract])) OR (roactemra[Title/Abstract]))	3,589
1	((COVID 19[Title/Abstract]) OR (((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR (2019-nCoV[Title/Abstract])) OR (Wuhan coronavirus[Title/Abstract])) OR (SARS-CoV-2[Title/Abstract])) OR (2019 novel coronavirus[Title/Abstract])) OR (COVID-19 virus[Title/Abstract])) OR (coronavirus disease 2019 virus[Title/Abstract])) OR (COVID19 virus[Title/Abstract])) OR (Wuhan seafood market pneumonia virus[Title/Abstract]))	46,496

Tabela 21. Embase via ovid

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	44570
2. exp tocilizumab/	12433
3. (tocilizumab or RHPM-1 or RG-1569 or R-1569 or MSB11456 or MSB-11456 or atlizumab or actemra or roactemra).ab,kw,ti,tn.	8341
4. 2 or 3	13027
5. 1 and 4	908



Rycina 1. Diagram selekcji badań (Przegląd v. 1.0)

**Tabela 22. Badania wykluczone z opracowania na podstawie pełnego tekstu.**

Lp.	Publikacja	Powód wykluczenia
1.	<b>Abdelrahman 2020</b>	Przegląd systematyczny bez metaanalizy
2.	<b>Antwi-Amoabeng 2020</b>	Przegląd systematyczny bez metaanalizy
3.	<b>Berenguer 2020</b>	Nieprawidłowe punkty końcowe
4.	<b>Caillard 2020</b>	Nieprawidłowa populacja
5.	<b>Campochiaro 2020</b>	Populacja w grupie badanej <100
6.	<b>Canziana 2020</b>	Populacja w grupie badanej <100
7.	<b>Capraa 2020</b>	Populacja w grupie badanej <100
8.	<b>Chastain 2020</b>	Przegląd systematyczny bez metaanalizy
9.	<b>Colaneri 2020</b>	Populacja w grupie badanej <100
10.	<b>Cortegiani 2020</b>	Przegląd systematyczny bez metaanalizy
11.	<b>Eimer 2020</b>	Populacja w grupie badanej <100
12.	<b>Hill 2020</b>	Populacja w grupie badanej <100
13.	<b>Ikonomidis 2020</b>	Nieprawidłowe punkty końcowe
14.	<b>Husain 2020</b>	Przegląd systematyczny badań jednoramiennych
15.	<b>Kaye 2020</b>	Przegląd systematyczny bez metaanalizy
16.	<b>Kewan 2020</b>	Populacja w grupie badanej <100
17.	<b>Khiali 2020</b>	Przegląd systematyczny bez metaanalizy
18.	<b>Kimmig 2020</b>	Przegląd systematyczny bez metaanalizy
19.	<b>Klopfenstein 2020</b>	Populacja w grupie badanej <100
20.	<b>Langer-Gould 2020</b>	Populacja w grupie badanej <100
21.	<b>Mehta 2020</b>	Przegląd systematyczny bez metaanalizy
22.	<b>Mikulska 2020</b>	Nieprawidłowe punkty końcowe
23.	<b>Moralis 2020</b>	Populacja w grupie badanej <100
24.	<b>Okoh 2020</b>	Populacja w grupie badanej <100
25.	<b>Pettit 2020</b>	Populacja w grupie badanej <100
26.	<b>Perone 2020</b>	Nieprawidłowe punkty końcowe
27.	<b>Potere 2020</b>	Typ publikacji
28.	<b>Price 2020</b>	Typ badania - jednoramienne
29.	<b>Quartuccio 2020</b>	Populacja w grupie badanej <100
30.	<b>Rodriguez 2020</b>	Populacja w grupie badanej <100
31.	<b>Rojas-Marte 2020</b>	Populacja w grupie badanej <100
32.	<b>Roomi 2020</b>	Populacja w grupie badanej <100
33.	<b>Rossi 2020</b>	Populacja w grupie badanej <100
34.	<b>Rossotti 2020</b>	Populacja w grupie badanej <100
35.	<b>Scavone 2020</b>	Przegląd systematyczny bez metaanalizy
36.	<b>Schooling 2020</b>	Nieprawidłowe punkty końcowe
37.	<b>SOLIS-GARCÍA 2020</b>	Przegląd systematyczny bez metaanalizy
38.	<b>Strohbehn 2020</b>	Populacja w grupie badanej <100
39.	<b>Talaie 2020</b>	Nieprawidłowa populacja
40.	<b>Tsai 2020</b>	Populacja w grupie badanej <100
41.	<b>Valenzuela 2020</b>	Populacja w grupie badanej <100
42.	<b>Zhao 2020</b>	Typ publikacji

Tabela 23. Opis metodyki i wyników badania REMAP-CAP

The REMAP-CAP Investigators 2021					
Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 (NEJM, 25.02.2021)					
Methodology	Population	Intervention		Control	Limitations
<p>Randomized, open-label, international, phase 4 adaptive platform trial</p> <p>Duration of the study: 9/03/2020 – ongoing</p> <p>Randomization to the Immune Modulation Therapy domain – 19/04/2020 – 19/11/2020</p>	<p>N=2 046 (randomized in ≥1 domain in the severe disease state of REMAP-CAP); N=895 (randomized in the Immune Modulation Therapy domain – tocilizumab, sarilumab, anakinra, interferon beta-1a or control)</p> <p>Population: Critically ill patients with COVID-19</p> <p><u>Inclusion criteria:</u> Critically ill patients, aged &gt;18 years, with suspected or confirmed COVID-19, severe disease state, defined by receiving respiratory or cardiovascular organ failure support in an ICU<sup>1</sup>. Microbiological testing for SARS-CoV-2 of upper or lower respiratory tract secretions or both has occurred or is intended to occur. Patients had to be enrolled within 24 hours after starting organ support in the ICU.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <p><u>Platform exclusion criteria:</u> Death deemed to be imminent and inevitable during the next 24 hours AND one or more of the patient, substitute decision maker or attending physician are not committed to full active treatment; Patient is expected to be discharged from hospital today or tomorrow; &gt;14 days elapsed while admitted to hospital with symptoms of an acute illness due to suspected or proven pandemic infection; Previous participation in this REMAP within the last 90 days.</p> <p><u>Immune Modulation Therapy domain specific exclusion criteria:</u> &gt;24h since ICU admission; patient has already received any dose of ≥1 of any form of interferon, anakinra, tocilizumab, or sarilumab during this hospitalization or is on long-term therapy with any of these agents prior to this hospital admission; Known condition or treatment resulting in ongoing immune suppression including neutropenia prior to this hospitalization; Randomization in a trial evaluating an immune modulation agent for proven or suspected Covid-19 infection, where the trial requires ongoing administration of study drug.</p> <p><u>Intervention specific exclusion criteria:</u> Known hypersensitivity to an agent specified as an intervention; Intention to prescribe systemic corticosteroids for any reason; Known or suspected pregnancy; A baseline AIAT or ASPAT &gt;5 times the upper limit of normal; A baseline platelet count &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/L</p>	<p>Ni1=366 (353 included at baseline, 350 included in final analysis)</p> <p><u>Tocilizumab (TCZ):</u> at a dose of 8mg/kg of actual body weight (up to a maximum of 800mg), was administered as an intravenous infusion over one hour; this dose could be repeated 12-24 hours later at the discretion of the treating clinician</p>	<p>Ni2=48 (48 included at baseline, 45 included in final analysis)</p> <p><u>Sarilumab (SAR):</u> 400mg, was administered as an intravenous infusion once only</p>	<p>Nc=412 (402 included at baseline, 397 included in final analysis)</p> <p><u>Standard of care (SoC)</u></p> <p>Control patients include all patient randomized to control who were also eligible to be randomized to tocilizumab and/or sarilumab.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Some data are missing including 11 outcomes;</li> <li>– Some patients still remain in hospital and so long term outcomes may differ from the short-term outcomes presented in the publication;</li> <li>– Inclusion of patients with suspected COVID-19;</li> <li>– Because the trial has a Bayesian design, the results depend on a complex statistical model that may be unfamiliar to many clinicians</li> </ul>
	Mean age (SD) – yr	61.5 (12.5)	63.4 (13.4)	61.1 (12.8)	
	Male sex – n/N (%)	261/353 (73.9)	39/48 (81.3)	283/402 (70.4)	
	Confirmed SARS-CoV2 infection – n/N (%)	284/345 (82.3)	44/47 (93.6)	334/394 (84.8)	
Pre-existing conditions – n/N (%)	Diabetes mellitus	123/349 (35.2)	13/48 (27.1)	150/401 (37.4)	
	Kidney disease	30/312 (9.6)	4/45(8.9)	43/372 (11.6)	
	Respiratory disease	82/349 (23.5)	15/48 (31.3)	98/401 (24.4)	
	Immunosuppressive disease	8/348 (2.3)	0/48 (0.0)	14/401 (3.5)	
	Chronic immunosuppressive therapy	3/349 (0.9)	1/48 (2.1)	6/401 (1.5)	
	Severe cardiovascular disease	34/339 (10.0)	1/48 (2.1)	47/395 (11.9)	
	Liver cirrhosis/failure	2/339 (0.6)	0/48 (0.0)	1/395 (0.3)	
	From hospital admission – days	1.2 (0.8–2.8)	1.4 (0.9–2.8)	1.2 (0.8–2.8)	

The REMAP-CAP Investigators 2021

Median time to enrollment (IQR)	From ICU admission — hr	13.1 (6.6–19.0)	16.0 (11.4–20.8)	14.0 (6.8–19.5)
Acute respiratory support – n/N (%)	None/supplemental oxygen only	1/353 (0.3)	0/48 (0.0)	2/402 (0.5)
	High flow nasal cannula	101/353 (28.6)	17/48 (35.4)	110/402 (27.4)
	Non-invasive ventilation only	147/353 (41.6)	23/48 (47.9)	169/402 (42.0)
	Invasive mechanical ventilation	104/353 (29.5)	8/48 (16.7)	121/402 (30.1)
Corticosteroids, n (%)		50/353 (14.2)	0/48 (0.0)	52/402 (12.9)
Covid-19 Antiviral, n (%)		169/353 (47.9)	26/48 (54.2)	217/402 (54.0)
Covid-19 Immunoglobulin, n (%)		175/353 (49.6)	41/48 (85.4)	202/402 (50.3)
Therapeutic Anticoagulation, n (%)		119/353 (33.7)	31/48 (64.6)	146/402 (36.3)
Macrolide, n (%)		24/353 (6.8)	5/48 (10.4)	27/402 (6.7)
Antiplatelet, n (%)		7/353 (2.0)	3/48 (6.3)	4/402 (1.0)
Statins Therapy n (%)		13/353 (3.7)	8/48 (16.7)	13/402 (3.2)
Corticosteroids within 48 hours of randomization, n (%)		252/272 (92.7)	46/48 (95.8)	293/312 (93.9)
Remdesivir within 48 hours of randomization, n (%)		107/341 (31.4)	21/48 (43.8)	133/389 (34.2)
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> – median (IQR)		115 (89-162) (n=335)	126 (99-157)	118 (89-169) (n=354)
CRP, µg/mL		150 (85-221) (n=207)	136 (105-204) (n=37)	130 (71-208) (n=244)
D-dimer – Median (IQR) — ng/ml		832 (461–1763) (n=159)	828 (355–1435) (n=20)	1010 (500–2115) (n=172)

Results

Outcome		Follow-up period	Intervention		Control	Statistical significance of differences	
Event			TCZ	SAR		Relative parameter (95%CrI)	Absolute parameter, NNT (95%CI)
Organ support-free days, median (IQR)	Primary analysis <sup>2</sup>	21 days	10 (-1; 16)	11 (0; 16)	0 (-1; 15)	TCZ vs. control: adjOR*=1,64 (1,25; 2,14)	-
	Secondary analysis <sup>3</sup>		-	-		-	SAR vs. control: adjOR*=1,76 (1,17; 2,91)
Organ support-free days in survivors, median (IQR)		21 days	14 (7; 17)	15 (6.5; 17)	13 (4; 17)	-	-
In-hospital deaths, n/N (%)	Primary analysis <sup>2</sup>	nd	98/350 (28.0)	10/45 (22.2)	142/397 (35.8)	TCZ vs control: ^RR=0.78 (0.63; 0.97)	^13 (6.9; 90.2)
						SAR vs control: ^RR=0.62 (0.35; 1.10)	-
Primary in-hospital survival	Primary analysis <sup>2</sup>		-	-	-	TCZ vs. control: adjOR*=1,64 (1,14; 2,35)	-
						SAR vs. control:	-



The REMAP-CAP Investigators 2021

	Secondary analysis <sup>3</sup>					adjOR*=2.01 (1,18; 4,71)	
			-	-	-	<b>TCZ vs. control: adjOR*=1,65 (1,15; 2,34)</b>	-
						SAR vs. control: adjOR*=2,00 (1,17; 4,69)	-
90-day Survival (time to event)	90 days		-	-	-	<b>TCZ vs. control: adjHR*=1,59 (1,24; 2,05)</b>	-
						SAR vs. control: adjHR*=1,82 (1,22; 3,38)	-
Respiratory support-free days	nd		-	-	-	<b>TCZ vs. control: adjOR*=1,73 (1,31; 2,27)</b>	-
						SAR vs. control: adjOR*=1,94 (1,27; 3,32)	-
Cardiovascular support-free days			-	-	-	<b>TCZ vs. control: adjOR*=1,68 (1,25; 2,24)</b>	-
						SAR vs. control: adjOR*=1,85 (1,20; 3,30)	-
Time to ICU discharge			-	-	-	<b>TCZ vs. control: adjHR*=1,42 (1,18; 1,7)</b>	-
					SAR vs. control: adjHR*=1,64 (1,21; 2,45)	-	
Time to hospital discharge		-	-	-	<b>TCZ vs. control: adjHR*=1,41 (1,18; 1,7)</b>	-	
					SAR vs. control: adjHR*=1,60 (1,17; 2,40)	-	
WHO scale at day 14**	14 days		-	-	-	<b>TCZ vs. control: adjOR*=1,83 (1,40; 2,41)</b>	-

**The REMAP-CAP Investigators 2021**

					SAR vs. control: adjOR*=1,86 (1,22; 2,91)	-		
Progression to invasive mechanical ventilation, ECMO or death (restricted to those not intubated at baseline), n/N (%)	nd	100/242 (41.3)	13/37 (35.1)	144/273 (52.7)	<b>TCZ vs. control: adjOR*=1,69 (1,17; 2,42) ^RR=0.78 (0.65; 0.95)</b>	<b>^9 (5.0; 35.1)</b>		
					SAR vs. control: adjOR*=1,74 (1,01; 3,14) ^RR=0.67 (0.42; 1.05)	-		
Patients with >1 serious adverse event, n/N (%)	nd	9/353 (2.5)	0/48 (0.0)	11/402 (2.7)	TCZ vs. control adjOR*=1,10 (0,48; 2,58)	-		
					SAR vs. control: adjOR*=2,10 (0,51; 0,77)	-		
<b>Subgroup analysis according to CRP tercile subgroups</b>								
Secondary Analysis of Primary Outcome, model restricted to Immune Modulation Therapy Domain participants	CRP lowest tercile (<102 µg/mL)	nd	-	-	-	adjOR*=1.45 (0.85; 2.48)	-	
			CRP middle tercile (102-187 µg/mL)	-	-	-	adjOR*=1.49 (0.89; 2.49)	-
			CRP highest tercile (>187 µg/mL)	-	-	-	<b>adjOR*=1.92 (1.12; 3.34)</b>	-
Secondary Analysis of Hospital Survival, model restricted to Immune Modulation Therapy Domain participants	CRP lowest tercile (<102 µg/mL)	nd	-	-	-	adjOR*=1.49 (0.74; 3.08)	-	
			CRP middle tercile (102-187 µg/mL)	-	-	-	adjOR*=1.60 (0.77; 3.40)	-
			CRP highest tercile (>187 µg/mL)	-	-	-	adjOR*=1.51 (0.76; 3.12)	-

**Author's conclusion:** In critically ill patients with Covid-19 receiving organ support in intensive care, treatment with the IL-6 receptor antagonists, tocilizumab and sarilumab, improved outcome, including survival.

<sup>1</sup> Respiratory organ support is defined as invasive or non-invasive mechanical ventilation including via high flow nasal cannula if flow rate >30 L/min and FIO2 >0.4. If non-invasive ventilation would normally be provided but is being withheld, due to infection control concerns associated with aerosol generating procedures, then the patient still meets the severe state criteria. Cardiovascular organ support was defined as the intravenous infusion of any vasopressor or inotrope. Pandemic surge capacity means that provision of advanced organ support may need to occur in locations that do not usually provide ICU-level care. Therefore, an ICU is defined as an area within the hospital that is repurposed so as to be able to deliver one or more of the qualifying organ failure supports (non-invasive ventilation, invasive ventilation, and vasopressor therapy).

<sup>2</sup> used data from all participants enrolled in the trial who met COVID-19 severe state criteria and were randomized within at least one domain (n=1928)

<sup>3</sup> participants enrolled in the Immune Modulation domain and any domains that have ceased recruitment (Corticosteroid and Covid-19 Antiviral domains) (n=1293)

\* median, adjusting for age, sex, time period, site, region, domain and intervention eligibility and intervention assignment; \*\* The WHO scale ranges from 0 (no disease) to 8 (death); ^Risk ratio, Agency's own calculation  
ALAT - alanine aminotransferase ; ASPAT - alanine asparaginase; CrI – Credible interval; ICU – Intensive Care Unit; nd – no data

Tabela 24. Opis metodyki i wyników badania RECOVERY

RECOVERY Collaborative Group 2021					
Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial (MedRxiv, 11.02.2021)					
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations	
<p>Investigator-initiated, multicenter, randomised, controlled, open-label, platform trial</p> <p>Randomization 1:1</p> <p>Duration of the study: 23/04/2020 – 24/01/2021</p>	<p>N=4116</p> <p>Hospitalized patients with COVID-19 pneumonia</p> <p><u>Inclusion criteria:</u>  <u>Inclusion criteria to the RECOVERY trial:</u> clinically suspected or laboratory confirmed SARS-CoV-2 infection and no medical history that might, in the opinion of the attending clinician, put the patient at significant risk if they were to participate in the trial  <u>Inclusion criteria to the TCZ domain:</u> RECOVERY trial participants with clinical evidence of progressive COVID-19 (defined as oxygen saturation &lt;92% on room air or receiving oxygen therapy, and CRP ≥75 mg/L)  <u>Exclusion criteria:</u> Patients with known hypersensitivity to tocilizumab, evidence of active tuberculosis infection or clear evidence of active bacterial, fungal, viral, or other infection (besides COVID-19)</p>	<p>Ni=2022</p> <p>Tocilizumab as a single i.v. infusion over 60 minutes. The dose of tocilizumab was determined by body weight (800 mg if weight &gt;90kg; 600 mg if weight &gt;65 and ≤90 kg; 400 mg if weight &gt;40 and ≤65 kg; and 8mg/kg if weight ≤40 kg). A second dose could be given 12 to 24 hours later if, in the opinion of the attending clinician, the patient's condition had not improved.  + usual care</p>	<p>Nc=2094</p> <p>Usual care</p> <p>The follow-up form was completed for 1664 (79%) of 2094 patients.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Preliminary analysis - information on the primary outcome is available for 92% of patients. The follow-up form was completed for 1602 (79%) of 2022 randomised patients. Among patients with a completed follow-up form, 1333 (83%) allocated to tocilizumab received at least one dose of tocilizumab (or sarilumab). 461 (29%) patients in the 243 tocilizumab group and 10 (&lt;1%) in the usual care group received;</li> <li>– Following random assignment, 17% of patients in the tocilizumab group 324 did not receive this treatment. The reasons for this were not recorded; The size of the effects of tocilizumab reported in this paper are therefore an underestimate of the true effects of actually using the treatment;</li> <li>– For some patients, tocilizumab was unavailable at the hospital at the time of enrolment or was considered by the managing physician to be either definitely indicated or definitely contraindicated. In such cases, the patients were not eligible for the tocilizumab randomisation;</li> <li>– Unstratified randomization;</li> <li>– No blinding;</li> <li>– Pre-print</li> </ul>	
	Mean age (SD) – yr	63.3 (13.7)	63.9 (13.6)		
	≥18 to <70, no. (%)	1332 (66)	1354 (65)		
	≥70 to <80, no. (%)	477 (24)	480 (23)		
	≥80, no. (%)	213 (11)	260 (12)		
	Male sex, %	66	69		
	Latest C-reactive protein, mg/L	143 (107-203)	144 (106-205)		
	Ferritin, ng/mL	947 (497-1599)	944 (507-1533)		
	Creatinine, umol/L	77 (62-98)	77 (62-100)		
	Number of days since symptom onset	9 (7-13)	10 (7-14)		
	Number of days since hospitalisation	2 (1-5)	2 (1-5)		
	Oxygen saturation, %	94 (92-96)	94 (91-95)		
	Respiratory support at second randomization – no. (%)	No ventilator support	935 (46)		933 (45)
		Non-invasive ventilation	819 (41)		867 (41)
		Invasive mechanical ventilation	268 (13)		294 (14)
	Previous diseases – no. (%)	Diabetes	569 (28)		600 (29)
		Heart disease	435 (22)		497 (24)
Chronic lung disease		473 (23)	484 (23)		
Severe liver disease		14 (<1)	10 (<1)		
Severe kidney impairment		118 (6)	99 (5)		
Part A allocation – no. (%)	Usual care	839 (41)	869 (41)		
	Lopinavir/ritonavir	51 (3)	64 (3)		
	Dexamethasone	49 (2)	45 (2)		
	Hydroxychloroquine	37 (2)	38 (2)		

**RECOVERY Collaborative Group 2021**

		Azithromycin	197 (10)	177 (8)	
Use of systemic corticosteroids – no. (%)		Yes	1664 (82)	1721 (82)	
		No	357 (18)	367 (18)	
		Unknown	1 (<1)	6 (<1)	

**Results**

Outcome		Intervention	Control	Statistical significance of differences		
event	follow-up period			Relative parameter – rate ratio (95%CI)	Absolute parameter – NNT (95%CI)	
Mortality, n/N (%)	28 days	596/2022 (29)	694/2094 (33)	<b>0.86 (0.77-0.96)</b>	<b>^28 (16; 120)</b>	
Median time to being discharged alive, days	-	20	>28	-	-	
Discharged alive from hospital within 28 days, n/N (%)	28 days	1093/2022 (54)	990/2094 (47)	<b>1.22 (1.12-1.34)</b>	<b>^15 (10; 27)</b>	
Receipt of invasive mechanical ventilation or death*, n/N (%)		Overall	571/1754 (33)	687/1800 (38)	<b>0.85 (0.78-0.93)</b>	<b>^18 (11; 41)</b>
		Invasive mechanical ventilation	215/1754 (12)	273/1800 (15)	<b>0.81 (0.68-0.95)</b>	<b>^35 (19; 154)</b>
		Death	471/1754 (27)	552/1800 (31)	<b>0.88 (0.79-0.97)</b>	<b>^27 (14; 119)</b>
Successful cessation of invasive mechanical ventilation**, n/N (%)		91/268 (34)	94/294 (32)	1.07 (0.80-1.43)	-	
Use of haemodialysis or haemofiltration***, n/N (%)		103/2003 (5)	142/2075 (7)	<b>0.75 (0.59-0.96)</b>	<b>^59 (31; 406)</b>	
Receipt of ventilation#, n/N (%)		Non-invasive ventilation	222/935 (24)	223/933 (24)	0.99 (0.84-1.17)	-
	Invasive mechanical ventilation	45/935 (5)	63/933 (7)	0.71 (0.49-1.03)	-	

**Supgroup analysis**

Mortality, n/N (%)	Respiratory support at randomization	No ventilator support^^	28 days	175/935 (19)	202/933 (22)	0.84 (0.69–1.03)	-
		Non-invasive ventilation†		296/819 (36)	350/867 (40)	0.86 (0.74–1.01)	-
		Invasive mechanical ventilation‡		125/268 (47)	142/294 (48)	0.94 (0.73–1.19)	-
	Use of corticosteroids	Yes		457/1664 (27)	565/1721 (33)	<b>0.80 (0.70–0.90)</b>	<b>^19 (11,79; 43,25)</b>
		No		139/357 (39)	127/367 (35)	1.16 (0.91–1.48)	-
	Days since symptom onset	≤7		210/668 (31)	245/660 (37)	<b>0.81 (0.67–0.97)</b>	<b>^18 (9,28; 170,04)</b>
		>7		386/1354 (29)	449/1433 (31)	0.88 (0.77–1.01)	-

**Authors' conclusion:** In hospitalised COVID-19 patients with hypoxia and systemic inflammation, tocilizumab improved survival and other clinical outcomes. These benefits were seen regardless of the level of respiratory support and were additional to the benefits of systemic corticosteroids.

\* Analyses include only those on no ventilator support or non-invasive ventilation at second randomisation; \*\* Analyses restricted to those on invasive mechanical ventilation at second randomisation; \*\*\* Analyses exclude those on haemodialysis or haemofiltration at second randomisation; # Analyses include only those on no ventilator support at second randomisation; ^ Agency's own calculations

^^ Includes 9 patients not receiving any oxygen and 1859 patients receiving simple oxygen only. † Includes patients receiving high-flow nasal oxygen, continuous positive airway pressure ventilation, other non-invasive ventilation. ‡ Includes patients receiving invasive mechanical ventilation and extra-corporeal membranous oxygenation.

**Tabela 25. Opis metodyki i wyników badania Salama 2021 (EMPACTA)**

Salama 2021 (EMPACTA)					
Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia (NEJM, 7.01.2021)					
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations	
Randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial  Randomization 2:1 (The randomization was stratified according to country (the United States, Mexico, Kenya, South Africa, Peru, or Brazil) and age (≤60 or >60 years))  Data cutoff – 30/09/2020	N=389 patients Patients hospitalized with COVID-19 pneumonia who were not receiving mechanical ventilation <u>Inclusion criteria:</u> Patients 18 years of age or older (with no upper age limit), hospitalization with COVID-19 pneumonia that had been confirmed by a positive PCR test and radiographic imaging. Patients had a blood oxygen saturation below 94% while breathing ambient air. <u>Exclusion criteria:</u> Receiving continuous positive airway pressure, bilevel positive airway pressure, or mechanical ventilation. Patients were excluded if progression of the illness to death was imminent and inevitable within 24 hours, as determined by the treating physician, or if they had active tuberculosis or suspected active bacterial, fungal, or viral infection (other than SARS-CoV-2 infection or well controlled human immunodeficiency virus infection). Patients with coexisting conditions were not excluded unless the investigator determined that the condition would preclude safe participation in the trial	Ni=259 (assigned to receive TCZ) 249 (mITT analysis) 250 (safety analysis) One or two doses of tocilizumab (8 mg per kilogram of body weight intravenously, to a maximum of 800 mg per dose) + standard care	Nc=129 (assigned to receive placebo) 128 (mITT analysis) 127 (safety analysis) Placebo + standard of care	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Low percentage of white patients;</li> <li>– Approximately 10% of patients from both study arms didn't complete the trial;</li> <li>– Patients concomitantly administered other therapies, included in standard of care</li> <li>– Modified intention-to-treat analysis,</li> </ul>	
	Mean age (SD) – yr		56,0±14,3		55,6±14,9
	Male sex, %		60,2		57,0
	CRP, mg/mL		124.50 (2.5–2099.0)		143.40 (9.0–3776.0)
	Other therapies, %	Systemic corticosteroid	80,3		87,5
		Antiviral	78,8		78,9
		Dexamethasone	55,4		67,2
		Glucocorticoids	52,6		58,6
	Category on seven-category ordinal scale for clinical status#	2- hospitalized in a non-intensive care unit (ICU) hospital ward (or ready for a hospital ward) and not receiving supplemental oxygen	24 (9.6)		11 (8.6)
		3 - hospitalized in a non-ICU hospital ward (or ready for a hospital ward) and receiving supplemental oxygen	161 (64.7)		81 (63.3)
4 - hospitalized in an ICU or a non-ICU hospital ward and receiving noninvasive ventilation or high-flow oxygen		64 (25.7)	36 (28.1)		

**Salama 2021 (EMFACTA)**

**Results**

Outcome event		follow-up period	Intervention	Control	Statistical significance of differences	
					Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter
Mechanical ventilation (invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation) or death, % (95% CI)		28 days	12% (8,5; 16,5)	19,3% (13,3%; 27,4%)	<b>HR=0,56 (0,3; 0,97)</b>	-
Time to hospital discharge or readiness for discharge*, median (95% CI)	Overall		6 days (6; 7)	7,5 days (7,0; 9,0)	HR=1,16 (0,91; 1,48)	-
	When death was treated as a competing risk				HR=1,14 (0,92; 1,42)	-
Time to clinical failure**, median (95% CI)			NE	NE	<b>HR=0,55 (0,33; 0,93)</b>	-
Time to improvement in clinical status***, median (95% CI)	Overall		6 days (6; 7)	7 days (6,0; 9,0)	HR=1,15 (0,90; 1,48)	-
	When death was treated as a competing risk				HR=1,14 (0,92; 1,41)	-
Death, n/N (%)			26/249 (10,4)	11/128 (8,6)	^RR=1,21 (0,62; 2,38)	-
≥1 adverse event, n/N (%)		60 days	29/250 (11,6)	15/127 (11,8)	^RR=0,98 (0,55; 1,76)	-
Serious adverse events, n/N (%)			127/250 (50,8)	67/127 (52,8)	^RR=0,96 (0,78; 1,18)	-
			38/250 (15,2)	25/127 (19,7)	^RR=0,77 (0,49; 1,22)	-

**Authors' conclusion:** In hospitalized patients with Covid-19 pneumonia who were not receiving mechanical ventilation, tocilizumab reduced the likelihood of progression to the composite outcome of mechanical ventilation or death, but it did not improve survival. No new safety signals were identified.

#Categories on the seven-category ordinal scale range from 1 to 7, with higher categories indicating a worse condition. Category 1 indicates that the patient was discharged (or ready for discharge as evidenced by normal body temperature and respiratory rate, as well as stable oxygen saturation while breathing ambient air or ≤2 liters of supplemental oxygen); 2, hospitalized in a non-intensive care unit (ICU) hospital ward (or ready for a hospital ward) and not receiving supplemental oxygen; 3, hospitalized in a non-ICU hospital ward (or ready for a hospital ward) and receiving supplemental oxygen; 4, hospitalized in an ICU or a non-ICU hospital ward and receiving noninvasive ventilation or high-flow oxygen; 5, hospitalized in an ICU and receiving intubation and mechanical ventilation; 6, hospitalized in an ICU and receiving extracorporeal membrane oxygenation or mechanical ventilation and additional organ support; and 7, died.

\* as assessed with the use of a seven-category ordinal scale (with categories ranging from 1 to 7 and higher categories indicating a worse condition); \*\* the time to death, mechanical ventilation, admission to an intensive care unit [ICU] [or, in patients who were already in the ICU at trial enrollment, worsening by two categories from baseline on the seven-category ordinal scale], or withdrawal [whichever occurred first];

\*\*\* Improvement in clinical status was determined with the use of the seven-category ordinal scale; ^Risk ratio, Agency's own calculation

NE – not estimated

**Tabela 26. Opis metodyki i wyników badania Stone 2020 (BACC Bay)**

Stone 2020 (BACC Bay)					
Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 (NEJM, 21.10.2020)					
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations	
Randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial  Randomization 2:1 (stratification according to site)  Duration of the study: 20/04/2020 – 15/06/2020	N=243 patients Adults with confirmed SARS-CoV-2 infection <u>Inclusion criteria:</u> 19 to 85 years of age, SARS-CoV-2 infection confirmed by either nasopharyngeal swab PCR or serum IgM antibody assay. Patients had to have at least two of the following signs: fever (body temperature >38°C) within 72h before enrollment, pulmonary infiltrates, or a need for supplemental oxygen in order to maintain an oxygen saturation higher than 92%. At least one of the following laboratory criteria also had to be fulfilled: a C-reactive protein level higher than 50 mg per liter, a ferritin level higher than 500 ng per milliliter, a d-dimer level higher than 1000 ng/ml, or a lactate dehydrogenase level higher >250 U/l. <u>Exclusion criteria:</u> receiving supplemental oxygen at a rate that exceeded 10 l/min, recent history of treatment with biologic agents or small molecule immunosuppressive therapy, receiving other immunosuppressive therapy that the investigator believed placed them at higher risk for an infection, diverticulitis.	Ni=161 Single dose of either tocilizumab (8 mg per kilogram of body weight administered intravenously, not to exceed 800 mg) + standard care	Nc=82 Placebo + standard of care	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Despite randomization, imbalance in the percentage of older patients between the treatment groups was observed;</li> <li>– The primary event rate we observed was lower than anticipated;</li> <li>– Confirmation of SARS-CoV-2 infection via serum IgM antibody assay or PCR</li> </ul>	
	Standard of care: antiviral therapy, hydroxychloroquine, and glucocorticoids were permitted as concomitant treatment				
	Median age (IQR) – yr	61,6 (46,4; 69,7)	56,5 (44,7; 67,8)		
	Male sex – n/N (%)	96/161 (60)	45/82 (55)		
	Median serum interleukin-6 level, pg/ml (IQR)#	23,6 (14,0; 49,9)	25,4 (14,6; 40,3)		
	CRP –mg/mL	116.0 (67.1–190.6)	94.3 (58.4–142.0)		
	Ordinal scale score — no. (%)	2- in (or ready for) a non-ICU hospital ward and not receiving supplemental oxyge	23 (14)		15 (18)
		3- in (or ready for) a nonICU hospital ward and receiving supplemental oxygen	133 (83)		61 (74)
		4- in the ICU or a non-ICU hospital ward and receiving noninvasive ventilation or high-flow oxygen	5 (3)		5 (6)
		5- in the ICU, intubated, and receiving mechanical ventilation	0		1 (1)
Other therapies (%)	Remdesivir	33	29		
	Hydroxychloroquine	4	4		
	Glucocorticoids	11	6		

Stone 2020 (BACC Bay)

Results

Outcome		Intervention	Control	Statistical significance of differences	
event	follow-up period			Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter (95%CI)
Intubation (or death, for patients who died before intubation), n/N (%)	28 days	17/161 (9,9)	10/82 (12,5)	HR=0,83 (0,38; 1,81)	-
Clinical worsening*, n/N (%)		31/161 (19,3)	14/82 (17,4)	HR=1,11 (0,59; 2,10)	-
Discontinuation of supplemental oxygen among patients who had been receiving it at baseline, n/N (%)	29 days	114/161 (82,6)	56/82 (84,9)	HR=0,94 (0,67; 1,30)	-
Mechanical ventilation, n/N (%)	28 days	11/161 (6,8)	8/82 (10,0)	HR=0,65 (0,26; 1,62)	-
Death, n/N (%)		9/161 (5,6)	3/82 (3,8)	HR=1,52 (0,41; 5,61)	-
Clinical improvement on ordinal scale*, n/N (%)		147/161 (91,3)	72/82 (88,9)	HR=1,06 (0,8; 1,41)	-
Initial discharge, n/N (%)		147/161 (91,3)	72/82 (88,9)	HR=1,08 (0,81; 1,43)	-
Hypersensitivity reaction to infusion, n/N (%)		2/161 (1,2)	2/82 (2,4)	^RR=0,51 (0,07; 3,55)	-
Infection of grade ≥3, n/N (%)		13/161 (8,1)	14/82 (17,1)	<b>^RR=0,47 (0,23; 0,95)</b>	<b>^NNT=11 (5,77; 126)</b>

**Authors' conclusion:** Tocilizumab was not effective for preventing intubation or death in moderately ill hospitalized patients with Covid-19. Some benefit or harm cannot be ruled out, however, because the confidence intervals for efficacy comparisons were wide.

\* defined on the basis of an ordinal clinical improvement scale. Worsening was defined as an increase by at least 1 point among patients who had been receiving supplemental oxygen at baseline or at least 2 points among those who had not been receiving supplemental oxygen at baseline. Scores on the scale were defined as follows: 1, discharged or ready for discharge; 2, in (or ready for) a non-ICU hospital ward and not receiving supplemental oxygen; 3, in (or ready for) a nonICU hospital ward and receiving supplemental oxygen; 4, in the ICU or a non-ICU hospital ward and receiving noninvasive ventilation or high-flow oxygen; 5, in the ICU, intubated, and receiving mechanical ventilation; 6, in the ICU and receiving extracorporeal membrane oxygenation or mechanical ventilation and additional organ support; 7, death; # interleukin-6 levels were missing for 9 patients (6 and 3); ^ Risk ratio, Agency's own calculation



Tabela 27. Opis metodyki i wyników badania Veiga 2021 (TOCIBRAS)

Veiga 2021 (TOCIBRAS)					
Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial (BMJ, 11.01.2021)					
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations	
Randomized, multicentre (9 hospitals in Brazil), open-label trial  Duration of the study: 8/05/2020 – 17/07/2020 <sup>1</sup>	N=129 patients Patients with severe or critical coronavirus disease 2019 <u>Inclusion criteria:</u> aged 18 years or older with SARS-CoV-2 infection, confirmed by RT-PCR, and with symptoms for more than three days. Eligible patients had severe or critical COVID-19,15 with evidence of pulmonary infiltrates confirmed by chest computed tomography or radiography, and were receiving supplemental oxygen to maintain oxygen saturation greater than 93% or had been receiving mechanical ventilation for less than 24 hours before analysis. In addition, at least two of the following criteria had to be met: D dimer >2.74 nmol/L (>1000 ng/mL), C reactive protein >50 mg/L (>5 mg/dL), ferritin >300 µg/L, or lactate dehydrogenase greater than the upper limit of normal. <u>Exclusion criteria:</u> active uncontrolled infection, raised aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase levels greater than five times the upper limit of normal, and renal disease with an estimated glomerular filtration of <30 mL/min/1.72 m <sup>2</sup>	Ni=65 Tocilizumab (single intravenous infusion of 8 mg/kg) + standard care	Nc=64  Standard of care	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Relatively small sample size;</li> <li>– Premature end of a trial due to an excess number of deaths at 15 days in the tocilizumab group;</li> <li>– More patients in the tocilizumab group were using supplementary oxygen at enrolment (60% v 44%), whereas use of non-invasive ventilation or high flow oxygen through a nasal cannula was higher in the control group (23% v 41%);</li> <li>– An open label trial - although assessment of the primary outcome, a seven level ordinal scale at 15 days, is objective, the decision to perform tracheal intubation and its timing depends on the operator;</li> <li>– The distribution of the seven level ordinal scale at 15 days was not compatible with proportional odds assumptions, which required reclassification of the outcome as a binary variable. This finding led to a further reduction in the statistical power to detect a treatment effect on the primary outcome;</li> <li>– Lack of record the number of patients assessed for eligibility;</li> <li>– After randomisation authors collected information on concomitant treatment into broad classes: antivirals, corticosteroids, and antibiotics. These co-interventions were administered similarly for patients assigned to both treatment groups up to day 15. However, authors are unable to report on use of these drugs according to specific agents.</li> </ul>	
	Mean age (SD) – yr	56,0±14,3	55,6±14,9		
	Male sex (%)	60,2	57,0		
	Supplementary oxygen at baseline (%)	60	44		
	Non-invasive ventilation or high flow oxygen through a nasal cannula at baseline (%)	23	41		
	Mechanical ventilation (%)	17	16		
	Interleukin-6 level (pg/ml), mean±SD	192 ± 313 (n=44)	208 ± 586 (n=43)		
	CRP (mg/L), mean±SD	160 (104)	193 (283)		
	Previous drug use (%)	Corticosteroid (>5 mg prednisone for >30 days)	6		8
		Other immunosuppressants**	5		3
		Hydroxychloroquine	17		14
Azithromycin		35	48		
	Other***	65	59		

Veiga 2021 (TOCIBRAS)

Results

Outcome		Intervention	Control	Statistical significance of differences	
event	follow-up period			Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter (95%CI)
Clinical status evaluated with the use of a seven level ordinal scale at day 15*, n/N (%)	Level 1	32/65 (49)	26/64 (41)	^RR=1,02 (0,71; 1,48)	-
	Level 2	3/65 (5)	5/64 (8)	^RR=0,59 (0,14; 2,39)	-
	Level 3	6/65 (9)	6/64 (9)	^RR= 0,98 (0,33; 2,89)	-
	Level 4	6/65 (9)	10/64 (16)	^RR=1,47 (0,43; 4,98)	-
	Level 5	0/65 (0)	4/64 (6)	^RR=0,11 (0,01; 1,99)	-
	Level 6	7/65 (11)	11/64 (17)	^RR=0,63 (0,26; 1,51)	-
	Level 7	11/65 (17)	2/64 (3)	<b>^RR=5,42 (1,25; 23,47)</b>	<b>^NNH=8 (4,18;27,14)</b>
Clinical status evaluated with the use of a seven level ordinal scale at day 29*, n/N (%)	Level 1	34/65 (52)	32/64 (50)	^RR=1,04 (0,75; 1,47)	-
	Level 2	8/65 (12)	16/64 (25)	^RR=0,49 (0,22; 1,07)	-
	Level 3	4/65 (6)	2/64 (3)	^RR=1,97 (0,37; 10,37)	-
	Level 4	1/65 (1)	4/64 (6)	^RR=0,24 (0,03; 2,14)	-
	Level 5	0/65 (0)	0/64 (0)	^RR=0,98 (0,02; 48,9)	-
	Level 6	4/65 (6)	4/64 (6)	^RR=0,98 (0,26; 3,79)	-
	Level 7	14/65 (21)	6/64 (9)	^RR=2,29 (0,94; 5,61)	-
Receiving mechanical ventilation or death*, n/N (%)	15 days	16/65 (28)	13/64 (20)	OR=1,54 (0,66; 3,66)	-
Death, n/N (%)		11/65 (17)	2/64 (3)	<b>OR=6,42 (1,59; 43,2)</b> <b>^RR=5,42 (1,25; 23,47)</b>	<b>^NNH=8 (4,18;27,14)</b>
	28 days	14/65 (21)	6/64 (9)	OR=2,70 (0,97; 8,35)	-
SOFA score, mean (SD)	Day 8	4,1 (3,9)	3,4 (3,0)	mean ratio=1,2 (0,97; 8,35)	-
	Day 15	4,3 (3,6)	4,3 (3,6)	mean ratio=0,99 (0,65; 1,49)	-
Ventilator-free days, mean (SD)	29 days	19,4 (12,0)	20,5 (10,8)	rate ratio=1,12 (0,86; 1,99)	-
Time to supplemental oxygen independence, median (IQR)		6 (5; 12)	10 (8; 14)	HR=1,37 (0,92; 2,04)	-
Duration of hospital stay, days (mean, SD)		11,3 (8,0)	14,7 (8,2)	<b>rate ratio=0,70 (0,55; 0,87)</b>	-
Interleukin-6 level (pg/ml), mean ± SD	Day 5	761 ± 1362 (n=28)	38 ± 56 (n=30)	rate ratio=12,47 (6,28; 24,8)	-
	Day 8	1534 ± 1900 (n=14)	136 ± 326 (n=20)	rate ratio=20,27 (8,48; 48,5)	-
Secondary infections, n/N (%)	nd	10/65 (15)	10/64 (16)	OR=0,99 (0,37; 2,67)	-
Thromboembolic events, n/N (%)		3/65 (5)	4/64 (6)	OR=0,72 (0,14; 3,4)	-

**Authors' conclusion:** In patients with severe or critical covid-19, tocilizumab plus standard care was not superior to standard care alone in improving clinical outcomes at 15 days, and it might increase mortality.

### Veiga 2021 (TOCIBRAS)

<sup>1</sup> The trial was prematurely interrupted on 17 July 2020, after the first interim analysis, in accordance with the recommendation of the data monitoring committee, owing to an excess number of deaths at 15 days in the tocilizumab group

\* seven level ordinal scale was defined as: level 1—not admitted to hospital and with no limitation in activities, level 2—not admitted to hospital but with limitation in activities, level 3— admitted to hospital and not receiving supplemental oxygen, level 4—admitted to hospital and receiving supplemental oxygen, level 5—admitted to hospital and receiving non-invasive positive pressure ventilation or high flow oxygen through a nasal cannula, level 6—admitted to hospital and receiving mechanical ventilation, and level 7—death; \*\* Cyclosporin, mycophenolate mofetil, and tacrolimus; \*\*\* Antihypertensive (n=33), hypoglycaemic agents (n=22), statins (n=10), thyroid hormones (n=5), anticoagulants (n=4), antidepressants (n=4), anticonvulsants (n=1).

HR – hazard ratio; nd – no data; OR – odds ratio; ^Risk ratio, Agency's own calculation

**Tabela 28. Opis metodyki i wyników badania Hermine 2020 (CORIMUNO-TOC)**

Hermine 2020 (CORIMUNO-TOC)				
Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia. A Randomized Clinical Trial (JAMA Intern Med., 20.10.2020)				
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations
Randomized, open-label,  Randomization 1:1  Duration of the study: 31/03/2020 – ongoing	N=131 (130 included in the analysis) Adults with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia.  <u>Inclusion criteria:</u> CORIMUNO-19 cohort: confirmed SARS-CoV-2 infection (positive on rRT-PCR and/or typical chest computed tomographic [CT] scan) with moderate, severe, or critical pneumonia ( $O_2 >3$ L/min, WHO Clinical Progression Scale [WHO-CPS] score $\geq 5^{19}$ [10-point ordinal scale*]) CORIMUNO-TOCI-1: patients not requiring ICU at admission with moderate and severe pneumopathy according to the WHO Criteria of severity of COVID pneumopathy, i.e. requiring oxygen by mask or nasal prongs : 1) Moderate cases showing fever and respiratory symptoms with radiological findings of pneumonia and Requiring between 3L/min and 5L/min of oxygen to maintain an Oxygen saturation (SaO <sub>2</sub> ) of 97% or more, 2) Severe cases meeting any of the following criteria: Respiratory distress (30 breaths/ min or more); Oxygen saturation of 93% or less at rest in ambient air or Oxygen saturation of 97 % or less with O <sub>2</sub> > 5L/min; a ratio of the partial pressure of oxygen (Pao <sub>2</sub> ) to the fraction of inspired oxygen (Fio <sub>2</sub> ) (Pao <sub>2</sub> :Fio <sub>2</sub> ) at or below 300 mmHg. <u>Exclusion criteria:</u> known hypersensitivity to tocilizumab (TCZ), pregnancy, current documented bacterial infection, patients with any of following laboratory results out of the ranges detailed below at screening: absolute neutrophil count (ANC) $1.0 \times 10^9/L$ or less or platelets (PLT) less 50 G/L.	Ni1=64 (63 included in the analysis)  tocilizumab + usual care (TCZ + UC)  TCZ: intravenously (IV) at 8 mg/kg on day 1. Additional fixed dose of TCZ, 400 mg IV, on day 3. was recommended if oxygen requirement was not decreased by more than 50% (decision was left to the treating physician)  Usual care: antibiotic agents, antiviral agents, corticosteroids, vasopressor support, anticoagulants (provided at the discretion of the clinicians)	Nc=67 (67 included in the analysis)  usual care** (UC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- The trial was not blinded.</li> <li>- Lack of blinding may lead to performance bias and patients assigned to the UC group received corticosteroids—and especially DXM—twice as often as those in the TCZ group.</li> <li>- Usual care could differ among centers and over time.</li> <li>- The sample size was small, credibility intervals were wide, and the treatment effect may be overestimated.</li> <li>- Trial targeted a narrow segment of the COVID-19 patient population (WHO-CPS score of 5 exactly and requiring at least 3 L/min oxygen), and these results are not generalizable to other populations.</li> <li>- A data safety monitoring board (DSMB) was set up at the beginning of the study and resigned on April 30, 2020, because of differences between the investigators and sponsors and the DSMB with regard to the management of the protocol and the communication of the results.</li> </ul>
	Mean age (IQR) – yr	64.0 (57.1–74.3)	63.3 (57.1–72.3)	
	Female sex – n/N (%)	19/63 (30)	23/67 (34)	
	Coexisting conditions – n/N (%)	Chronic cardiac disease	20/61 (33)	20/67 (30.0)
		Diabetes	20/61 (33)	23/67 (34)
		Chronic kidney disease (stage 1 to 3) or dialysis	5/61 (8)	13/67 (19)
		Asthma	5/61 (8)	3/67 (5)
		Chronic pulmonary disease (not asthma)	3/61 (5)	3/67 (5)
	Treatment during the trial – n/N (%)	Active malignant neoplasm	4/61 (7)	5/67 (8)
		Antiviral drugs	7/63 (11)	16/67 (24)
		Glucocorticoids	21/63 (33)	41/67 (61)
		Preventive or therapeutic anticoagulants	59/63 (94)	61/67 (91)
		Additional immunomodulators	1/63 (2)	4/67 (6)

Hermine 2020 (CORIMUNO-TOC)

Results

Outcome		Follow-up period	Intervention	Control	Statistical significance of differences		
					Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter (95%CI)	
WHO-CPS > 5 – n/N (%)	Overall	Day 4	12/63 (19)	19/67 (28)	^OR: 0.57 (0.24; 1.32)	^ARD: 9.0% (-23.3; +5.5)	
	Patients with rRT-PCR-confirmed COVID-19		12/56 (21)	17/61 (28)			^^RR: 0.77 (0.40; 1.46)
WHO-CPS scores – N / median (IQR)		Day 4	63 / 5 (5–5)	67 / 5 (5–6)	^OR: 0.60 (0.27; 1.28)	-	
		Day 7	55 / 5 (5–5)	64 / 5 (5–6)	^OR: 0.86 (0.43; 1.71)	-	
		Day 14	59 / 2 (2–5)	65 / 4 (2–7)	^OR: 0.76 (0.40; 1.42)	-	
		Longitudinal analysis	63 / -	67 / -	^OR: 0.44 (0.14; 1.36)	-	
At least 1 event (NIV, HFO, MV, death) – n/N (%)	Overall	Day 14	15/63 (24)	24/67 (36)	*HR: 0.58 (0.30; 1.11)	-	
	Patients with rRT-PCR-confirmed COVID-19		15/56 (27)	22/61 (36)	*HR: 0.66 (0.33; 1.27)	-	
	Patients receiving antivirals		Yes	1/6 (17)	3/12 (25)	*HR: 0.69 (0.10; 4.70)	-
			No	14/57 (25)	21/55 (38)	*HR: 0.56 (0.32; 0.98) ^^RR: 0.64 (0.37; 1.13)	-
	Patients receiving corticosteroids		Yes	1/10 (10)	6/12 (50)	*HR: 0.13 (0.02; 0.78) ^^RR: 0.20 (0.03; 1.40)	-
			No	14/53 (26)	18/55 (33)	*HR: 0.74 (0.41; 1.33)	-
MV or death – n/N (%)				11/63 (17)	18/67 (27)	*HR: 0.58 (0.26; 1.23)	-
NIV/HFO – n/N (%)				8/63 (13)	13/67 (19)	^^RR: 0.65 (0.29; 1.47)	-
Invasive ventilation / death – n/N (%)				3/63 (5) / 1/63 (2)	8/67 (12) / 4/67 (6)	^^RR: 0.40 (0.11; 1.44) / 0.27 (0.03; 2.32)	-
Death – n/N (%)				2/63 (3)	0/67 (0)	^^RR: 5.31 (0.26; 108.55)	-
Do-Not-Resuscitate order / death – n/N (%)				2/63 (3) / 2/63 (3)	3/67 (4) / 3/67 (4)	^^RR: 0.71 (0.12; 4.11)	-
Oxygen supply independency – n/N (%)			Day 14	44/63 (70)	44/67 (66)	^^RR: 1.06 (0.84; 1.35)	-
		Day 28	55/63 (89)	50/67 (75)	*HR: 1.41 (0.98; 2.01)	-	
Admission to the ICU (among patients who were not in ICU at randomization) – n/N (%)		-	11/60 (18)	22/64 (36)	^^RR: 0.53 (0.28; 1.00)	**RD: 18% (0.4; 31)	
Discharge – n/N (%)		Day 14	40/63 (63)	37/67 (75)	^^RR: 1.15 (0.86; 1.53)	-	
		Day 28	52/63 (83)	49/67 (73)	*HR: 1.52 (1.02; 2.27)	-	
Overall survival – n/N (%)		Day 14	7/63 (11)	6/67 (9)	*HR: 1.19 (0.40; 3.55)	-	
		Day 28	7/63 (11)	8/67 (12)	*HR: 0.92 (0.33; 2.53)	-	
		Overall	7/63 (11)	11/67 (16)	^^RR: 0.68 (0.28; 1.64)	-	
AE	Patients with at least 1 AE – n/N (%) / number of events		28/63 (44) / 66	36/67 (54) / 86	-	-	
	Patients with multiple AEs – n/N (%)		16/63 (25)	19/67 (28)			
SAE	Patients with at least 1 SAE – n/N (%)		20/63 (32)	29/67 (43)			
	Patients with multiple SAEs – n/N (%)		5/63 (8)	10/67 (15)			
	Overall		26	57			

**Hermine 2020 (CORIMUNO-TOC)**

Number of events – n						
	Atrial fibrillation		0	1		
	Anemia		1	4		
	Hyperlipasemia		0	1		
	Cholestasis		0	2		
	Hepatic cytolysis		4	4		
	Multiple organ failure (death)		0	1 (1)		
	Pulmonary embolism (death)		0	3 (1)		
	Fever		2	0		
	Hyperkaliemia		0	1		
	Hypoglycemia		0	1		
	Hypertension		1	0		
	Acute renal failure		1	2		
	Arterial ischemia		0	2		
	Lymphopenia		1	0		
	Neutropenia		4	0		
	Pneumothorax		0	1		
	ARDS (death)		9 (7)	19 (9)***		
	Bacterial sepsis		2	11		
	Fungal sepsis		0	2		
	Viral sepsis		0	1		
	Tetraparesis		0	1		
	Cough		1	0		

**Author’s conclusion:** In this randomized clinical trial of patients with COVID-19 and pneumonia requiring oxygen support but not admitted to the intensive care unit, TCZ did not reduce WHO-CPS scores lower than 5 at day 4 but might have reduced the risk of NIV, MV, or death by day 14. No difference on day 28 mortality was found. Further studies are necessary for confirming these preliminary results.

\* WHO ordinal scale consisted of the following categories: 0, Uninfected; 1, Asymptomatic; viral RNA detected ; 2, Symptomatic; Independent ; 3, not hospitalized with resumption of normal activities; 2, not hospitalized, but unable to resume normal activities; 3, Symptomatic; Assistance needed; 4, hospitalized, not requiring oxygen; 5, hospitalized, requiring oxygen by mask or nasal prongs; 6, hospitalized, requiring nasal high-flow oxygen therapy, noninvasive mechanical ventilation, or both; 7, hospitalized, requiring Intubation and Mechanical ventilation, pO2/FIO2  $\geq$  150 OR SpO2/FIO2  $\geq$  200; 8, hospitalized, requiring Mechanical ventilation, (pO2/FIO2 < 150 OR SpO2/FIO2 < 200) OR vasopressors (norepinephrine less than 0.3 microg/kg/min); 9, Mechanical ventilation, pO2/FIO2 < 150 AND vasopressors (norepinephrine more than 0.3 microg/kg/min), OR Dialysis OR ECMO hospitalized, requiring; 10, Dead.

\*\*Because of the emergency nature of the trial and feasibility issues, no placebo of TCZ was prepared.

\*\*\* For 1 patient, the cause of death was reported as both ARDS and hemorrhagic shock.

^Odds Ratio; ^Absolute Risk Difference; ^^Risk Ratio, Agency’s own calculations, \*Hazard Ratio, \*\*Risk Difference,

AE - adverse event; ARDS - acute respiratory distress syndrome; event, HFO - high-flow oxygen, NIV - noninvasive ventilation, MV - mechanical ventilation, SAE, serious adverse.

Tabela 29. Opis metodyki i wyników badania Salvarani 2020

Salvarani 2020 (RCT–TCZ–COVID–19)				
Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia A Randomized Clinical Trial (NCT04346355; JAMA 20.10.2020)				
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations
Randomized, open-label, phase 2, multicenter  Randomization 1:1  Duration of the study: 31/03/2020 – 11/06/2020	N= 126 Hospitalized patients with COVID-19 pneumonia.  <u>Inclusion criteria:</u> ≥18 years, an instrumental diagnosis of COVID-19 pneumonia confirmed by a positive reverse-transcriptase polymerase chain reaction assay for SARS-CoV-2 in a respiratory tract specimen, presence of acute respiratory failure with a partial pressure of arterial oxygen to fraction of inspired oxygen (PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> ) ratio between 200 and 300 mm/Hg, an inflammatory phenotype defined by a temperature greater than 38 °C during the last 2 days, and/or serum C-reactive protein (CRP) levels of 10 mg/dL or greater and /or CRP level increased to at least twice the admission measurement. Patients at enrolment were allowed to receive oxygen therapy with Venturi mask or high-flow nasal cannula with recorded and preset FIO <sub>2</sub> , but not invasive or non-invasive mechanical ventilation. <u>Exclusion criteria:</u> ICU admission, known hypersensitivity to tocilizumab, and any condition preventing future admission to ICU, such as advanced age with multiple comorbidities, as well as the patient's expressed will to avoid future intubation.	Ni=60  tocilizumab 8 mg/kg up to a maximum of 800 mg), followed by a second dose after 12 hours	Nc=66 (63 included in the efficacy analysis)  supportive care following the treatment protocols of each center	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Lack of ITT analysis;</li> <li>– No blinding;</li> <li>– Slight differences in baseline characteristic of patients;</li> <li>– The trial was prematurely interrupted after an interim analysis for futility;</li> <li>– Treatment protocols of each center may varied;</li> <li>– Some patients in control arm received tocilizumab after clinical worsening.</li> </ul>
	Median age (IQR) – yr	61.5 (51.5-73.5)	60.0 (54.0-69.0)	
	Female sex – %	33.3	43.9	
	Days from symptom onset to randomization, median (IQR)	7.0 (4.0-11.0)	8.0 (6.0-11.0)	
	Days from hospital admission to randomization, median (IQR)	2 (1-3)	2 (1-4.2)	
	Comorbidities – n(%)	Diabetes mellitus	10 (16.7)	9 (13.6)
		Obesity (BMI ≥ 30)	16 (28.1)	22 (36.1)
		Hypertension	27 (45.0)	29 (43.9)
		COPD	2 (3.3)	2 (3.0)
	Concomitant treatments – n(%)	Hydroxychloroquine	53 (88.3)	62 (93.9)
		Heparin and LMWH	41 (68.3)	40 (60.6)
		Antiretrovirals	21 (35.0)	31 (47.0)
		Azithromycin	10 (16.7)	16 (24.2)
	IL-6, median (IQR), pg/mL	50.4 (28.3-93.2)	34.3 (19.0-59.3)	
	CRP – mg/dL, median	10.5 (5.0-16.6)	6.5 (3.2-11.8)	
	PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> median (IQR), mm Hg	262.5 (241-286.5)	268.2 (244-290)	

Salvarani 2020 (RCT–TCZ–COVID–19)

Results

Outcome		follow-up period	Intervention	Control	Statistical significance of differences	
					Relative parameter, RR (95%CI)	Absolute parameter (95%CI)
event						
Clinical worsening ( <i>primary endpoint</i> ) – n/N (%)	Overall	14 days	17/60 (28.3)	17/63 (27.0)	1.05 (0.59-1.86)	-
	Baseline IL-6 <30 pg/ml		1/14 (7.1)	1/24 (4.2)	1.9 (0.1-26.4)	-
	Baseline IL-6 30-79 pg/ml		5/19 (26.3)	6/19 (31.6)	0.9 (0.3-2.5)	-
	Baseline IL-6 ≥80 pg/ml		7/14 (50.0)	5/9 (55.0)	0.8 (0.4-1.9)	-
Overall events – n/N (%)	Admissions to ICU	14 days	6/60 (10.0)	5/63 (7.9)	1.26 (0.41-3.91)	-
	Deaths		1/60 (1.7)	1/63 (1.6)	1.05 (0.07-16.4)	-
	Discharges		34/60 (56.7)	36/63 (57.1)	0.99 (0.73-1.35)	-
Overall events – n/N (%)	Admissions to ICU	30 days	6/60 (10.0)	5/63 (7.9)	1.26 (0.41-3.91)	-
	Deaths		2/60 (3.3)	1/63 (1.6)	2.10 (0.20-22.6)	-
	Discharges		54/60 (90.0)	58/63 (92.1)	0.98 (0.87-1.09)	-
Any adverse events – n/N (%)			14/60 (23.3)	7/60 (11.1)	-	-
Serious adverse events – n/N (%)			1/60 (1.7)	2/63 (3.3)	-	-

**Author's conclusion:** In this randomized clinical trial of hospitalized adult patients with COVID-19 pneumonia and PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio between 200 and 300 mm Hg who received tocilizumab, no benefit on disease progression was observed compared with standard care. Further blinded, placebo-controlled randomized clinical trials are needed to confirm the results and to evaluate possible applications of tocilizumab in different stages of the disease.

LMWH – low-molecular-weight heparin; ICU – Intensive care unit; RR – rate ratio



Tabela 30. Opis metodyki i wyników badania Zhao 2020

Zhao 2020							
Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: A multicenter trial in a small sample size (NCT04310228; Biomedicine & Pharmacotherapy 30.09.2020)							
Methodology	Population	Intervention 1	Intervention 2	Control	Limitations		
Randomized, open-label, phase 2, multicenter  Randomization 3:1:1  Duration of the study: 02/02/2020 – 15/03/2020	N= 26  <u>Inclusion criteria:</u> Laboratory-confirmed cases according to Chinese guidelines of COVID-19; more than 18 years old; Increased interleukin-6; Sign the informed consent. <u>Exclusion criteria:</u> Allergic to favipiravir or tocilizumab; Pregnant or lactating woman; ALT or AST > 5 times of upper limit of normal; Patients with active hepatitis, tuberculosis, and definite bacterial or fungal infections; Other conditions judged by the investigators.	Ni1=14  tocilizumab + favipiravir TCZ (first dose was 4– 8 mg/kg recommended 400 mg) and added to 100 mL 0.9 % normal saline, i.v.time should be more than 1h); FAV (1600 mg, twice a day on the 1st day, and 600 mg, twice a day from the 2nd day to the 7th day, orally)*	Ni2=5  tocilizumab (first dose was 4– 8 mg/kg recommended 400 mg) and added to 100 mL 0.9 % normal saline, i.v. time should be more than 1h)	Nc=7  favipiravir (1600 mg, twice a day on the first day, and 600 mg, twice a day from the 2nd day to the 7th day, orally)*	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Small sample size;</li> <li>– No blinding;</li> <li>– Lack of data on events for primary endpoint;</li> <li>– Slight differences in baseline characteristic of patients.</li> </ul>		
	Median age (IQR) – yr	75 (34–81)	71 (48–77)	70 (45–89)			
	Female sex – n/N (%)	8/14 (57.1)	2/5 (40)	2/7 (28.6)			
	Comorbidities – n (%)	Diabetes mellitus	1 (7.1)	1 (20)			1 (14.3)
		Coronary artery disease	2 (14.3)	3 (60)			4 (57.1)
	Clinical classification – n (%)	mild type	0	0			0
		common type	8 (57.1)	2 (40)			2 (28.6)
		severe type	5 (35.7)	3 (60)			5 (71.4)
		critical type	1 (7.1)	0			0
IL-6, median (IQR), pg/mL	10.2 (7.4–71.9)	27.5 (9.0–78.7)	19.8 (9–222.5)				
Results							
Outcome		TCZ+FAV	TCZ	FAV	Statistical significance of differences		
event	follow-up period				Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter	
Cumulative lung lesion remission rate ( <i>primary endpoint</i> ) – n/N (%)	14 days	ND	ND	ND	TCZ+FAV vs FAV: HR=2.66 (1.08; 6.53)	-	
					TCZ+FAV vs TCZ: HR=1.28 (0.39; 4.23)	-	
					TCZ vs FAV: HR=3.16 (0.62; 16.10)	-	
The mortality or the incidence of invasive mechanical ventilation – n/N (%)	ND	0/14	0/5	2/7 (28.5)	TCZ+FAV vs FAV: ^RR=0.11 (0.01; 1.96)	-	
Adverse events – n/N (%)		9/14	1/5	1/7	-	-	
Serious adverse events – n/N (%)		0	0	0	-	-	
<b>Author's conclusion:</b> Tocilizumab combined with or without favipiravir can effectively improve the pulmonary inflammation of COVID-19 patients and inhibit the deterioration of the disease.							

ND – no data; TCZ – tocilizumab

\*After 7 days of treatment with favipiravir, the researchers decide whether to continue to take favipiravir according to the specific conditions of the subjects.; ^Risk ratio, Agency's own calculations

**Tabela 31. Opis metodyki i wyników badania Flisiak 2021 (SARSTer)**

Flisiak 2021 (SARSTer)							
Administration of tocilizumab to patients with high concentrations of IL-6 in the course of COVID-19 is associated with a better prognosis (MedRxiv, 1.02.2021)							
Methodology	Population		Intervention	Control	Limitations		
<p>SARSTer national database; real-world experience study, retrospective analysis; ongoing project; 30 Polish centers</p> <p>Patients treated between 1 March and 31 October 2020 in</p>	<p>N=825 moderate to severe COVID-19</p> <p><u>Inclusion criteria:</u> adult patients with moderate to severe course of the disease</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> patients aged below 18 years, those with oxygen saturation &gt;95%, or acute respiratory distress syndrome (ARDS) at baseline</p>		<p>N=170</p> <p>tocilizumab (TCZ) administered intravenously at 8 mg/kg (maximum dose: 800 mg) in a single dose (1hour infusion);</p> <p>If no improvement was observed, the second dose was considered after 8 to 12 hours (administered in 42% patients) according to the national recommendations</p>	<p>N=655</p> <p>no TCZ as well as any other monoclonal antibody directed against cytokine receptors</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Differences in baseline characteristics between groups;</li> <li>- The number of participants was small;</li> <li>- Some patients in both arms received additional medication, which could affect the outcome of the disease;</li> <li>- Pre-print</li> </ul>		
	Age (years), mean (SD)		63.2 (13.8)	63.0 (15.4)			
	>70 years (%)		53 (31.2)	214 (32.7)			
	Male, %		110 (64.7)	378 (57.7)			
	Body mass index, mean (SD)		29.7 (4.8)	28.5 (5.0)			
	Disease severity at the baseline, n (%)	oxygen saturation 91-95%		58 (34.1)	408 (62.3)		
		oxygen saturation ≤90%		112 (65.9)	247 (37.7)		
	Score on ordinal scale*, n (%)	4		11 (6.5)	152 (23.2)		
		5		147 (86.5)	468 (71.5)		
		6		12 (7.1)	35 (5.3)		
	Coexisting conditions, n (%)		131 (77.1)	507 (77.4)			
	Other medication-related to COVID-19, n (%)	Remdesivir		67 (39.4)	217 (33.1)		
Dexamethason		83 (48.8)	189 (28.9)				
Covalescent plasma		29 (17.1)	74 (11.3)				
Low molecular weight heparin		170 (100.0)	543 (82.9)				
Results							
Outcome			Intervention	Control	Statistical variability of differences		
event	follow-up period (days)				Relative parameter, OR (95% CI) / p	Absolute parameter (95% CI)	
Death, n/N (%)	nd	19/170 (11.2)	70/655 (10.7)	1.05 (0.61-1.80)	-		
Mechanical ventillation, n/N (%)	nd	11/170 (6.5)	39/655 (6.0)	1.09 (0.55-2.18)	-		
Clinical improvement** after 14 days, n/N (%)	14	70/170 (41.2)	351/655 (53.6)	<b>0.61 (0.43-0.85)</b>			
Clinical improvement** after 21 days, n/N (%)	21	112/170 (65.9)	492/655 (75.1)	<b>0.64 (0.44-0.92)</b>			
Clinical improvement** after 28 days, n/N (%)	28	134/170 (78.8)	531/655 (81.1)	0.87 (0.57-1.32)	-		
SUBPOPULATION ANALYSIS							
Age>70 years	Death, n/N (%)	nd	11/53 (20.8)	49/215 (22.8)	0.89 (0.42-1.85)	-	
	Mechanical ventillation, n/N (%)	nd	5/53 (9.4)	20/215 (9.3)	1.02 (0.36-2.84)	-	

Flisiak 2021 (SARSTer)

Administration of tocilizumab to patients with high concentrations of IL-6 in the course of COVID-19 is associated with a better prognosis (MedRxiv, 1.02.2021)

	Clinical improvement** after 14 days, n/N (%)	14	16/53 (30.2)	77/215 (35.8)	0.83 (0.43-1.59)	-
	Clinical improvement** after 21 days, n/N (%)	21	28/53 (52.8)	124/215 (57.7)	0.82 (0.45-1.50)	-
	Clinical improvement** after 28 days, n/N (%)	28	35/53 (66.0)	141/215 (65.6)	1.02 (0.54-1.92)	-
The need for oxygen high flow (score 6 in ordinal scale) at baseline	Death, n/N (%)	nd	4/14 (28.6)	12/35 (34.3)	0.77 (0.20-2.97)	-
	Mechanical ventilation, n/N (%)	nd	4/14 (28.6)	8/35 (22.9)	1.35 (0.33-5.50)	-
	Clinical improvement** after 14 days, n/N (%)	14	6/14 (42.9)	9/35 (25.7)	2.17 (0.59-7.97)	-
	Clinical improvement** after 21 days, n/N (%)	21	9/14 (64.3)	15/35 (42.9)	2.40 (0.67-8.65)	-
	Clinical improvement** after 28 days, n/N (%)	28	9/14 (64.3)	17/35 (48.6)	1.91 (0.53-6.85)	-
Clinical worsening during 7 days of hospitalization in patients with regular oxygen supplementation at baseline (5 points in original scale)	Death, n/N (%)	nd	18/41 (43.9)	37/55 (67.3)	<b>0.38 (0.16-0.88)</b>	-
	Mechanical ventilation, n/N (%)	nd	20/41 (48.8)	23/55 (41.8)	1.32 (0.59-3.00)	-
	Clinical improvement** after 14 days, n/N (%)	14	0/41	2/55 (3.6)	-	-
	Clinical improvement** after 21 days, n/N (%)	21	1/41 (2.4)	8/55 (14.5)	0.15 (0.01-1.23)	-
	Clinical improvement** after 28 days, n/N (%)	28	14/41 (34.1)	12/55 (21.8)	1.85 (0.75-4.61)	-
SpO2≤90% at the baseline	Death, n/N (%)	nd	23/125 (17.6)	52/247 (21.1)	0.84 (0.49-1.46)	-
	Mechanical ventilation, n/N (%)	nd	23/125 (17.6)	30/247 (11.7)	1.63 (0.90-2.95)	-
	Clinical improvement** after 14 days, n/N (%)	14	41/125 (32.8)	106/247 (42.5)	0.65 (0.41-1.10)	-
	Clinical improvement** after 21 days, n/N (%)	21	66/125 (52.8)	156/247 (62.8)	0.65 (0.42-1.01)	-
	Clinical improvement** after 28 days, n/N (%)	28	83/125 (66.4)	173/247 (69.6)	0.84 (0.53-1.34)	-
IL-6>100 pg/ml at baseline	Death, n/N (%)	nd	6/56 (10.7)	13/42 (31.0)	<b>0.27 (0.10-0.78)</b>	-
	Mechanical ventilation, n/N (%)	nd	7/56 (12.5)	7/42 (16.7)	0.71 (0.23-2.20)	-
	Clinical improvement** after 14 days, n/N (%)	14	22/56 (39.3)	14/42 (33.3)	1.29 (0.56-2.99)	-
	Clinical improvement** after 21 days, n/N (%)	21	35/56 (62.5)	19/42 (45.2)	2.02 (0.89-4.55)	-
	Clinical improvement** after 28 days, n/N (%)	28	41/56 (73.2)	23/42 (54.8)	2.26 (0.97-5.27)	-
CRP>200 mg/l at the baseline	Death, n/N (%)	nd	6/39 (15.4)	13/61 (21.3)	0.74 (0.25-2.17)	-
	Mechanical ventilation, n/N (%)	nd	6/39 (15.4)	10/61 (16.4)	0.92 (0.31-2.79)	-
	Clinical improvement** after 14 days, n/N (%)	14	12/39 (30.8)	17/61 (27.9)	1.15 (0.48-2.78)	-
	Clinical improvement** after 21 days, n/N (%)	21	20/39 (51.3)	35/61 (57.4)	0.78 (0.35-1.75)	-
	Clinical improvement** after 28 days, n/N (%)	28	27/39 (69.2)	39/61 (63.9)	1.27 (0.54-2.99)	-
Neutrophils >7500 /μl at the baseline	Death, n/N (%)	nd	7/39 (17.9)	23/90 (25.6)	0.63 (0.25-1.64)	-
	Mechanical ventilation, n/N (%)	nd	2/39 (5.1)	8/90 (8.9)	0.55 (0.11-2.73)	-
	Clinical improvement** after 14 days, n/N (%)	14	15/39 (38.5)	33/90 (36.7)	1.08 (0.50-2.34)	-
	Clinical improvement** after 21 days, n/N (%)	21	23/39 (59.0)	51/90 (56.7)	1.10 (0.51-2.35)	-
	Clinical improvement** after 28 days, n/N (%)	28	28/39 (71.8)	59/90 (65.6)	1.34 (0.59-3.04)	-
Lymphocytes >1200 /μl at the baseline	Death, n/N (%)	nd	1/47 (2.1)	20/239 (8.4)	0.24 (0.03-1.82)	-
	Mechanical ventilation, n/N (%)	nd	0/47	8/239 (3.3)	-	-
	Clinical improvement** after 14 days, n/N (%)	14	28/47 (59.6)	142/239 (59.4)	1.01 (0.53-1.90)	-
	Clinical improvement** after 21 days, n/N (%)	21	36/47 (76.6)	192/239 (80.3)	0.80 (0.38-1.69)	-

**Flisiak 2021 (SARSTer)**

**Administration of tocilizumab to patients with high concentrations of IL-6 in the course of COVID-19 is associated with a better prognosis (MedRxiv, 1.02.2021)**

	Clinical improvement** after 28 days, n/N (%)	28	43/47 (91.5)	201/239 (84.1)	2.03 (0.69-6.00)	-
D-dimers >1000 µg/l at the baseline	Death, n/N (%)	nd	12/75 (16.0)	45/221 (20.4)	0.74 (0.37-1.50)	-
	Mechanical ventilation, n/N (%)	nd	7/75 (9.3)	21/221 (9.5)	0.98 (0.40-2.41)	-
	Clinical improvement** after 14 days, n/N (%)	14	25/75 (33.3)	101/221 (45.7)	0.59 (0.34-1.03)	-
	Clinical improvement** after 21 days, n/N (%)	21	43/75 (57.3)	143/221 (64.7)	0.73 (0.43-1.25)	-
	Clinical improvement** after 28 days, n/N (%)	28	54/75 (72.0)	158/221 (71.5)	1.02 (0.57-1.84)	-
Procalcitonin >0.1 ng/ml at the baseline	Death, n/N (%)	nd	18/92 (19.6)	44/193 (22.8)	0.82 (0.44-1.52)	-
	Mechanical ventilation, n/N (%)	nd	10/92 (10.9)	25/193 (13.0)	0.82 (0.37-1.79)	-
	Clinical improvement** after 14 days, n/N (%)	14	34/92 (37.0)	74/193 (38.3)	0.94 (0.56-1.57)	-
	Clinical improvement** after 21 days, n/N (%)	21	53/92 (57.6)	117/193 (60.6)	0.88 (0.53-1.46)	-
	Clinical improvement** after 28 days, n/N (%)	28	68/92 (73.9)	128/193 (66.3)	1.44 (0.83-2.50)	-
<b>COMBINATIONS OF POSSIBLE OUTCOMES PREDICTORS</b>						
Baseline IL6>100 pg/ml and requiring normal or high-flow oxygen supplementation (5 or 6 scores in ordinal scale)	Death, n/N (%)	nd	8/53 (15.1)	13/34 (38.2)	<b>0.18 (0.06-0.52)</b>	-
	Mechanical ventilation, n/N (%)	nd	8/53 (15.1)	7/34 (20.6)	0.68 (0.22-2.10)	-
	Clinical improvement** after 14 days, n/N (%)	14	20/53 (37.7)	10/34 (29.4)	1.45 (0.58-3.66)	-
	Clinical improvement** after 21 days, n/N (%)	21	33/53 (62.3)	13/34 (38.2)	<b>2.66 (1.10-6.47)</b>	-
	Clinical improvement** after 28 days, n/N (%)	28	38/53 (71.7)	16/34 (47.1)	<b>2.85 (1.16-7.01)</b>	-
Baseline IL6>100 pg/ml and SpO2<90%	Death, n/N (%)	nd	4/37 (10.8)	12/24 (50.0)	<b>0.07 (0.02-0.27)</b>	-
	Mechanical ventilation, n/N (%)	nd	2/37 (5.4)	7/24 (29.2)	<b>0.14 (0.03-0.74)</b>	-
	Clinical improvement** after 14 days, n/N (%)	14	12/37 (32.4)	3/24 (12.5)	3.36 (0.83-13.52)	-
	Clinical improvement** after 21 days, n/N (%)	21	24/37 (64.9)	6/24 (25.0)	<b>5.53 (1.76-17.40)</b>	-
	Clinical improvement** after 28 days, n/N (%)	28	28/37 (75.7)	9/24 (37.5)	<b>5.18 (1.70-17.84)</b>	-
Baseline IL6>100 pg/ml and CRP>200 mg/l	Death, n/N (%)	nd	5/32 (15.6)	7/26 (26.9)	0.50 (0.14-1.82)	-
	Mechanical ventilation, n/N (%)	nd	1/32 (3.1)	4/26 (15.4)	0.18 (0.02-1.70)	-
	Clinical improvement** after 14 days, n/N (%)	14	11/32 (34.4)	8/26 (30.8)	1.18 (0.39-3.57)	-
	Clinical improvement** after 21 days, n/N (%)	21	18/32 (56.3)	15/26 (57.7)	0.94 (0.33-2.68)	-
	Clinical improvement** after 28 days, n/N (%)	28	24/32 (75.0)	18/26 (69.2)	1.33 (0.42-4.23)	-
Baseline IL6>100 pg/ml and CRP>200 mg/l and SpO2<90%	Death, n/N (%)	nd	4/21 (19.0)	5/13 (38.5)	0.37 (0.08-1.80)	-
	Mechanical ventilation, n/N (%)	nd	1/21 (4.8)	3/13 (23.1)	0.17 (0.01-1.81)	-
	Clinical improvement** after 14 days, n/N (%)	14	6/21 (28.6)	3/13 (23.1)	1.33 (0.27-6.61)	-
	Clinical improvement** after 21 days, n/N (%)	21	11/21 (52.4)	5/13 (38.5)	1.76 (0.43-7.19)	-
	Clinical improvement** after 28 days, n/N (%)	28	15/21 (71.4)	8/13 (61.5)	1.56 (0.36-6.76)	-

**Authors' conclusions:** Tocilizumab administered for COVID-19 in patients with a baseline concentration of IL-6>100 pg/ml is associated with reduced mortality and faster clinical improvement, particularly if there is a need for oxygen supplementation due to SpO2≤90%.

\* Ordinal scale: 1. unhospitalized, no activity restrictions; 2.unhospitalized, no activity restrictions and/or requiring oxygen supplementation at home; 3.hospitalized, does not require oxygen supplementation and does not require medical care; 4.hospitalized, requiring no oxygen supplementation, but requiring medical care; 5.hospitalized, requiring normal oxygen supplementation; 6. hospitalized, on non-invasive ventilation with high-flow oxygen equipment; 7. hospitalized, for invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO); 8. Death;

\*\* Clinical improvement was defined as at least a 2-point decrease from baseline to 14, 21, and 28 days of hospitalization in the \* Ordinal scale

nd – no data

## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> Rosas, I. O., Brău, N., Waters, M., Go, R., Hunter, B. D., Bhagani, S. et al. (2020). Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. *NEJM*, February 25, 2021 DOI: 10.1056/NEJMoa2028700
- <sup>2</sup> Brian, N., Ip, A., Ahn, J., Go, R. C., Wang, S., Mathura, S. et al. (2020). Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *Lancet Rheumatol* 2020
- <sup>3</sup> Carvalho, V., Turon, R., Gonçalves, B., Ceotto, V. F., Kurtz, P., Cássia Righy, C. (2020) Effects of Tocilizumab in Critically Ill Patients With COVID-19: A Quasi-Experimental Study.
- <sup>4</sup> Guaraldi, G., Meschiari, M., Cozzi-Lepri, A., Milic, J., Tonelli, R et al. (2020). Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020, 2: e474–84
- <sup>5</sup> Ip, A., Berry, D. A., Hansen, E., Goy A. H., Pecora, A. L., Sinclair, B. A., et al. (2020). Hydroxychloroquine and tocilizumab therapy in COVID-19 patients - An observational study. *PLOS ONE* 15(8): e0237693.
- <sup>6</sup> Somers E et al. (2020). Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa954/5870306>
- <sup>7</sup> Tomaszewicz 2020 et al. (2020). Tocilizumab for patients with severe COVID-19: a retrospective, multi-center study. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7441800/>
- <sup>8</sup> The REMAP-CAP Investigators (2020). Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report. medrxiv, posted 09.01.2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.07.21249390v2>
- <sup>9</sup> RECOVERY Collaborative Group (2021). Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. Medrxiv, posted 11.02.2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1.full.pdf>
- <sup>10</sup> Salama C. et al. (2021). Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *J Engl J Med* 2021; 384:20-30. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2030340>
- <sup>11</sup> Stone JH et al. (2020). Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:2333-2344. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2028836>
- <sup>12</sup> Veiga V et al. (2021). 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.
- <sup>13</sup> Hermine O et al. (2021). 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.* 2021 Jan 1;181(1):32-40. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820. PMID: 33080017; PMCID: PMC7577198.
- <sup>14</sup> Salvarani C. et al. (2021). 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.* 2021 Jan 1;181(1):24-31. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615. PMID: 33080005; PMCID: PMC7577199.
- <sup>15</sup> Zhao H, Zhu Q, Zhang C et al. (2020). Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: A multicenter trial in a small sample size. *Biomed Pharmacother*; DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110825
- <sup>16</sup> Flisiak R. et al. (2021). Administration of tocilizumab to patients with high concentrations of IL-6 in the course of COVID-19 is associated with a better prognosis. Medrxiv, published 01.02.2021
- <sup>17</sup> <http://www.pteilchz.org.pl/informacje/sarster/>
- <sup>18</sup> Boregowda, U., Perisetti, A., Nanjappa, A., Gajendran, M., Sridharan, G. K., & Goyal, H. (2020). Addition of Tocilizumab to the standard of care reduces mortality in severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. medRxiv.
- <sup>19</sup> Lan, S. H., Lai, C. C., Huang, H. T., Chang, S. P., Lu, L. C., & Hsueh, P. R. (2020). Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *International journal of antimicrobial agents*, 106103.
- <sup>20</sup> EUnetHTA. (2020). Tocilizumab for the treatment of covid-19. Project ID: RCR 03. Monitoring Report
- <sup>21</sup> EUnetHTA. (2021). Tocilizumab for the treatment of covid-19. Project ID: RCR 03. Monitoring Report, version 7.0, February 2021