



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Przegląd doniesień naukowych dla sarilumabu w leczeniu COVID-19

Opracowanie analityczne AOTMiT

Wersja 1.0

data ukończenia 12.07.2021 r.

KLUCZOWE INFORMACJE

- Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa sarilumabu (SAR) u pacjentów z COVID-19. Predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu (data wyszukiwania: 5.07.2021 r.) spełniły 3 RCTs (4 publikacje):
 - REMAP-CAP (Gordon 2021; Derde 2021 – *pre-print*) – wieloośrodkowe, otwarte badanie platformowe fazy 4 z randomizacją, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo sarilumabu (400 mg i.v. w pojedynczej infuzji) w porównaniu ze standardową opieką (ang. *standard of care*, SoC) w populacji hospitalizowanych pacjentów z krytyczną postacią COVID-19;
 - Lescure 2021 – wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie fazy 3 z randomizacją, oceniające skuteczności i bezpieczeństwa sarilumabu (w dawce 200 mg i.v. oraz 400 mg i.v., w pojedynczych infuzjach) w porównaniu do placebo w populacji pacjentów z ciężką lub krytyczną postacią choroby;
 - Sivapalasingam 2021 (*pre-print*) – wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie fazy 2/3 z randomizacją, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo sarilumabu (w dawce 200 mg i.v. oraz 400 mg i.v. w pojedynczej infuzji) w porównaniu do placebo w populacji hospitalizowanych pacjentów ciężką lub krytyczną postacią choroby (wyniki głównie dla pacjentów z krytycznym COVID-19).
- Wyniki badania REMAP-CAP (Derde 2021, *pre-print*) wskazują na znamienne statystycznie korzyści w zakresie śmiertelności (pierwotne przeżycie wewnątrzszpitalne (ang. *primary hospital survival*) oraz 90-dniowa śmiertelność) wynikające ze stosowania sarilumabu w dawce 400 mg w porównaniu do SoC, u pacjentów z krytyczną postacią choroby. W badaniu wykazano również istotne statystycznie różnice na korzyść sarilumabu w zakresie: czasu bez wsparcia czynności organów, czasu bez wsparcia oddechowego, czasu bez wsparcia czynności sercowo-naczyniowych, czasu do wypisu z OIT, czasu do wypisu ze szpitala, statusu klinicznego pacjenta zgodnie ze skalą WHO w 14. dniu oraz progresji do inwazyjnej wentylacji mechanicznej, ECMO lub zgonu.
- w badaniu Lescure 2021, u pacjentów z ciężką/krytyczną postacią COVID-19, nie odnotowano znamiennych statystycznie korzyści w żadnym z istotnych klinicznie punktów końcowych, w tym śmiertelności. Istotne statystycznie różnice odnotowano wyłącznie w zakresie odsetków dni z gorączką do dnia 29., na korzyść obu grup sarilumabu (200 mg oraz 400 mg) względem placebo.
- Analiza wyników badania Sivapalasingam 2021 wykazała istotnie wyższy odsetek zgonów występujących w grupie sarilumabu 400 mg w porównaniu do placebo u pacjentów z krytyczną postacią choroby, którzy nie otrzymywali wentylacji mechanicznej. Natomiast, dla wszystkich pozostałych analizowanych punktów końcowych, u pacjentów z krytyczną postacią COVID-19 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi sarilumab (200 mg i 400 mg) oraz placebo.
- Analiza profilu bezpieczeństwa nie wykazała znamiennych statystycznie różnic pomiędzy sarilumabem oraz SoC w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych (REMAP-CAP, Sivapalasingam 2021), jak również względem placebo w zakresie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (Lescure 2021). W ramach zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AESI, ang. *adverse event of special interest*) w badaniu Sivapalasingam 2021 nie wykazano istotnych statystycznie różnic, a w badaniu Lescure 2021 wykazano znamienne statystycznie więcej AESI w grupie sarilumabu 400 mg względem placebo, przy czym najczęściej występującym AESI był wzrost aminotransferazy alaninowej.
- Biorąc pod uwagę dostępność 3 RCT (4 publikacji), status publikacji *pre-print* (REMAP-CAP – sugerujące korzyści wynikające ze stosowania sarilumabu względem SoC; Sivapalasingam 2021) oraz pozostałe ograniczenia badań, wyniki należy rozpatrywać z ostrożnością.

1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa sarilumabu (SAR-153191, REGN-88) stosowanego u pacjentów z COVID-19 (ocena w zakresie ryzyka zgonu oraz innych punktów końcowych, analizowanych w badaniach pierwotnych zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, wraz z oceną istotności wyniku oraz poziomu wiarygodności dowodów naukowych).

2. METODYKA

Przeprowadzono przegląd systematyczny baz informacji medycznej – PubMed, EMBASE (data wyszukiwania 5.07.2021 r.). W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd baz publikacji typu *pre-print* – www.medrxiv.org oraz www.researchsquare.com. W analizie wykorzystano również zasoby bazy COVID-19 (<https://covid19.aotm.gov.pl/>). W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu (Tabela 11).

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

Tabela 1. Kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu dla sotrowimabu.

	Kryteria włączenia i wykluczenia
Populacja	Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów)
Interwencja	Sarilumab (SAR-153191, REGN-88)
Komparator	Inne postępowanie terapeutyczne / zachowawcze / opieka standardowa
Punkt końcowy	Nie zdefiniowano – wszystkie zdefiniowane w protokołach punkty końcowe dla oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa
Rodzaj badań	<ul style="list-style-type: none">• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (prospektywne, retrospektywne) w przypadku braku dowodów o wyższym poziomie wiarygodności

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 naukowych¹

Poziom	Opis
A	<ul style="list-style-type: none"> • Wyniki >1 poprawnie zaprojektowanych RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji), • Metaanaliza poprawnie zaprojektowanych RCTs, • Wyniki ≥ 1 RCT uzupełnione danymi z wysokiej jakości rejestrów;
B	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
C	<ul style="list-style-type: none"> • RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
D	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, • Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe, • Poprawnie zaprojektowany rejestr, • Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
E	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT), • Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną
F	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
G	<ul style="list-style-type: none"> • Opis przypadku

¹ Prezentacja przyjętych poziomów wiarygodności na podstawie podejścia ACC/AHA (2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, dostęp online: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000678>

3. WYNIKI PRZEGLĄDU

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono następujące doniesienia naukowe dla efektywności klinicznej sarilumabu w COVID-19:

- 4 publikacje dotyczące 3 badań pierwotnych (RCT):
 - REMAP-CAP:
 - The REMAP-CAP Investigators / Gordon 2021¹;
 - The REMAP-CAP Investigators / Derde 2021²;
 - Lescure 2021³;
 - Sivapalasingam 2021⁴.

3.1. Badania pierwotne

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

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

Lp.	Badanie	Ramię badane		Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Dawka	Czas leczenia			
1.	REMAP-CAP (Gordon 2021, Derde 2021)	400 mg i.v., pojedyncza infuzja		SoC	Czas bez wsparcia czynności organów, śmiertelność wewnątrzszpitalna, 90-dniowe przeżycie, czas bez wsparcia oddechowego, czas bez wsparcia czynności sercowo-naczyniowych, czas do wypisu z ICU, czas do wypisu ze szpitala, skala WHO w dniu 14., progresja do inwazyjnej wentylacji mechanicznej, ECMO lub zgon, SAE	C
3.	Lescure 2021	200 mg i 400 mg i.v., pojedyncza infuzja		PLB	Czas do poprawy o ≥ 2 punkty w 7-punktowej skali oceny stanu klinicznego; przeżycie w 29. i 60 dniu, czas do ustąpienia gorączki, odsetek dni z gorączką do dnia 29., czas do ustąpienia gorączki i poprawa utlenowania, czas do poprawy utlenowania, odsetek dni bez wentylacji w ciągu pierwszych 28. dni, czas do uzyskania saturacji $\geq 94\%$, wdrożenie wentylacji mechanicznej, wentylacji nieinwazyjnej lub kaniuli donosowej o wysokim przepływie, odsetek pacjentów wymagających opieki na ICU, łączna liczba dni hospitalizacji wśród żyjących pacjentów, czas od pierwszej dawki do wypisu z powodu wyzdrowienia, TEAE, AESI	C
4.	Sivapalasingam 2021	200 mg i 400 mg i.v., pojedyncza infuzja		PLB	Poprawa o ≥ 1 punkt w 7-punktowej skali oceny stanu klinicznego względem stanu wyjściowego do dnia 22., śmiertelność w dniu 29. i 60., wyzdrowienie, SAE, AESI	C

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse event*); AESI – zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse event of special interest*); ICU – Oddział Intensywnej Terapii; PLB – placebo; SoC – opieka standardowa; TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*).

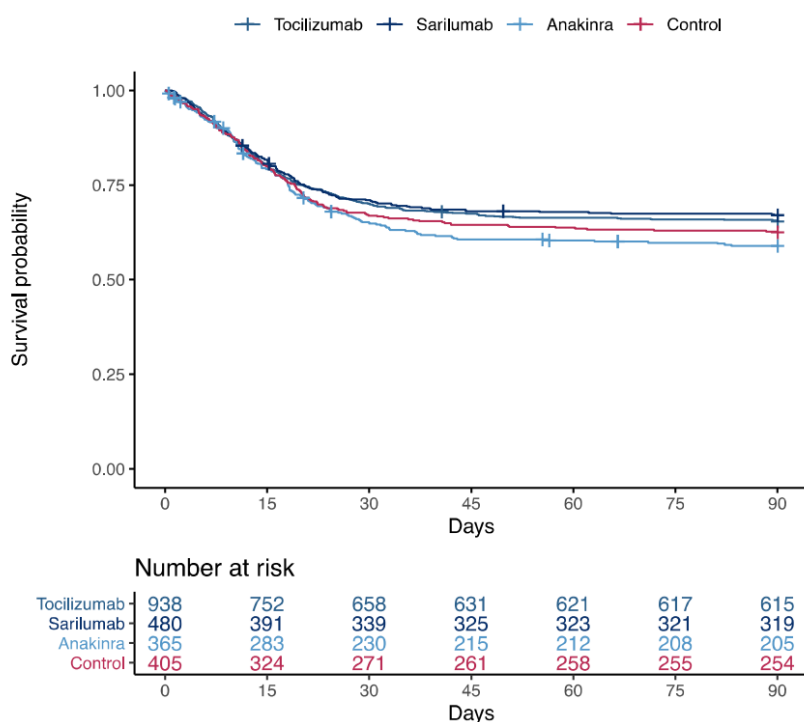
3.1.1. Badania z randomizacją

REMAP-CAP

W ramach przeszukania baz informacji medycznych, odnaleziono 2 publikacje dotyczące skuteczności sarilumabu u pacjentów z COVID-19 – Derde 2021 oraz Gordon 2021, odnoszące się do badania REMAP-CAP (NCT02735707). W publikacji Gordon 2021, przedstawiono wstępne wyniki (ang. *interim results*) analizy skuteczności i bezpieczeństwa tocilizumabu oraz sarilumabu – do analizy włączono jedynie 48 pacjentów przyjmujących sarilumab. Analizę finalną wyników badania REMAP-CAP przedstawiono w publikacji Derde 2021 (*pre-print*).

REMAP-CAP stanowi wielośrodkowe, otwarte badanie platformowe fazy 4 z randomizacją, w którym jedna z domen obejmuje cztery leki immunomodulujące (tocilizumab, sarilumab, anakinra, interferon beta-1a). Do ramienia sarilumabu włączono 485 pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV2, z krytyczną postacią choroby. Sarilumab podawano w dawce 400 mg, natomiast grupę kontrolną stanowili pacjenci przyjmujący opiekę standardową (SoC, n=418).

Dla pierwotnego przeżycia wewnątrzszpitalnego (ang. *primary in-hospital survival*) odnotowano znamiennej statystycznie korzyść wynikającą ze stosowania sarilumabu względem SoC, zarówno w przypadku analizy pierwotnej² (adjOR=1,51, 95%CI: 1,06; 2,20), jak i analizy wtórnej³ (adjOR=1,57; 95%CI: 1,10; 2,22). Istotność statystyczną na rzecz sarilumabu odnotowano także dla 90-dniowego przeżycia – adjHR=1,44 (95%CI: 1,11; 1,89) – Wykres 1. Analiza wyników w zakresie śmiertelności wewnątrzszpitalnej, nie wykazała natomiast istotnych statystycznie różnic na rzecz któregośkolwiek z ramion badania (RR=0,85; 95%CI: 0,74; 1,06).



Wykres 1. Krzywa Kaplana-Maiera 90-dniowego przeżycia.

Uwzględniono pacjentów w stanie ciężkim zrandomizowanych do domeny leków immunomodulujących lub innej niezależnej domeny badania.

Ponadto, w badaniu wykazano również istotne statystycznie różnice na korzyść sarilumabu względem SoC w zakresie:

- czasu bez wsparcia czynności organów:
 - analiza pierwotna – adjOR=1,50 (95%CI: 1,13; 2,00)
 - analiza wtórna – adjOR=1,57 (95%CI: 1,20; 2,06);
- czasu bez wsparcia oddechowego – adjOR=1,61 (95%CI: 1,21; 2,09);
- czasu bez wsparcia czynności sercowo-naczyniowych – adjOR=1,58 (95%CI: 1,19; 2,12);
- czasu do wypisu z OIT – adjHR=1,41 (95%CI: 1,16; 1,72);

²Analiza pierwotna obejmowała dane wszystkich uczestników włączonych do badania, którzy spełnili kryteria COVID-19 oraz zostali zrandomizowani w co najmniej 1 domenie, dla których znane były dostępne wyniki.

³Analiza wtórna uwzględniała uczestników włączonych do domeny leków immunomodulujących i wszystkich domen, w których zakończono rekrutację.

- czasu do wypisu ze szpitala – adjHR=1,30 (95%CI: 1,06; 1,59);
- statusu klinicznego pacjenta zgodnie ze skalą WHO w 14. dniu – adjOR=1,65 (95%CI: 1,25; 2,18);
- progresji do inwazyjnej wentylacji mechanicznej, ECMO lub zgon – RR=0,85 (95%CI: 0,72; 0,99).

W ocenie profilu bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE).

Interpretacja wyników badania Derde 2021 (REMAP-CAP) powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń: status publikacji (*pre-print*), brak analizy ITT, włączenie do badania pacjentów z podejrzeniem COVID-19 oraz zastosowanie analizy bayesowskiej, uwzględniającej złożony model statystyczny, nieznaną część klinicystów.

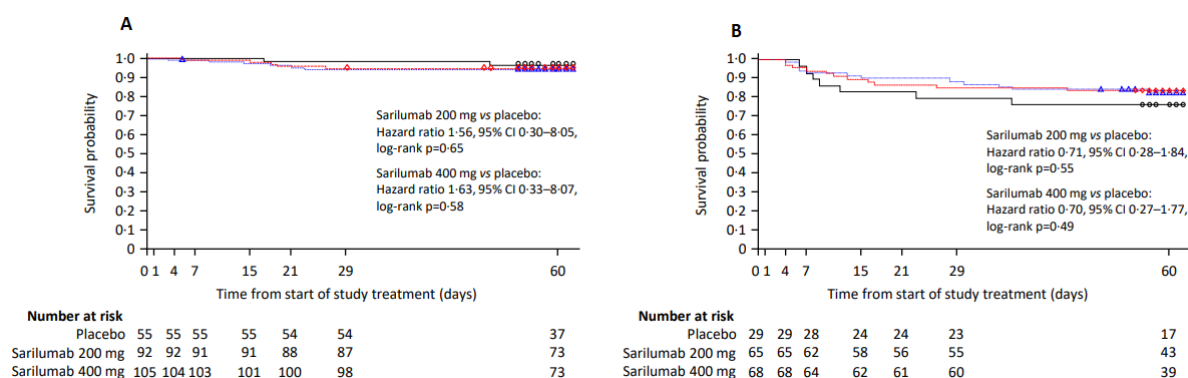
Lescure 2021

Badanie Lescure 2021 stanowi wieloośrodkową, podwójnie zaślepią próbę fazy 3 z randomizacją, prowadzoną w wielu krajach – Argentynie, Brazylii, Kanadzie, Chile, Francji, Niemczech, Izraelu, Włoszech, Japonii, Rosji oraz Hiszpanii. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sarilumabu (w dawce 200 mg (SAR200) oraz 400 mg (SAR400), w pojedynczych infuzjach dożylnych⁴) w porównaniu do placebo (PLB).

Do badania włączono 420 pacjentów z potwierdzonym laboratoryjnie zakażeniem SARS-CoV2, obecnością zapalenia płuc w obrazowaniu lub badaniu lekarskim (osłuchiwanie) z ciężką lub krytyczną postacią choroby. Wykluczono m.in. pacjentów, u których występowało niskie prawdopodobieństwo przeżycia kolejnych 48 godzin, dysfunkcja co najmniej 2 układów narządów oraz pacjentów, którzy wymagali ECMO lub terapii nerkozastępczej.

W badaniu nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami sarilumabu a placebo w zakresie przeżycia pacjentów, które oceniano w 29. i 60 dniu. (Wykres 2):

- przeżycie w dniu 29.: SAR200: 90%, SAR400: 92%, PLB: 92%; SAR200 vs PLB: RR=0,98 (95% CI: 0,90; 1,07); SAR400 vs PLB: RR=1,01 (95% CI: 0,94; 1,09);
- przeżycie w dniu 60.: SAR200: 89,3%, SAR400: 89,6%, PLB: 89,3%; SAR200 vs PLB: RR=1,01 (95% CI: 0,93; 1,11); SAR400 vs PLB: RR=1,00 (0,92; 1,10).

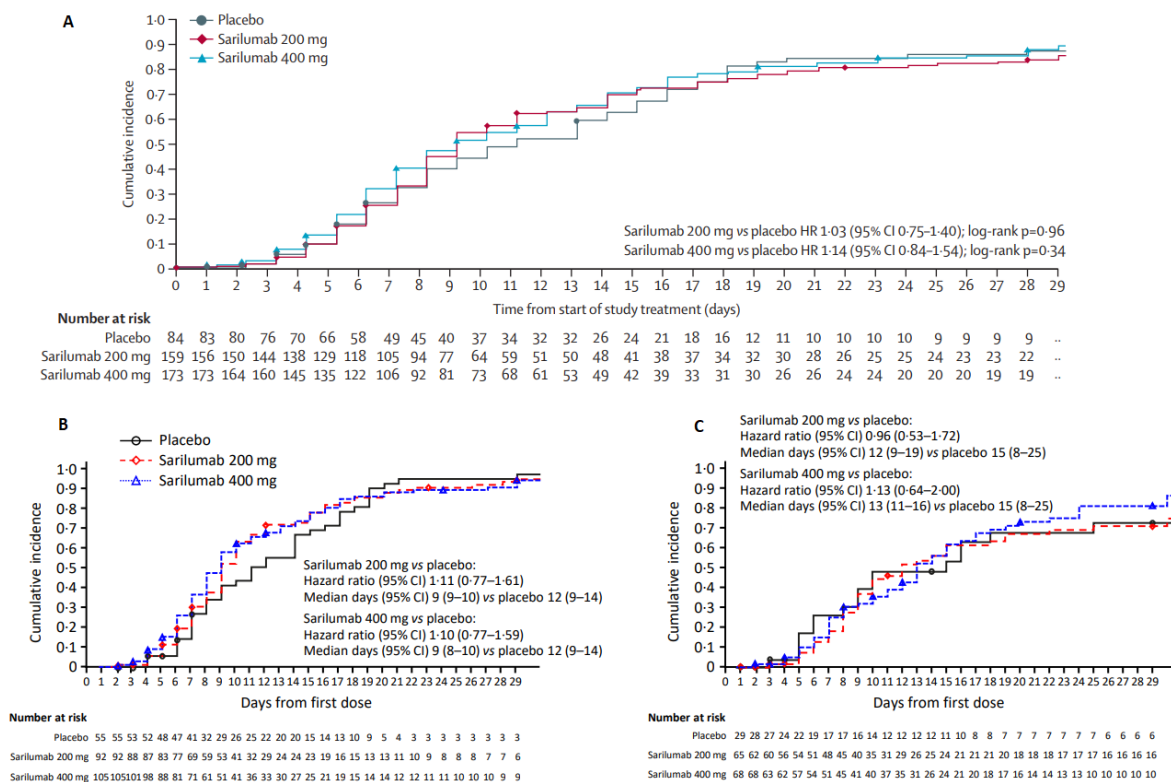


Wykres 2. Krzywa Kaplana-Maiera 60-dniowego przeżycia pacjentów A) z ciężką postacią choroby, B) z krytyczną postacią choroby.

Wyniki badania nie wykazały również znamienych statystycznie korzyści w ramach pierwszorzędowej punktu końcowego – czas do poprawy o co najmniej 2 punkty w 7-punktowej skali oceny stanu

⁴Istniała możliwość podania drugiej dawki sarilumabu w ciągu 24-48 h od pierwszej, w oparciu o ocenę korzyści do ryzyka dokonaną przez badacza.

klinicznego. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic również w analizie subpopulacji pacjentów z ciężką oraz krytyczną postacią choroby. (Wykres 3)



Wykres 3. Krzywa Kaplana-Maiera czasu do poprawy o ≥ 2 punkty w 7-punktowej skali oceny stanu klinicznego A) ogółem, B) w subpopulacji pacjentów z ciężką postacią choroby, C) w subpopulacji pacjentów z krytyczną postacią choroby.

Ponadto, wyniki badania nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie: czasu do ustąpienia gorączki, czasu do ustąpienia gorączki i poprawy utlenowania (ang. *improvement in oxygenation*), czasu do poprawy utlenowania, odsetka dni bez wentylacji w ciągu pierwszych 28. dniach, czasu do uzyskania saturacji $\geq 94\%$, wdrożenia wentylacji mechanicznej, wentylacji nieinwazyjnej lub kaniuli donosowej o wysokim przepływie, odsetka pacjentów wymagających opieki na ICU, łącznej liczby dni hospitalizacji wśród żyjących pacjentów oraz czasu od pierwszej dawki do wypisu z powodu wyzdrowienia.

W badaniu odnotowano jedynie istotną statystycznie różnicę w odsetkach dni z gorączką do dnia 29. na korzyść obu grup sarilumabu względem placebo (różnica: sarilumab 200 mg vs placebo: -5.9 (95% CI: -10.1; -1.7); sarilumab 400 mg vs placebo: -4.7 (95% CI: -8.8; -0.6)).

W ocenie profilu bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse event*), ciężkich TEAE oraz TEAE prowadzących do zgonu. Natomiast w grupie sarilumabu 400 mg zaobserwowano istotnie statystycznie więcej zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AESI, ang. *adverse event of special interest*) w porównaniu do grupy kontrolnej (44% vs 21%, RR=2,05; 95% CI: 1,32; 3,19; NNT=4). Należy przy tym zaznaczyć, że najczęściej występującym AESI był wzrost aminotransferazy alaninowej (sarilumab 200 mg vs sarilumab 400 mg vs placebo: 30% vs 32% vs 19%).

Sivapalasingam 2021

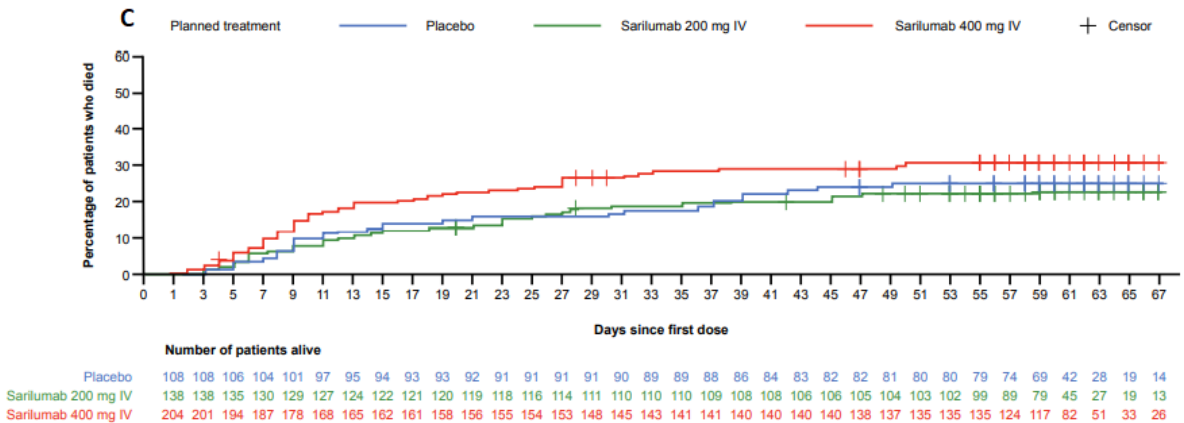
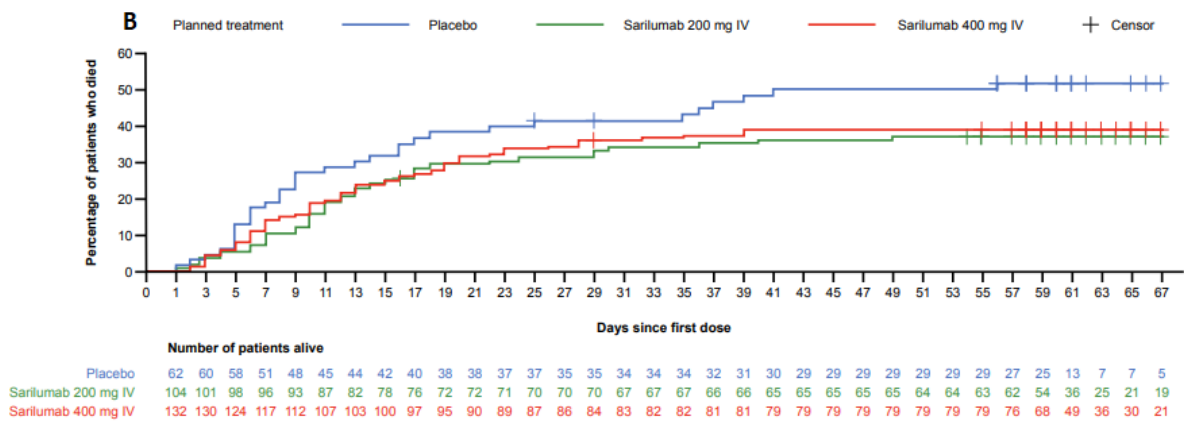
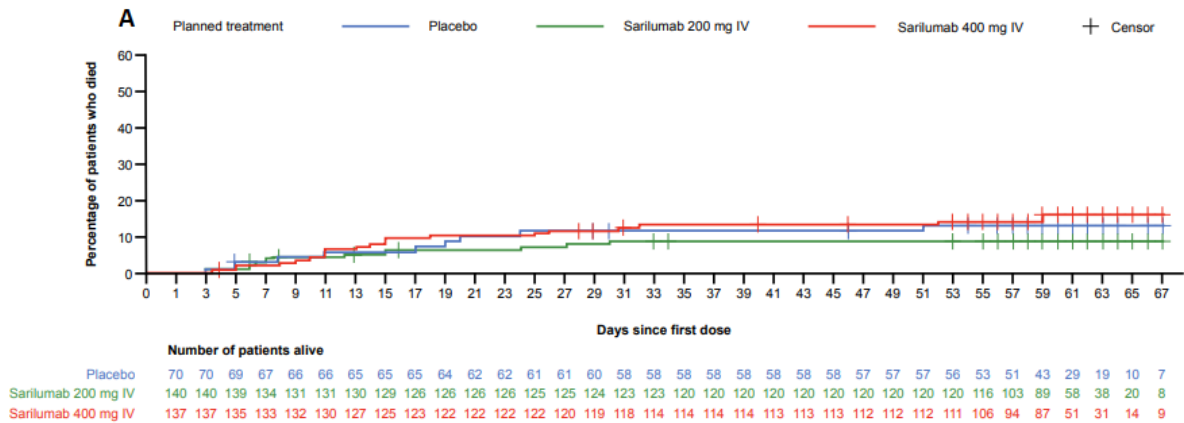
Badanie Sivapalasingam 2021 stanowi wieloośrodkową, podwójnie zaślepioną próbę fazy 2/3, z randomizacją, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sarilumabu (w dawce 200 mg (SAR200) oraz 400 mg (SAR400), w pojedynczych infuzjach dożylnych) w porównaniu do placebo (PLB). Wszyscy pacjenci otrzymywali lokalny standard opieki (SoC), obejmujący m.in. glikokortykosteroidy oraz inne terapie (*open-label*).

Do badania 2 fazy włączono łącznie 457 pacjentów, natomiast do badania 3 fazy 1365 pacjentów hospitalizowanych z potwierdzoną laboratoryjnie infekcją SARS-CoV2 oraz wymagających tlenoterapii i/lub wspomaganie wentylacją. Z badania wykluczono m.in. pacjentów, u których występowało niskie prawdopodobieństwo przeżycia kolejnych 48 godzin.

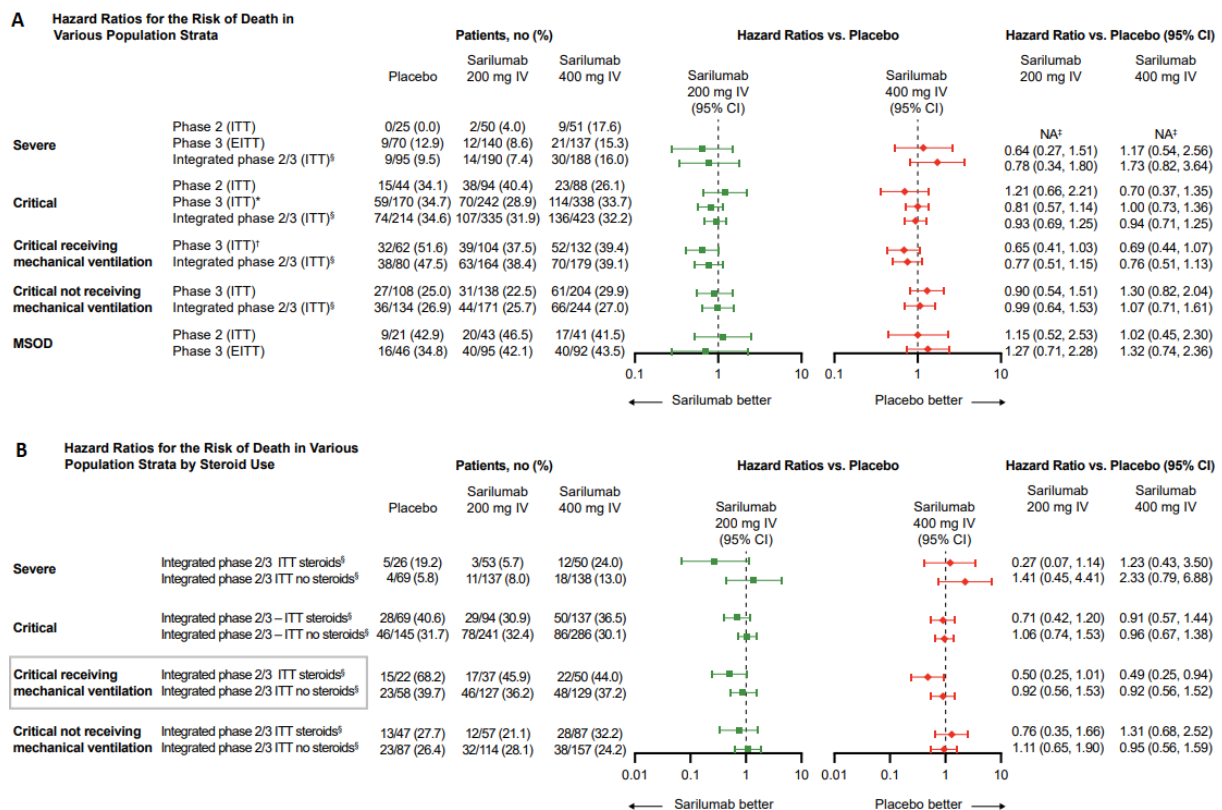
W publikacji Sivapalasingam 2021 przedstawiono głównie wyniki z badania 3 fazy, gdzie skupiono się na pacjentach z krytyczną postacią choroby (750 pacjentów). Części wyników, do których odniesiono się w publikacji, nie jest dostępna ze względu na brak opublikowanego suplementu.

Wyniki badania nie wykazały znamienych statystycznie różnic w zakresie śmiertelności w dniu 29. u pacjentów z krytyczną postacią choroby, którzy otrzymywali wentylację mechaniczną, natomiast u pacjentów z krytyczną postacią choroby, którzy nie otrzymywali wentylacji mechanicznej, odnotowano istotnie wyższy odsetek zgonów w grupie sarilumabu 400 mg w porównaniu do placebo (26,5% vs 15,7%; RD⁵=10,7; 95% CI: 0,9; 19,3). Ponadto, w zakresie 60-dniowej śmiertelności nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy sarilumabem a placebo w grupie pacjentów z krytyczną postacią choroby (SAR200: 28,9%, SAR400: 33,7%, PLB: 34,7%; SAR200 vs PLB: HR=0,81; 95% CI: 0,57; 1,14; SAR400 vs PLB: HR=1,00; 95% CI: 0,73; 1,36), jak również w podgrupach pacjentów wymagających wentylacji mechanicznej oraz niewymagających wentylacji mechanicznej (Wykres 4, Wykres 5).

⁵RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)



Wykres 4. Krzywa Kaplana-Maiera czasu do zgonu dla pacjentów A) z krytyczną postacią choroby, B) z krytyczną postacią choroby, którzy otrzymywali wentylację mechaniczną, C) z krytyczną postacią choroby, którzy nie otrzymywali wentylacji mechanicznej.



Wykres 5. Forest plot wyników analizy wybranych podgrup pacjentów w zakresie ryzyka zgonu ze względu na A) populację badania, B) stosowanie glikokortykosteroidów.

Analiza pierwszorzędnego punktu końcowego – poprawa o co najmniej 1 punkt w 7-punktowej skali oceny stanu klinicznego do dnia 22. u pacjentów z krytyczną postacią choroby, którzy otrzymują wentylację mechaniczną, nie wykazała znamiennej różnicy pomiędzy grupami sarilumabu względem placebo (SAR200: 43,2%, SAR400: 43,2%, PLB: 35,5%; SAR200 vs PLB: RR=1,22; 95% CI: 0,82; 1,82; SAR400 vs PLB: RR=1,22; 95% CI: 0,83; 1,79). Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami sarilumabu względem placebo, w grupie pacjentów z krytyczną postacią choroby, nieotrzymujących wentylacji mechanicznej.

W badaniu oceniano również wyzdrowienie do dnia 22., jednak analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic wynikających ze stosowania sarilumabu (400 mg) względem placebo u pacjentów z krytyczną postacią choroby, zarówno tych otrzymujących wentylację mechaniczną (SAR400: 31,8%, PLB: 25,8%; RD= 5,7 ; 95% CI: -8,4; 18,2), jak i nieotrzymujących wentylacji mechanicznej (SAR400: 54,4%, PLB: 63,9%; RD=-9,5; 95% CI: -20,4; 2,0).

Analiza profilu bezpieczeństwa nie wykazała znamiennej różnicy pomiędzy grupami sarilumabu oraz placebo w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AESI).

Interpretacja wyników badania Sivapalasingam 2021 powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń: status publikacji (*pre-print*), brak opublikowanego suplementu, do którego zastosowano odniesienia w publikacji (brak możliwości analizy pełnych wyników badania), brak szczegółowego opisu w zakresie standardowej opieki, jaką otrzymywali pacjenci w badaniu (zastosowanie SoC niezaślepienie).

Tabela 5. Podsumowanie wyników badań pierwotnych dla sarilumabu

Autor badania, rok	Poziom wiarygodności	Ramię badane		Ramię kontrolne, N	Zgon	Wyzdrowienie	Poprawa oceny stanu klinicznego	Czas bez wsparcia czynności organów / oddechowego / czynności sercowo-naczyniowych	Czas do wypisu ze szpitala / ICU	Progresja do MV, ECMO lub zgon	Bezpieczeństwo
		Dawka	N								
REMAP-CAP* (Derde 2021; pre-print)	C	400 mg	485	418	Śmiertelność wewnątrzszpitalna		Ocena w skali WHO w dniu 14.: adjOR [*] =1,65 (1,25; 2,18)	Czas bez wsparcia czynności organów: Analiza pierwotna ¹ : adjOR=1,50 (1,13; 2,00) Analiza wtórna ² : adjOR=1,57 (1,20; 2,06) Czas bez wsparcia oddechowego: adjOR=1,61 (1,21; 2,09) Czas bez wsparcia czynności sercowo-naczyniowych: adjOR=1,61 (1,21; 2,09)	Czas do wypisu ze szpitala: adjHR=1,30 (1,06; 1,59) Czas do wypisu z ICU: adjHR=1,41 (1,16; 1,72)	RR=0,85 (0,72; 0,99); NNT=12	SAE
					Pierwotne przeżycie wewnątrzszpitalne: adjOR=1,57 (1,10; 2,22)						
					90-dniowe przeżycie: adjHR=1,44 (1,11; 1,89)						
Lescure 2021	C	200 mg	161	86	Przeżycie w dniu 29.		Czas do poprawy o ≥2 pkt w 7-pkt skali oceny stanu klinicznego				TEAE, ciężkie TEAE, TEAE prowadzące do zgonu
					Przeżycie w dniu 60.						AESI
		400 mg	173		Przeżycie w dniu 29.	Czas do poprawy o ≥2 pkt w 7-pkt skali oceny stanu klinicznego	TEAE, ciężkie TEAE, TEAE prowadzące do zgonu				
					Przeżycie w dniu 60.		AESI				
Sivapalasingam 2021 (pre-print)	C	200 mg	242	170	60-dniowa śmiertelność		Poprawa o ≥1 pkt w 7-pkt skali oceny stanu klinicznego				SAE
					AESI						
		400 mg	338		60-dniowa śmiertelność		Poprawa o ≥1 pkt w 7-pkt skali oceny stanu klinicznego				SAE
					AESI						

AESI – zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu, MV – wentylacja mechaniczna, SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane, TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

*W zestawieniu uwzględniono finalne wyniki badania REMAP-CAP, przedstawione w publikacji Derde 2021 (pre-print), natomiast nie uwzględniono wyników cząstkowych (dla 48 pacjentów) przedstawionych w publikacji Gordon 2021

¹Analiza pierwotna obejmowała dane wszystkich uczestników włączonych do badania, którzy spełnili kryteria COVID-19 oraz zostali zrandomizowani w co najmniej 1 domenie, dla których znany były dostępne wyniki.

²Analiza wtórna uwzględniała uczestników włączonych do domeny leków immunomodulujących i wszystkich domen, w których zakończono rekrutację.

Tabela 6. Zestawienie wyników RCTs w zakresie śmiertelności, z uwzględnieniem kluczowych informacji dotyczących metodyki badań.

	REMAP-CAP Derde 2021 (<i>pre-print</i>)	Lescure 2021		Sivapalasingam 2021 (<i>pre-print</i>)	
N	2274	420		750	
Populacja	Podejrzenie lub potwierdzony SARS-CoV-2 Krytyczny COVID-19 IWM: 30%	Potwierdzony SARS-CoV-2 Ciężki lub krytyczny COVID-19 IWM: 12%		Potwierdzony SARS-CoV-2 Ciężki lub krytyczny COVID-19 (wyniki dla pacjentów z krytycznym COVID-19) IWM: <i>bd</i>	
Interwencja	SAR				
N w ramieniu interwencji	485	161	173	242	338
Dawka	400 mg i.v.	200 mg i.v.	400 mg i.v.	200 mg i.v.	400 mg i.v.
Kontrola	SoC	PLB		PLB	
Wyniki śmiertelność	<i>Śmiertelność wewnętrzzszpitalna:</i> RR=0,85 (0,74; 1,06)	<i>Przeżycie w dniu 29:</i> ^RR=0,98 (0,90; 1,07)	<i>Przeżycie w dniu 29:</i> ^RR=1,01 (0,94; 1,09)	<i>60-dniowa śmiertelność:</i> HR=0,81 (0,57, 1,14)	<i>60-dniowa śmiertelność:</i> HR=1,00 (0,73, 1,36)
	<i>Pierwotne przeżycie wewnętrzzszpitalne:</i> adjOR=1,57 (1,10; 2,22)	<i>Krytyczna postać choroby:</i> ^RR=1,07 (0,86; 1,32)	<i>Krytyczna postać choroby:</i> ^RR=1,02 (0,82; 1,27)		
	<i>90-dniowe przeżycie:</i> adjHR=1,44 (1,11; 1,89)	<i>Przeżycie w dniu 60:</i> RR=1,01 (0,93; 1,11)	<i>Przeżycie w dniu 60:</i> RR=1,00 (0,92; 1,10)		

IMV – inwazyjna wentylacja mechaniczna, PLB – placebo; SAR – sarilumab; SoC – standardowa opieka.

^Obliczenia własne Agencji

4. Wnioski

Wyniki 3 zidentyfikowanych badań z randomizacją (REMAP-CAP – Derde 2021, Lescure 2021, Sivapalasingam 2021) u pacjentów z ciężką/krytyczną postacią COVID-19 są rozbieżne.

Analiza wyników badania REMAP-CAP (Derde 2021, *pre-print*) wskazuje na znamienne statystycznie korzyści w zakresie śmiertelności (pierwotne przeżycie wewnątrzszpitalne oraz 90-dniowa śmiertelność) wynikające ze stosowania sarilumabu w dawce 400 mg u pacjentów z krytyczną postacią choroby. W badaniu Lescure 2021 u pacjentów z ciężką/krytyczną postacią COVID-19 nie zaobserwowano znamienych statystycznie korzyści w żadnym z istotnych klinicznie punktów końcowych, w tym śmiertelności. Podobnie, w badaniu Sivapalasingam 2021 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w żadnym z analizowanych punktów końcowych w grupie otrzymującej sarilumab (200 mg i 400 mg) w porównaniu do placebo u pacjentów z krytyczną postacią COVID-19, poza istotnie wyższym odsetkiem zgonów w grupie sarilumabu 400 mg w porównaniu do placebo u pacjentów z krytyczną postacią choroby, którzy nie otrzymywali wentylacji mechanicznej.

Należy mieć na uwadze, że na dzień przeszukania baz medycznych (5.07.2021 r.) wyniki badania REMAP-CAP (Derde 2021), sugerujące korzyści w zakresie śmiertelności na rzecz sarilumabu, dostępne są wyłącznie w ramach publikacji, która nie została jeszcze poddana recenzji (*pre-print*). Dodatkowo, wyniki dotychczasowych badań obarczone są innymi ograniczeniami – włączenie do badania pacjentów z podejrzeniem COVID-19 oraz zastosowanie analizy bayesowskiej, uwzględniającej złożony model statystyczny, nieznany części klinicystów (REMAP-CAP), jak również brak opublikowanego suplementu, do którego zastosowano odniesienia w publikacji, brak szczegółowego opisu w zakresie standardowej opieki (Sivapalasingam 2021). **W związku z powyższym, wnioskowanie o efektywności sarilumabu w leczeniu pacjentów z COVID-19 obarczone jest niepewnością.**

ANEKS

Tabela 7. Opis metodyki i wyników badania REMAP-CAP (The REMAP-CAP Investigators / Derde 2021)

The REMAP-CAP Investigators / Derde 2021				
Effectiveness of Tocilizumab, Sarilumab, and Anakinra for critically ill patients with COVID-19. The REMAP-CAP COVID-19 Immune Modulation Therapy Domain Randomized Clinical Trial (NCT02735707, medRxiv, 25.06.2021)				
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations
Randomized, open-label, international, phase 4 adaptive platform trial Randomized to any domain up to April 10, 2021	N=2 274 (randomized in the Immune Modulation Therapy domain – tocilizumab, sarilumab, anakinra, interferon beta-1a or control) <u>Inclusion criteria:</u> Critically ill patients, aged >18 years, within 24 hours of receiving respiratory or cardiovascular organ support in an ICU ¹ with suspected or microbiologically confirmed COVID-19. <u>Exclusion criteria:</u> <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; >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. <u>Immune Modulation Therapy domain specific exclusion criteria:</u> >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. <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 >5 x ULN; A baseline platelet count < 50 x 10 ⁹ /L.	Ni1=485 (483 included in final analysis) <u>Sarilumab (SAR):</u> 400mg, single <i>i.v.</i> infusion	Nc=418 (406 included in final analysis) <u>Standard of care (SoC)</u>	<ul style="list-style-type: none"> – No ITT analysis; – Inclusion of patients with suspected COVID-19; – Because the trial has a Bayesian design, the results depend on a complex statistical model that may be unfamiliar to many clinicians.
	Mean age (SD) – yr	59 (13.2)	61.1 (12.9)	
	Male sex – %	67.2	70.2	
	Confirmed SARS-CoV2 infection – %	88.6	85.7	
Pre-existing conditions – (%)	Diabetes mellitus	22.3	37.4	
	Respiratory disease	24.2	24.6	
	Immunosuppressive condition	2.3	4.4	
	Severe cardiovascular disease	7.0	11.7	
Median time to enrollment (IQR)	From hospital admission – days	1.6 (0.9–3.5)	1.2 (0.8–2.8)	
	From ICU admission — hr	15.1 (7.8–19.9)	14.0 (6.8–19.5)	
Acute respiratory support – n/N (%)	None/supplemental oxygen only	0	0.5	
	High flow nasal cannula	19.8	27.1	
	Non-invasive ventilation only	49.7	42.1	
	Invasive mechanical ventilation	30.5	30.0	
	Corticosteroids at randomization (%)	89.4	66.9	
	Remdesivir at randomization (%)	29.7	26.1	

The REMAP-CAP Investigators / Derde 2021

The REMAP-CAP Investigators / Derde 2021							
	PaO ₂ /FIO ₂ – median (IQR)		116 (89-152) (n=430)	118 (89-169.5) (n=359)			
	CRP, µg/mL (IQR)		120 (70-199) (n=419)	129 (71-208) (n=255)			
	D-dimer – Median (IQR) — ng/ml		947 (420–2216) (n=304)	1010 (500–2115) (n=175)			
Results							
Outcome		Intervention		Statistical significance of differences			
Event		Follow-up period	SAR	Control	Relative parameter (95%CrI)	Absolute parameter (95%CI)	
Organ support-free days, median (IQR)	Primary analysis ²	21 days	9 (-1; 17)	0 (-1; 15)	adjOR*=1.50 (1.13; 2.00)	-	
	Secondary analysis ³		-	-	adjOR*=1.57 (1.20; 2.06)	-	
Organ support-free days in survivors, median (IQR)		21 days	15 (9; 18)	13 (4; 17)	-	-	
In-hospital deaths, n/N (%)		nd	158/483 (32.7)	150/406 (36.9)	^RR=0.85 (0.74; 1.06)	-	
Primary hospital survival	Primary analysis ²		-	-	adjOR*=1.51 (1.06; 2.20)	-	
	Secondary analysis ³		-	-	adjOR*=1.57 (1.10; 2.22)	-	
90-day Survival (time to event)		90 days	-	-	adjHR*=1.44 (1.11; 1.89)	-	
Respiratory support-free days		nd	-	-	adjOR*=1.61 (1.21; 2.09)	-	
Cardiovascular support-free days			-	-	adjOR*=1.58 (1.19; 2.12)	-	
Time to ICU discharge			-	-	adjHR*=1.41 (1.16; 1.72)	-	
Time to hospital discharge			-	-	adjHR*=1.30 (1.06; 1.59)	-	
WHO scale at day 14**		14 days	-	-	adjOR*=1.65 (1.25; 2.18)	-	
Progression to invasive mechanical ventilation, ECMO or death (restricted to those not intubated at baseline), n/N (%)		nd	149/331 (45)	147/276 (53.3)	adjOR*=1.43 (0.98;2.10)	-	
Patients with >1 serious adverse event, n/N (%)					-	-	adjOR*=1.52 (0.65; 3.66)
Subgroup analysis according to CRP tercile subgroups							
Secondary Analysis of Hospital Survival, model restricted to Immune Modulation Therapy Domain participants	Overall	nd	255/405 (63)	323/480 (67.3)	adjOR*=1.53 (1.11;2.15)	-	
	No mechanical ventilation at baseline		193/283 (68.2)	233/336 (69.3)	adjOR*=1.48 (1.02;2.16)	-	
			63/123 (51.2)	92/147(62.6)	adjOR*=1.53 (0.95;2.45)	^RR=0.82 (0.66; 1.01)	-
	CRP lowest tercile (<102 µg/mL)		48/78 (61.5)	92/138 (66.7)	adjOR*=1.29 (0.79; 2.15)	^RR=0.92 (0.75; 1.14)	-
	CRP middle tercile (102-187 µg/mL)		57/86 (66.3)	95/138 (68.8)	adjOR*=1.34 (0.81; 2.20)	^RR=0.99 (0.83; 1.20)	-
	CRP highest tercile (>187 µg/mL)		59/91 (64.8)	93/141 (66.0)	adjOR*=1.80 (1.11; 2.95)	-	-

The REMAP-CAP Investigators / Derde 2021

^RR=0.98 (0.81; 1.19)

-

Author's conclusion: In patients with severe COVID-19 receiving organ support, tocilizumab and sarilumab are similarly effective at improving survival and reducing duration of organ support. Anakinra is not effective in this population.

¹ Respiratory organ support is defined as invasive or non-invasive mechanical ventilation including via high flow nasal cannula if the flow rate was >30 L/min and the fraction of inspired oxygen was >0.4.

Cardiovascular organ support was defined as the intravenous infusion of any vasopressor or inotrope.

² used data from all participants enrolled in the trial who met COVID-19 criteria and were randomized within at least one domain, for whom the outcome was known

³ participants enrolled in the Immune Modulation domain and any domains that have ceased recruitment (Corticosteroid and Covid-19 Antiviral, Anticoagulation and Immunoglobulin domains)

* 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

ICU – Intensive Care Unit; nd – no data

Tabela 8. Opis metodyki i wyników badania REMAP-CAP (The REMAP-CAP Investigators / Gordon 2021)

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
Randomized, open-label, international, phase 4 adaptive platform trial Duration of the study: 9/03/2020 – ongoing Randomization to the Immune Modulation Therapy domain – 19/04/2020 – 19/11/2020	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) Population: Critically ill patients with COVID-19 <u>Inclusion criteria:</u> Critically ill patients, aged >18 years, with suspected or confirmed COVID-19, severe disease state, defined by receiving respiratory or cardiovascular organ failure support in an ICU ¹ . 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. <u>Exclusion criteria:</u> <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; >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. <u>Immune Modulation Therapy domain specific exclusion criteria:</u> >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. <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 ALAT or ASPAT >5 times the upper limit of normal; A baseline platelet count < 50 x 10 ⁹ /L	Ni1=366 (353 included at baseline, 350 included in final analysis) Tocilizumab (TCZ): at a dose of 8mg/kg of actual body weight (up to a maximum of 800mg), i.v. infusion; dose could be repeated 12-24 hours later at the discretion of the treating clinician	Ni2=48 (48 included at baseline, 45 included in final analysis) <u>Sarilumab (SAR):</u> 400mg, single i.v. infusion	Nc=412 (402 included at baseline, 397 included in final analysis) Standard of care (SoC) Control patients include all patient randomized to control who were also eligible to be randomized to tocilizumab and/or sarilumab.	<ul style="list-style-type: none"> – Some data are missing including 11 outcomes; – Some patients still remain in hospital and so long term outcomes may differ from the short-term outcomes presented in the publication; – Inclusion of patients with suspected COVID-19; – Because the trial has a Bayesian design, the results depend on a complex statistical model that may be unfamiliar to many clinicians
	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 Kidney disease	123/349 (35.2) 30/312 (9.6)	13/48 (27.1) 4/45(8.9)	

The REMAP-CAP Investigators 2021

	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)
Median time to enrollment (IQR)	From hospital admission – days	1.2 (0.8–2.8)	1.4 (0.9–2.8)	1.2 (0.8–2.8)
	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 ₂ /FIO ₂ – 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		Intervention			Statistical significance of differences	
Event	Follow-up period	TCZ	SAR	Control	Relative parameter (95%CrI) SAR vs. control	Absolute parameter (95% CI)
Organ support-free days, median (IQR)	Primary analysis ²	10 (-1; 16)	11 (0; 16)	0 (-1; 15)	adjOR [*] =1,76 (1,17; 2,91)	-
	Secondary analysis ³	-	-	-	adjOR [*] =1,77 (1,18; 2,90)	-
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 (%)	nd	98/350 (28.0)	10/45 (22.2)	142/397 (35.8)	^RR=0.62 (0.35; 1.10)	-
Primary in-hospital survival		-	-	-	adjOR [*] =2.01 (1,18; 4,71)	-
		-	-	-	adjOR [*] =2,00 (1,17; 4,69)	-
90-day Survival (time to event)	90 days	-	-	-	adjJHR [*] =1,82 (1,22; 3,38)	-
Respiratory support-free days	nd	-	-	-	adjOR [*] =1,94 (1,27; 3,32)	-

The REMAP-CAP Investigators 2021							
Cardiovascular support-free days		-	-	-	adjOR*=1,85 (1,20; 3,30)	-	
Time to ICU discharge		-	-	-	adjHR*=1,64 (1,21; 2,45)	-	
Time to hospital discharge		-	-	-	adjHR*=1,60 (1,17; 2,40)	-	
WHO scale at day 14**	14 days	-	-	-	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)	adjOR*=1,74 (1,01; 3,14) ^RR=0.67 (0.42; 1.05)	-	
Patients with >1 serious adverse event, n/N (%)		9/353 (2.5)	0/48 (0.0)	11/402 (2.7)	adjOR*=2,10 (0,51; 0,77)	-	
Subgroup analysis according to CRP tercile subgroups							
Secondary Analysis of Primary Outcome, model restricted to Immune Modulation Therapy Domain participants	CRP lowest tercile (<102 µg/mL)	nd	-	-	-	adjOR*=1.62 (0.76; 4.57)	-
	CRP middle tercile (102-187 µg/mL)		-	-	-	adjOR*=1.44 (0.73; 2.75)	-
	CRP highest tercile (>187 µg/mL)		-	-	-	adjOR*=2.25 (1.08; 6.46)	-
Secondary Analysis of Hospital Survival, model restricted to Immune Modulation Therapy Domain participants	CRP lowest tercile (<102 µg/mL)		-	-	-	adjOR*=1.66 (0.71; 5.79)	-
	CRP middle tercile (102-187 µg/mL)		-	-	-	adjOR*=1.61 (0.66; 4.26)	-
	CRP highest tercile (>187 µg/mL)		-	-	-	adjOR*=1.80 (0.73; 7.88)	-
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.							

¹ 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).

² 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)

³ 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 9. Opis metodyki i wyników badania Lescure 2021

Lescure 2021					
Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (NCT04327388, Lancet Respir Med., 4.03.2021)					
Methodology	Population	Intervention1	Intervention2	Control	Limitations
Phase 3, randomized, double-blind, multinational study Randomization: 2:2:1, stratified by disease severity (severe or critical) and use of systemic corticosteroids Study: 28/03/2020 – 2/09/2020 Follow-up: 60 days 45 hospitals in Argentina, Brazil, Canada, Chile, France, Germany, Israel, Italy, Japan, Russia, and Spain	N=420 (randomized) N=416 (received treatment or placebo) Severe or critical COVID-19 <u>Inclusion criteria:</u> – ≥18 years; – hospitalised for laboratory-confirmed SARS-CoV2 in any specimen within 2 weeks prior to randomisation; – evidence of pneumonia by chest imaging or auscultation, – severe disease (need for supplemental oxygen by nasal cannula, simple face mask, or another similar device) or critical disease (need for supplemental oxygen delivered by non-rebreather mask or high-flow nasal cannula, use of invasive or non-invasive ventilation, or treatment in ICU); <u>Exclusion criteria:</u> At least 1 of the following (in the investigator's opinion): – low probability of surviving or remaining at the investigational site beyond 48 h, – dysfunction of ≥2 organ systems, – need for ECMO or renal replacement therapy at screening, – ANC < 2000 cells/mm ³ or ALT > 5xULN or <50000 platelets/mm ³ at screening, – active/incompletely treated/suspected/known extrapulmonary tuberculosis, – suspected/known active systemic bacterial or fungal infections within 4 weeks of screening.	Ni1=161 (randomized) Ni1=159 (received treatment) <u>Sarilumab 200 mg, single i.v. infusion*</u>	Ni2=173 (randomized) Ni2=173 (received treatment) <u>Sarilumab 400 mg, single i.v. infusion*</u>	Nc=86 (randomized) Nc=84 (received placebo) Placebo	– mITT analysis; – about 10% of patients received a second masked infusion of treatment; – some patients use corticosteroids before treatment.
	Median age (IQR) – yr	58.0 (51.0–67.0)	58.0 (48.0–67.0)	58.0 (48.0–67.0)	
	Male sex – n/N (%)	108/159 (68)	99/173 (57)	54/84 (64%)	
	Severity of illness (%)	Severe	58	61	65
Critical		41	39	35	
Multisystem organ dysfunction		1	0	0	
	Type of oxygen delivery device (%)	Nasal cannula	42	39	49
Simple face mask		28	27	25	
Non-rebreather face mask		8	14	10	
High-flow nasal cannula		9	5	4	
Non-invasive ventilation		2	1	2	
Invasive mechanical ventilation		10	13	11	
Other		2	1	0	
	Systemic corticosteroid use before dosing (%)	16	24	19	

Lescure 2021										
	Duration of hospital stay before dosing – median (IQR), days		3.0 (1.0–4.0)	2.0 (2.0–4.0)	4.0 (2.0–6.0)					
	Admitted to ICU before dosing (%)		38	34	33					
	Duration of ICU stay before dosing – median (IQR), days		2.0 (1.0–3.0)	2.0 (1.0–3.0)	1.0 (1.0–3.5)					
Results										
Outcome		Event	Follow-up period (days)	Sarilumab (200 mg)	Sarilumab (400 mg)	Placebo	Statistical significance of differences			
							Relative parameter (95%CI)		Absolute parameter (95%CI)	
							SAR200 vs PLB	SAR400 vs PLB	SAR200 vs PLB	SAR400 vs PLB
Primary endpoint										
Time to improvement of ≥ 2 points on a 7-point clinical assessment scale** - median (95% CI), days	Overall	60	10.0 (9.0; 12.0)	10.0 (9.0; 13.0)	12.0 (9.0; 15.0)	HR=1.03 (0.75; 1.40)	HR= 1.14 (0.84; 1.54)	-	-	
	Severe disease		9.0 (9.0; 10.0)	9.0 (8.0; 10.0)	1.11 (0.77; 1.61)	HR=1.11 (0.77; 1.61)	HR=1.10 (0.77; 1.59)			
	Critical disease		12.0 (9.0; 19.0)	13.0 (11.0; 16.0)	15.0 (8.0; 25.0)	HR=0.96 (0.53; 1.72)	HR=1.13 (0.64; 2.00)			
Secondary endpoints										
Patients alive at day 29 – n/N (%)	Overall	29	143/159 (90)	159/173 (92)	77/84 (92)	difference: -1.7 (-9.3; 5.8) \wedge RR=0.98 (0.90; 1.07)	difference: 0.2 (-6.9; 7.4) \wedge RR=1.01 (0.94; 1.09)	-	-	
	Severe disease		87/92 (95)	99/105 (94)	54/55 (98)	difference: -3.6 (-9.4; 2.2) \wedge RR=0.96 (0.91; 1.02)	difference: -3.9 (-9.6; 1.8) \wedge RR=0.96 (0.91; 1.02)			
	Critical disease		55/65 (85)	55/68 (85)	23/29 (79)	difference: 5.3 (-11.8; 22.5) \wedge RR=1.07 (0.86; 1.32)	difference: 8.9 (-7.7; 25.5) \wedge RR=1.02 (0.82; 1.27)			
Patients alive at day 60 – n/N (%)		60	142/159 (89.3)	155/173 (89.6)	75/84 (89.3)	difference: 0.0 (-8.2; 8.2) \wedge RR=1.01 (0.93; 1.11)	difference: 0.0 (-8.2; 8.2) \wedge RR=1.00 (0.92; 1.10)	-	-	
Time to resolution of fever – median (95% CI), days		29	8.0 (7.0; 9.0)	8.0 (7.0; 9.0)	7.0 (6.0; 12.0)	HR=0.92 (0.60; 1.40)	HR=0.92 (0.60; 1.40)			
Percent of days with fever by day 29 – LS mean (SE)		60	6.8 (1.2)	8.0 (1.1)	12.7 (1.6)	difference: -5.9 (-10.1; -1.7)	difference: -4.7 (-8.8; -0.6)			
Time to resolution of fever and improvement in oxygenation – median (95% CI), days		60	9.0 (8.0; 10.0)	10.0 (9.0; 13.0)	10.0 (9.0; 13.0)	HR=0.82 (0.52; 1.28)	HR=0.82 (0.53; 1.26)	-	-	
Time to improvement in oxygenation – median (95% CI), days		28	6.0 (5.0; 7.0)	6.0 (5.0; 7.0)	7.0 (5.0; 8.0)	HR=1.17 (0.86; 1.58)	HR=1.11 (0.83; 1.50)			
Percent of ventilator-free days in the first 28 days – LS mean (SE)		60	74.8 (2.2)	75.7 (2.1)	77.3 (3.0)	difference: -2.4 (-10.2; 5.3)	difference: -1.6 (-9.2; 6.1)			
Time to saturation $\geq 94\%$ on room air – median (95% CI), days		60	8.0 (6.0; 10.0)	8.0 (8.0; 11.0)	8.0 (7.0; 11.0)	HR=1.1 (0.8; 1.4)	HR=1.1 (0.8; 1.4)	-	-	
Initiation of mechanical ventilation, noninvasive ventilation, or use of high-flow nasal cannula – %			20.5	23.4	19.1	difference: 1.4 (-10.3; 13.0)	difference: 4.3 (-7.4; 16.0)			
Proportion of patients with need for ICU care – %			11.2	14.9	12.5	difference: -1.3 (-12.0; 9.4)	difference: 2.4 (-8.4; 13.3)			
Summary of number of days of hospitalisation among patients alive – LS mean (SE)		60	15.6 (1.0)	16.1 (0.9)	15.9 (1.3)	difference: -0.2 (-3.5; 3.0)	difference: 0.2 (-3.0; 3.5)	-	-	
Time from first dose to discharge due to recovery – median (95% CI), days		60	11.0 (10.0; 15.0)	13.0 (10.0; 15.0)	13.0 (10.0; 15.0)	HR=1.05 (0.79; 1.40)	HR=1.00 (0.76; 1.33)			
Safety										
Treatment-emergent adverse event (TEAE) – n/N (%)		60	103/159 (65)	121/173 (70)	55/84 (65)	\wedge RR=0.99 (0.82; 1.20)	\wedge RR=1.07 (0.89; 1.28)	-	-	
Serious TEAE – n/N (%)			42/159 (26)	51/173 (29)	20/84 (24)	\wedge RR=1.11 (0.70; 1.76)	\wedge RR=1.24 (0.79; 1.94)			

Lescure 2021								
TEAE leading to death – n/N (%)		17/159 (11)	18/173 (10)	9/84 (11)	^RR=1.00 (0.47; 2.14)	^RR=0.97 (0.46; 2.07)		
AE of special interest – n/N (%)		53/159 (33)	76/173 (44)	18/84 (21)	^RR=1.56 (0.98; 2.48)	^RR=2.05 (1.32; 3.19)	-	NNH=4 (3;10)
Authors' conclusion: This trial did not show efficacy of sarilumab in patients admitted to hospital with COVID-19 and receiving supplemental oxygen. Adequately powered trials of targeted immunomodulatory therapies assessing survival as a primary endpoint are suggested in patients with critical COVID-19.								

ANC - absolute neutrophil count; HR – hazard ratio; PLB – placebo; RR – risk ratio.

*An option for a second dose existed (within the assigned treatment group) within 24–48 h of the first dose, based on the investigator's benefit-risk assessment (amended protocol 02; April 8, 2020).

**7-point ordinal scale, with numerical values defined as follows: (1) death; (2) admitted to hospital, on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation; (3) admitted to hospital, on non-invasive ventilation or high-flow oxygen devices; (4) admitted to hospital, requiring supplemental oxygen; (5) admitted to hospital, not requiring supplemental oxygen, requiring ongoing medical care (COVID-19-related or otherwise); (6) admitted to hospital, not requiring supplemental oxygen, no longer requiring ongoing medical care; and (7) discharged from hospital.

^Agency's own calculations.

Tabela 10. Opis metodyki i wyników badania Sivapalasingam 2021

Sivapalasingam 2021						
A Randomized Placebo-Controlled Trial of Sarilumab in Hospitalized Patients with Covid-19 (NCT04315298, medRxiv, 14.05.2021)						
Methodology	Population	Intervention1	Intervention2	Control	Limitations	
Phase 2/3*, randomized, double-blind multicenter study Randomization: Phase 2: 2:2:1; stratified by corticosteroid use and disease severity Study: 18/03/2020 – 2/07/2020	N=457 (phase 2 – results not available) N=1365 (phase 3) Adults hospitalized with Covid-19	Ni1=489 (Cohort1**)	Ni2=582 (Cohort1**)	Nc=294 (Cohort1**)	– pre-print status of publication; – Supplementary Appendix not available; – results of phase 2 study not available at a full range (figure only); – no specific information about SOC therapy.	
	<u>Inclusion criteria:</u> – ≥18 years; – hospitalized with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 requiring supplemental oxygen and/or assisted ventilation;	Sarilumab 200 mg, single i.v. infusion	Sarilumab 400 mg, single i.v. infusion	Placebo		
	<u>Exclusion criteria:</u> – in the opinion of the investigator, not surviving > 48 h; – ANC < 2000 cells/mm ³ , AST or ALT > 5xULN or <50000 platelets/mm ³ , – treatment with anti-IL 6, anti-IL-6R antagonists, or with Janus kinase inhibitors (JAKi) in the past 30 days, – active/incompletely treated/suspected/known extrapulmonary tuberculosis; – suspected/known active systemic bacterial or fungal infections.	All patients received local standard of care (SOC), including corticosteroids and open-label use of putative treatments for Covid-19.				
	Phase 3 Cohort 2 only: – known or suspected history of immunosuppression or immunodeficiency disorder; – require renal replacement therapy for acute kidney injury; – use of ECMO.					
	Severe COVID-19 – n/N (%)	140/489 (29)	137/582 (24)	70/294 (24)		
	Overall	242/489 (49)	338/582 (58)	170/294 (58)		
	Critical COVID-19 – n/N (%)					
	Receiving MV	104/489 (21)	132/582 (23)	62/294 (21)		
	Not receiving MV	138/489 (28)	204/582 (35)	108/294 (37)		

Sivapalasingam 2021									
Baseline characteristics for critical patients		Intervention1 Ni1=242	Intervention2 Ni2=338	Control Nc=170					
Median age (IQR) – yr		59.0 (50.0; 69.0)	59.0 (50.0; 69.0)	59.0 (50.0; 69.0)					
Male sex – n/N (%)		175/242 (72.3)	227/338 (67.2)	111/170 (65.3)					
Comorbidities (%)	Hypertension	46.7	55.0	54.1					
	Diabetes	21.9	16.6	18.2					
	Obesity	40.5	51.5	45.3					
Systemic corticosteroid use (%)		30.6	35.8	36.5					
Results									
Outcome							Statistical significance of differences		
Event	Follow-up period (days)	Sarilumab (200 mg)	Sarilumab (400 mg)	Placebo	Relative parameter (95%CI)		Absolute parameter (95%CI)		
					Sarilumab (200 mg) vs placebo	Sarilumab (400 mg) vs placebo	Sarilumab (200 mg) vs placebo	Sarilumab (400 mg) vs placebo	
Primary endpoint									
≥1-point improvement in clinical status from baseline to day 22 using the 7-Point Ordinal Scale	Critical patients – n/N (%)	22	137/242 (56.6)	174/338 (51.5)	92/170 (54.1)	RD=2.5 (-7.2, 12.2) ^ARR=1.05 (0.88; 1.25)	RD=-2.6 (-11.7, 6.5) ^ARR=0.95 (0.80; 1.13)	-	-
	Critical patients receiving MV – n/N (%)		45/104 (43.3)	57/132 (43.2)	22/62 (35.5)	RD=7.1 (-8.4; 21.7) ^ARR=1.22 (0.82; 1.82)	RD=7.5 (-7.4; 21.3) ^ARR=1.22 (0.83; 1.79)		
	Critical patients not receiving MV – n/N (%)		92/138 (66.7)	117/204 (57.4)	70/108 (64.8)	RD=2.0 (-9.7, 13.9) ^ARR=1.03 (0.86; 1.23)	RD=-7.5 (-18.3, 3.9) ^ARR=0.88 (0.74; 1.06)		
Secondary endpoints									
Mortality	Critical patients receiving MV (%)	29	-	36.4	41.9	-	RD= -5.5 (-20.2; 8.7)	-	-
	Critical patients not receiving MV – n/N (%)		-	26.5	15.7	-	RD=10.7 (0.9; 19.3)		
	Critical patients – n/N (%)	60	70/242 (28.9)	114/338 (33.7)	59/170 (34.7)	HR=0.81 (0.57; 1.14)	HR=1.00 (0.73; 1.36)		
	Critical patients receiving MV – n/N (%)		39/104 (37.5)	52/132 (39.4)	32/62 (51.6)	HR=0.65 (0.41; 1.03) ^ARR=0.73 (0.51; 1.03)	HR=0.69 (0.44; 1.07) ^ARR=0.76 (0.55; 1.05)		
	Critical patients not receiving MV – n/N (%)		31/138 (22.5)	61/204 (29.9)	27/108 (25.0)	HR=0.90 (0.54; 1.51) ^ARR=0.90 (0.57; 1.41)	HR=1.30 (0.82; 2.04) ^ARR=1.20 (0.81; 1.76)		
Recovery	Critical patients receiving MV (%)	22	-	31.8	25.8	-	RD= 5.7 (-8.4; 18.2)		
	Critical patients not receiving MV (%)		-	54.4	63.9	-	RD=-9.5 (-20.4; 2.0)		
Safety									
≥ 1 serious adverse events (SAEs) – n/N (%)	Critical patients	22	119/242 (49.2)	183/338 (54.1)	89/170 (52.4)	^ARR=0.94 (0.78; 1.14)	^ARR=1.03 (0.87; 1.23)	-	-
	Critical patients receiving MV		65/104 (62.5)	88/132 (66.7)	44/62 (71.0)	^ARR=0.88 (0.71; 1.10)	^ARR=0.94 (0.77; 1.15)		
	Critical patients not receiving MV		54/138 (39.1)	93/204 (45.6)	45/108 (41.7)	^ARR=0.94 (0.69; 1.27)	^ARR=1.09 (0.84; 1.43)		
≥ 1 adverse event of special interest (AESIs) – n/N (%)	Critical patients	22	107/242 (44.2)	150/338 (44.4)	61/170 (35.9)	^ARR=1.23 (0.96; 1.58)	^ARR=1.24 (0.98; 1.56)		
	Critical patients receiving MV		56/104 (53.8)	71/132 (53.8)	31/62 (50.0)	^ARR=1.08 (0.79; 1.46)	^ARR=1.08 (0.80; 1.44)		
	Critical patients not receiving MV		51/138 (37.0)	77/204 (37.7)	30/108 (27.8)	^ARR=1.33 (0.92; 1.93)	^ARR=1.36 (0.96; 1.93)		

Sivapalasingam 2021

Authors' conclusion: In hospitalized patients with Covid-19 receiving MV, numerical benefits with sarilumab did not achieve statistical significance, but benefit may be greater in patients receiving corticosteroids. A larger study is required to confirm this observed numerical benefit.

MV – mechanical ventilation; RD – risk difference; RR – risk ratio; RRR- relative risk reduction; SAEs – serious adverse events.

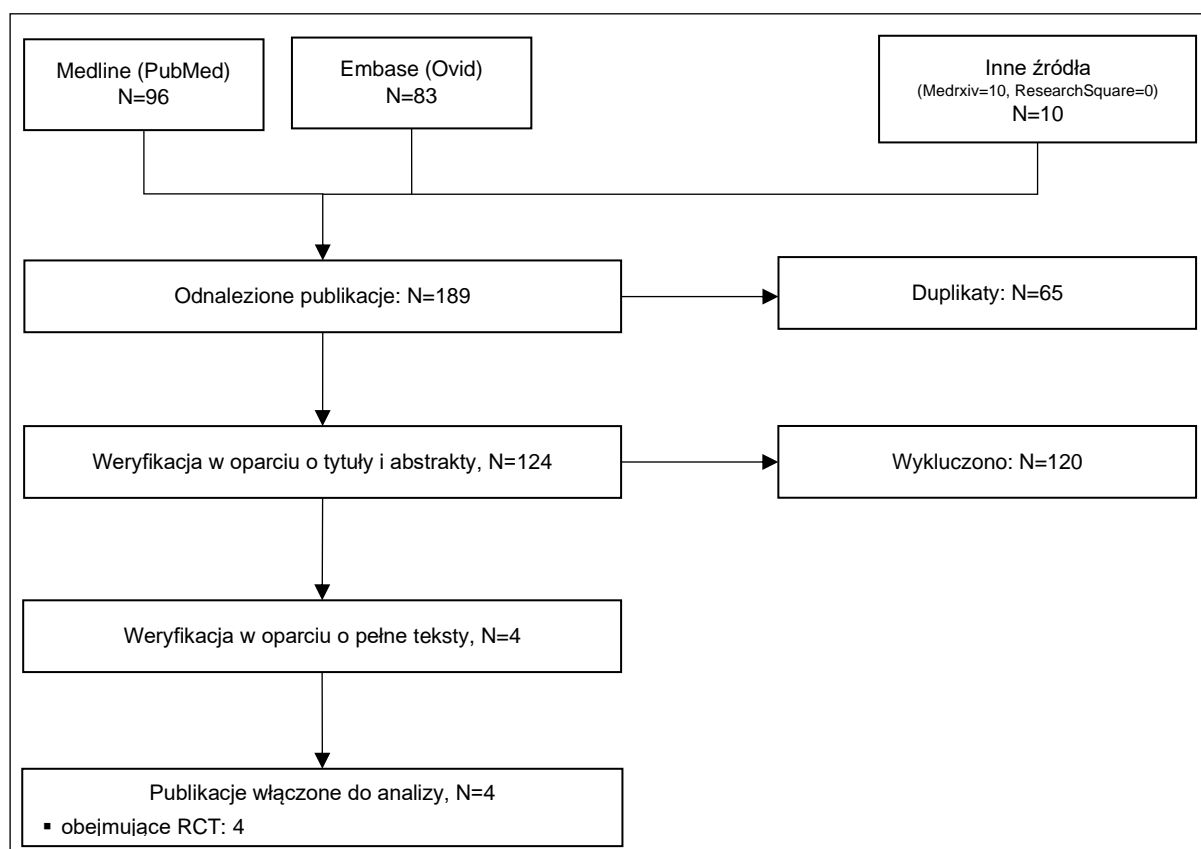
*The phase 2 and phase 3 parts of the study used the same entry and stratification criteria until a pre-specified phase 2 interim analysis of 457 patients indicated potential benefit of sarilumab 400 mg in patients in the critical stratum (high-flow supplemental oxygen and/or mechanical ventilation) and potential harm of sarilumab 400 mg in patients in the severe (low-flow supplemental oxygen) and MSOD strata. Subsequently, the Independent Data Monitoring Committee recommended discontinuation of enrollment into the severe and MSOD strata and elimination of the 200-mg dose. Thereafter, the phase 3 protocol was amended to restrict enrollment to critical patients receiving mechanical ventilation with further randomization (2:1) to sarilumab 400 mg and placebo (cohort 1) and to add a new cohort of critical patients receiving mechanical ventilation randomized to sarilumab 800 mg or placebo (cohort 2) and a new cohort of critical patients not receiving mechanical ventilation, but requiring high-flow oxygen or non-invasive ventilation, randomized to sarilumab 800 mg or placebo (cohort 3). In addition, the following adaptations were implemented prior to database lock: the phase 3 primary analysis population was changed to patients randomized to the critical stratum receiving MV (without extracorporeal membrane oxygenation [ECMO]) who were randomized to the sarilumab 400-mg group or placebo, the primary end point was changed from the time to ≥ 2 -point improvement in clinical status using a 7-point ordinal scale to the proportion with ≥ 1 -point improvement from baseline to day 22, and the sample size was re-calculated.

**randomized to Phase 3 study.

^Agency's own calculations.

Tabela 11. Strategie wyszukiwania w PubMed i Embase

Bazy informacji medycznej	Wyniki
Pubmed	5.07.2021
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"	150 292
2. "sarilumab" OR "SAR-153191" OR "REGN-88" OR "Kevzara"	224
3. 1 AND 2, Filters: English, Polish	96
Embase	5.07.2021
1. (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 or 2019-nCoV-2 or Wuhan coronavirus or SARS-CoV-2 or 2019 novel coronavirus or COVID-19 virus or coronavirus disease 2019 or COVID19 or Wuhan seafood market pneumonia virus or COVID-19 or COVID 19).ab,kw,ti.	143 883
2. ("sarilumab" OR "SAR-153191" OR "REGN-88" OR "Kevzara").ab,kw,ti.	475
3. 1 and 2, Filters: English, Polish	83



Rysunek 1. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (data wyszukiwania: 5.07.2021)

Tabela 12. Badania pierwotne włączone do przeglądu Agencji

L.p.	Badanie	Tytuł
Włączone badania pierwotne		
1.	The REMAP-CAP Investigators / Gordon 2021	Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19
2.	The REMAP-CAP Investigators / Derde 2021	Effectiveness of Tocilizumab, Sarilumab, and Anakinra for critically ill patients with COVID-19. The REMAP-CAP COVID-19 Immune Modulation Therapy Domain Randomized Clinical Trial
3.	Lescure 2021	Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial
4.	Sivapalasingam 2021	A Randomized Placebo-Controlled Trial of Sarilumab in Hospitalized Patients with Covid-19

Piśmiennictwo

1. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Apr 22;384(16):1491-1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433. Epub 2021 Feb 25.
2. The REMAP-CAP Investigators, Derde, Effectiveness of Tocilizumab, Sarilumab, and Anakinra for critically ill patients with COVID-19 The REMAP-CAP COVID-19 Immune Modulation Therapy Domain Randomized Clinical Trial, medRxiv 2021.06.18.21259133; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.18.21259133>.
3. Lescure FX, Honda H, Fowler RA, et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 May;9(5):522-532. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00099-0. Epub 2021 Mar 4.
4. Sivapalasingam S, Lederer D, Bhore R, et al. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Sarilumab in Hospitalized Patients with Covid-19. medRxiv 2021.05.13.21256973; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.13.21256973>