

Ai Direttori Generali  
Ai Direttori delle Farmacie Ospedaliere  
Ai Responsabili dei Servizi Farmaceutici Territoriali  
Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate

Agli Ordini Provinciali dei Medici  
Agli Ordini Provinciali dei Farmacisti

e p.c.

Al Direttore Generale Area Sanità e Sociale  
All'U.O. Cure primarie e strutture socio-sanitarie territoriali  
Regione del Veneto

Al Direttore Generale Azienda Zero

Gent.mi,

si trasmette la Determina AIFA n. 73543/2021 del 16 giugno 2021 (pubblicata nella GU Serie Generale n.143 del 17/06/2021) che inserisce Tocilizumab nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento dei pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica, nel rispetto delle condizioni indicate nell'Allegato 1 al provvedimento.

In particolare, si considerano candidabili al trattamento con Tocilizumab i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti:

- Pazienti recentemente ospedalizzati ricoverati in terapia intensiva da meno di 24/48 ore che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi; oppure pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP  $\geq$  75 mg/L).
- Soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di desametasone o altri cortisonici. Per rapida progressione clinica si intende fabbisogno di ossigeno in rapido aumento, pur senza necessità di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi (CRP  $\geq$  75 mg/L).

Nell'Allegato 1 sono presenti inoltre gli elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire un rapporto tra i benefici e i rischi del medicinale sul singolo paziente.

La Determina sopra citata ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale, ovvero dal 18/06/2021.

Si invitano le SS.LL. in indirizzo ad informare tutti i soggetti interessati.

Distinti saluti.

Il Direttore  
Direzione Farmaceutico - Protesica - Dispositivi Medici  
Dott.ssa Giovanna Scroccaro

Referente della materia: dott.ssa Olivia Basadonna  
tel.041.2791408  
[olivia.basadonna@regione.veneto.it](mailto:olivia.basadonna@regione.veneto.it)

**REGIONE del VENETO**

Area Sanità e Sociale  
Segreteria Direzione Farmaceutico - Protesica - Dispositivi medici  
Rio Novo, Dorsoduro 3493 - 30123 Venezia  
Tel. 041.2793412 - 3415 - 3406 fax 041-279 3468  
e-mail: [assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it](mailto:assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it)  
PEC: [area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it](mailto:area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it)

DETERMINA 16 giugno 2021.

**Inserimento del medicinale «Tocilizumab» nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento dei pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica.** (Determina n. 73543/2021).

IL DIRIGENTE  
DELL'AREA PRE-AUTORIZZAZIONE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito con modificazioni dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA);

Visto il decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, 20 settembre 2004, n. 245, e successive modificazioni, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento AIFA;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'AIFA, adottato dal Consiglio di amministrazione con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Vista la determinazione direttoriale n. 257 del 13 marzo 2020 di conferma della determinazione direttoriale di delega n. 1792 del 13 novembre 2018, con cui la dott.ssa Sandra Petraglia, dirigente dell'Area pre-autorizzazione, è stata delegata dal direttore generale all'adozione dei provvedimenti di autorizzazione della spesa di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie, nei limiti della disponibilità del «Fondo del 5%», di cui all'art. 48, commi 18 e 19, lettera a) del decreto-legge n. 269/2003, convertito con modificazioni dalla legge n. 326/2003 e dei provvedimenti per l'aggiornamento dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge n. 648/1996;

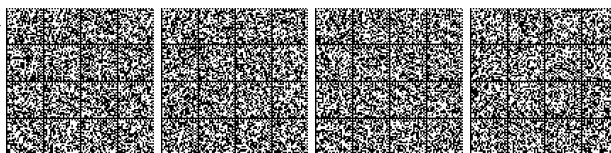
Visto il decreto del Ministro della salute 28 settembre 2004 che ha costituito la Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA;

Visto il decreto del Ministro della salute 20 settembre 2018 che ha ricostituito la Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA;

Visto il decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, relativo alle misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la determinazione del tetto di spesa per l'anno 1996 e, in particolare, l'art. 1, comma 4, che dispone l'erogazione a totale carico del Servizio sanitario nazionale per i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, dei medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e dei medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata;

Visto il provvedimento della Commissione unica del farmaco (CUF), del 20 luglio 2000, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 219 del 19 settembre 2000 con errata-corrige nella *Gazzetta Ufficiale* n. 232 del 4 ottobre 2000, concernente l'istituzione dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648;

Visto il provvedimento CUF del 31 gennaio 2001, concernente il monitoraggio clinico dei medicinali inseriti nel succitato elenco, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* del 24 marzo 2001, n. 70;



Vista la delibera del Consiglio dei ministri 13 gennaio 2021 recante «Proroga dello stato di emergenza in conseguenza del rischio sanitario connesso all'insorgenza di patologie derivanti da agenti virali trasmissibili» che estende lo stato di emergenza nazionale fino al 31 aprile 2021;

Considerato il protrarsi dell'emergenza sanitaria a livello nazionale e mondiale;

Considerati i risultati di otto studi clinici randomizzati che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di TOCILIZUMAB nel trattamento del COVID e che hanno mostrato una maggiore efficacia del medicinale nei pazienti con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica;

Ritenuto opportuno consentire la prescrizione di detto medicinale a totale carico del Servizio sanitario nazionale per i pazienti adulti affetti da COVID-19, ospedalizzati e con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica;

Tenuto conto della decisione assunta dalla CTS dell'AIFA nelle riunioni del 6, 7, 8, 9 e 12 aprile 2021 - Stralcio verbale n. 44;

Vista la delibera di approvazione del Consiglio d'amministrazione di AIFA del 28 maggio 2021, n. 34 - punto n. 2;

Tenuto conto delle decisioni assunte dalla CTS dell'AIFA in relazione alla scheda d'uso del medicinale «Tocilizumab» per il trattamento dei pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica, nelle riunioni del 12 aprile 2021 e 9 giugno 2021;

Ritenuto, pertanto, di includere il medicinale «Tocilizumab» nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale istituito ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento dei pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica;

Determina:

Art. 1.

Il medicinale «Tocilizumab» è inserito, ai sensi dell'art. 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, nell'elenco istituito col provvedimento della Commissione unica del farmaco, per le indicazioni terapeutiche di cui all'art. 2.

Art. 2.

1. Il medicinale di cui all'art. 1 è erogabile, a totale carico del Servizio sanitario nazionale, per il trattamento dei pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica, nel rispetto delle condizioni per esso indicate nell'allegato che fa parte integrante della presente determinazione.

2. Ai fini della consultazione delle liste dei farmaci a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, si rimanda agli elenchi pubblicati sul sito istituzionale dell'AIFA <https://www.aifa.gov.it/web/guest/legge-648-96> e agli aggiornamenti sui farmaci per il trattamento della malattia COVID-19 presenti alla pagina <https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>

Art. 3.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 16 giugno 2021

*Il dirigente:* PETRAGLIA



**Tocilizumab nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19****CTS, 09 giugno 2021**

|                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Si forniscono di seguito elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire un rapporto fra i benefici e i rischi del medicinale sul singolo paziente. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Per quali pazienti è raccomandabile?</b>                                                                                                                  | <p>Alla luce delle attuali conoscenze l'utilizzo di tocilizumab può essere rimborsato dal SSN per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica.</p> <p>In particolare, si considerano candidabili al trattamento con tocilizumab i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti recentemente ospedalizzati ricoverati in terapia intensiva da meno di 24/48 ore che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi; oppure pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP<math>\geq</math>75 mg/L).</li> <li>• Soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di desametasone, o altri cortisonici. Per rapida progressione clinica si intende fabbisogno di ossigeno in rapido aumento, pur senza necessità di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi (CRP<math>\geq</math>75 mg/L).</li> </ul> |
| <b>A quali dosaggi è preferibilmente prescrivibile e in quali forme?</b>                                                                                     | <p><b>Dosaggio consigliato</b></p> <p>Il dosaggio raccomandato di tocilizumab nei pazienti adulti è di pari a 8 mg/kg, da somministrare mediante infusione endovenosa della durata di 60 minuti.</p> <p>In assenza di miglioramento clinico dei segni e dei sintomi dopo la prima dose, può essere somministrata una seconda dose ad un intervallo minimo di almeno 8 ore.</p> <p>Non sono consigliate dosi superiori a 800 mg per infusione.</p> <p>Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica del medicinale RoActemra®.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza</b>                                                                                            | <p>Tocilizumab (RoActemra®) è un farmaco ospedaliero con prescrizione limitativa. Per l'indicazione ammessa alla rimborsabilità in L648/96 la prescrizione è limitata ai clinici operanti nei centri indicati dalla Regione per la gestione del COVID-19.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?</b>                                                                                          | <p><b>Avvertenze</b> (da scheda tecnica):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infezioni attive in atto (diverse da COVID-19) che potrebbero peggiorare con l'utilizzo di tocilizumab</li> <li>• storia di ulcerazione intestinale o diverticolite</li> <li>• epatopatia attiva e compromissione epatica</li> </ul> <p>Per altre informazioni sulla sicurezza si vedano la scheda tecnica e gli studi recentemente pubblicati. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_it.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_it.pdf</a></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |



|                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Può essere prescritto insieme ad altri farmaci?</b></p> | <p><b>Principali Interazioni</b> (da scheda tecnica):</p> <p>Quando si inizia o si interrompe la terapia con tocilizumab, i pazienti in trattamento con medicinali il cui dosaggio deve essere aggiustato su base individuale e che sono metabolizzati mediante CYP450 3A4, 1A2 o 2C9 (quali metilprednisolone, desametasone, (con la possibilità della sindrome da sospensione del glucocorticoide orale), atorvastatina, bloccanti dei canali del calcio, teofillina, warfarin, fenprocumone, fenitoina, ciclosporina o benzodiazepine) devono essere monitorati, poiché potrebbe essere necessario un incremento della loro dose per mantenere l'effetto terapeutico. In considerazione della sua lunga emivita (<math>t_{1/2}</math>) di eliminazione, l'effetto di tocilizumab sull'attività dell'enzima CYP450 può persistere per diverse settimane dopo l'interruzione della terapia.</p> <p>Per altre informazioni sulle interazioni farmacologiche si veda la scheda tecnica e si consulti il sito: <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/">https://www.covid19-druginteractions.org/</a>.</p> |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### Inquadramento

**Tocilizumab** (RoActemra® concentrato per soluzione per infusione 20 mg/ml) è un anticorpo monoclonale umanizzato in grado di legarsi in modo aspecifico ai recettori dell'IL-6 sia solubile (sIL-6R) che di membrana (mIL-6R), dimostrando di inibire i segnali da essi mediati.

Tocilizumab (TCZ) è indicato per le seguenti condizioni cliniche:

- artrite reumatoide (AR) grave, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con metotrexato (MTX);
- AR da moderata a grave in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano intolleranti a precedente terapia con uno o più Farmaci Antireumatici Modificanti la Malattia (Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARDs) o anti-TNF;
- artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs) attiva in pazienti con età  $\geq 2$  anni che non abbiano risposto adeguatamente o siano intolleranti a precedenti terapie con FANS o corticosteroidi sistemici;
- poliartrite idiopatica giovanile (AIGp; fattore reumatoide positivo o negativo e oligoartrite estesa), in combinazione con MTX, in pazienti di età  $\geq 2$  anni che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con MTX;
- sindrome da rilascio di citochine (cytokine release syndrome, CRS) indotta da linfociti CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies) severa o potenzialmente letale negli adulti e nei pazienti pediatrici di età  $\geq 2$  anni.

### Razionale

Il razionale di utilizzo del TCZ nei pazienti complessi con infezione da SARS-CoV-2 si basa sulla capacità di bloccare il recettore dell'IL-6 (IL-6R), impedendo così gli effetti dell'attivazione della cascata pro-infiammatoria.

IL-6 rappresenta il target di una potenziale strategia terapeutica nel trattamento dei casi gravi e critici di pazienti affetti da COVID-19. L'infezione da SARS-CoV-2 induce una risposta immunitaria dell'ospite eccessiva e aberrante, associata a una sindrome da distress respiratorio acuto e, nella maggior parte dei pazienti critici, a una "tempesta di citochine" (aumento dei livelli plasmatici e tissutali di varie citochine che producono danno a lungo termine e fibrosi del tessuto polmonare). Numerosi studi hanno evidenziato una correlazione tra i livelli di IL-6 e una più veloce progressione della malattia da SARS-CoV-2 (*Mojtabavi H et*



al. 2020). È stato ipotizzato che terapie che hanno come bersaglio le citochine coinvolte in questa aberrante risposta infiammatoria (tra cui appunto IL-6) possano avere un importante ruolo terapeutico nel ritardare il danno polmonare nei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2.

### **Principali evidenze disponibili**

#### Studi clinici randomizzati

Negli ultimi mesi si sono resi disponibili i risultati di 9 studi clinici randomizzati controllati, pubblicati su importanti riviste internazionali, finalizzati a valutare l'efficacia e la sicurezza di TCZ nel trattamento del COVID.

I principali risultati sono riassunti a seguire in ordine cronologico:

- 01/05/2021: vengono pubblicati i risultati, disponibili in forma di *pre-print* dal febbraio 2021, relativi al trattamento con tocilizumab ottenuti nello studio RECOVERY (*Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY*), un ampio trial *multi-arm* adattivo volto a valutare l'efficacia di differenti opzioni terapeutiche per pazienti COVID-19 ricoverati (*RECOVERY Trial*, 2021). I soggetti ospedalizzati con ipossia ( $\text{SaO}_2 < 92\%$  o che richiedevano terapia con ossigeno) e con indici di flogosi elevati ( $\text{CRP} \geq 75 \text{ mg/L}$ ) venivano randomizzati a tocilizumab in aggiunta alla terapia standard o al trattamento standard (SOC). Sono stati randomizzati 4.116 soggetti (2.022 nel braccio in trattamento con TCZ e 2.094 nel braccio SOC): il 45% riceveva ossigenoterapia a bassi flussi, il 41% era in supporto respiratorio non invasivo e il 14% era in ventilazione meccanica invasiva; inoltre l'82% dei partecipanti riceveva corticosteroidi all'arruolamento. Complessivamente, il decesso è stato riscontrato in 621/2.022 (31%) dei pazienti assegnati a TCZ e 729/2.094 (35%) dei pazienti nel gruppo SOC (RR 0.85; 95%CI 0.76-0.94;  $p = 0.0028$ ). Risultati coerenti sono stati osservati in tutti i sottogruppi di pazienti pre-specificati. In particolare, è stato osservato un chiaro beneficio in termini di mortalità in coloro che assumevano corticosteroidi sistemici. I pazienti assegnati a tocilizumab avevano inoltre maggiori probabilità di essere dimessi vivi dall'ospedale entro 28 giorni (57% contro 50%; RR 1,22; IC 95% 1.12-1.34;  $p < 0.0001$ ). Restrungendo l'analisi al sottogruppo di coloro che non ricevevano ventilazione meccanica invasiva al basale, i pazienti assegnati a TCZ avevano una minore probabilità di raggiungere l'endpoint composito di ventilazione meccanica invasiva o morte (35% vs 42%; RR 0.84; IC 95% 0.77-0.92;  $p < 0.0001$ ). In una meta-analisi sui risultati di mortalità che gli autori conducono includendo anche altri 7 studi gli autori riportano una riduzione in termini relativi di circa il 14% del rischio di morte (RR 0.86; 95%CI 0.78-0.94;  $P=0.0017$ ).
- 04/03/2021: *Soin AS et al – COVINTOC Study – Lancet Respir Med 2021*: vengono pubblicati on line i risultati di un piccolo studio randomizzato, in aperto, condotto in India tra maggio e agosto 2020. Lo studio prevedeva l'arruolamento di soggetti adulti con malattia di stadio moderato severo secondo la classificazione locale indiana e la randomizzazione al trattamento con tocilizumab (6 mg/kg) vs lo *standard of care* (SOC). I gruppi in studio non erano perfettamente bilanciati al baseline in quanto una proporzione maggiore di soggetti con COVID severo era randomizzata nel gruppo di trattamento con tocilizumab; e percentuali di soggetti in trattamento con corticosteroidi (91%) e remdesivir (rispettivamente 43% e 41%) erano ben bilanciate tra i due gruppi. Sebbene l'endpoint primario (rappresentato dalla progressione clinica da moderato a severo o da severo al decesso a 14 giorni) fosse stato raggiunto in un numero minore di soggetti nel gruppo trattato con tocilizumab (8/91, pari al 9%) rispetto al gruppo SOC (11/88, pari al 13%), tale differenza non era statisticamente significativa (-3.71; 95%CI -18.23; 11.19;  $p=0.42$ ). In una analisi post-hoc relativa esclusivamente ai soggetti con COVID severo, la differenza tra i due gruppi in termini di progressione della malattia a 14 giorni era statisticamente significativa a vantaggio del braccio trattato con tocilizumab (8/50 vs 14/41).



- 25/02/2021: *Gordon AC et al for the REMAP-CAP Investigators; NEJM 2021*: vengono pubblicati i risultati relativi al *domain* di terapie immunomodulanti (anti-IL-6) dello studio REMAP-CAP (*Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia*), ampia piattaforma di trial *open-label, multi-domain*, adattivo volto a valutare l'efficacia di differenti opzioni terapeutiche per pazienti COVID-19 ricoverati. Il *domain* relativo alla terapia immunomodulante prevedeva l'arruolamento di soggetti adulti ricoverati in terapia intensiva, che, entro 24 ore dall'inizio di una terapia di supporto d'organo, venivano randomizzati a tocilizumab (8mg/kg; n=353), sarilumab (400 mg; n=48), o terapia standard non immunomodulante (n=402). Tutti i soggetti, eccetto 3, ricevevano supporto respiratorio all'arruolamento: alti flussi con canula nasale nel 29% dei casi, ventilazione meccanica non invasiva o invasiva rispettivamente nel 42% e 29% dei soggetti. Rispetto all'endpoint primario (rappresentato da una scala ordinale che combinava la mortalità ospedaliera e i giorni privi di supporto d'organo fino al giorno 21 di osservazione), i dati dello studio hanno prodotto un *odds ratio* stimato di 1.46 (95%CI 1.25-2.24) e di 1.76 (95%CI 1.17-2.91) per una maggiore efficacia associata rispettivamente a tocilizumab e sarilumab rispetto a nessuna modulazione immunitaria, con un alto grado di certezza statistica (con una probabilità di essere superiore a nessuna modulazione immunitaria del 99.9% per tocilizumab e del 99.5% per sarilumab). In particolare il numero di giorni privi di supporto d'organo era pari a 10 (IQR, da -1 a 16) nel gruppo trattato con tocilizumab, a 11 (IQR, 0-16) nel gruppo trattato con sarilumab e 0 (IQT, da -1 a 15) nel gruppo placebo. La mortalità ospedaliera era pari al 28% (98/350) per TCZ, 22.2% (10/45) per sarilumab e 35.8% (142/397) per il gruppo di controllo (con una differenza statisticamente significativa).
- 25/02/2021: *Rosas IO et al. 2020 (COVACTA Study)*: Lo studio COVACTA è un trial randomizzato in doppio cieco vs placebo, condotto in 9 paesi in Europa, US e Canada, che prevedeva la randomizzazione in rapporto 2:1 a tocilizumab ev (8 mg/kg fino a un massimo di 800 mg ripetibili dopo 8-24 ore dalla precedente in caso di mancata risposta) o placebo. Lo studio arruolava soggetti adulti con polmonite severa (SaO<sub>2</sub><93% e Pa/Fi <300 mmHg); l'endpoint era rappresentato dal *clinical status* al giorno 28 sulla base della scala a 7-categorie del WHO. Nello studio sono stati arruolati 438 soggetti (294 nel braccio in trattamento con TCZ e 144 nel braccio placebo). Si noti che i soggetti randomizzati al TCZ presentavano percentuali minori di soggetti trattati con steroidi e antivirali. Tra i due gruppi in studio non si evidenziavano differenze statisticamente significative in termini di *clinical status*, né di mortalità a 28 giorni (19.7% vs 19.4%), mentre si registravano tempi più brevi di dimissione (20 vs 28 giorni) e di permanenza in ICU (9.8 vs 15.5 giorni).
- 20/01/2021: *Veiga VC et al. 2021 (TOCIBRAS Study)*: si tratta di un piccolo studio condotto in Brasile che arruolava soggetti in terapia con ossigeno o in ventilazione meccanica e con almeno 2 biomarcatori di infiammazione alterati (tra CRP, D dimero, LDH e ferritina) e ne prevedeva la randomizzazione a TCZ (8 mg/kg; n=65) o standard di cura (n=64). L'endpoint primario era originariamente rappresentato dal *clinical status* a 51 giorni sulla scala ordinale a 7- categorie del WHO, ma successivamente, a causa dell'impossibilità di dimostrare l'assunzione di proporzionalità delle probabilità, l'endpoint primario è stato modificato in un endpoint composito di mortalità e ventilazione meccanica. Lo studio è stato precocemente interrotto dal DSMB dopo l'arruolamento di 129 soggetti per un eccesso di morti nel gruppo di trattamento attivo: 18/65 (28%) nel gruppo TCZ e 13/64 (20%) nel gruppo SOC (OR 1.54; 0.66-3.66). In particolare il numero di decessi era maggiore nel trattamento con TCZ (17%) rispetto al trattamento SOC (3%). Tali dati sono tuttavia di difficile interpretazione a causa della precoce interruzione dello studio, del numero esiguo di soggetti arruolati e degli ampi margini di incertezza nella stima dell'effetto.



- 17/12/2020: *Salama C et al. 2021 (EMPACTA Study)*: si tratta di uno studio randomizzato, in doppio-cieco condotto vs placebo. Lo studio prevedeva l'arruolamento di adulti ricoverati per polmonite con  $\text{SaO}_2 < 94\%$  ma che non necessitassero di C-PAP o di ventilazione meccanica. In totale sono stati arruolati 249 soggetti nel gruppo con TCZ e 128 soggetti nel gruppo placebo. In generale la popolazione arruolata non presentava quadri clinici molto compromessi: il 9.3% della popolazione era nella categoria 2 della scala WHO, il 64% in categoria 3 e il 26.5% in categoria 4. L'endpoint primario era l'endpoint composito di mortalità e ventilazione meccanica al giorno 28 ed era raggiunto nel 12,0% dei soggetti trattati con TCZ e nel 19,3% del gruppo placebo (HR 0.56; IC 95% 0.33- 0.97;  $P = 0,04$  al log-rank test). Il decesso per qualsiasi causa entro il giorno 28 si è verificato nel 10.4% dei pazienti nel gruppo tocilizumab e nell'8.6% di quelli nel gruppo placebo (differenza tra i gruppi non significativa).
- 20/10/2020 *Hermine O et al. 2020 (CORIMUNO Trial)*: studio randomizzato, open-label con disegno di analisi bayesiana, condotto in Francia su soggetti adulti con polmonite da COVID-19 che richiedono ossigeno a flussi  $> 3\text{L/min}$  ma che non sono in ventilazione meccanica né ricoverati in terapia intensiva. I partecipanti sono stati randomizzati a TCZ ( $n=64$ ) o a trattamento standard ( $n=67$ ). Lo studio prevedeva due endpoint primari rappresentati dal raggiungimento di un punteggio  $> 5$  nello score a 10 punti del WHO Clinical Progression Scale (WHO-CPS) al giorno 4 e dalla sopravvivenza senza necessità di ventilazione meccanica a 14 giorni. Un punteggio WHO-CPS è stato ottenuto in 12 soggetti trattati con TCZ e in 19 soggetti del gruppo di controllo, con una probabilità a posteriori che non ha raggiunto la soglia del 95%. Per contro, al giorno 14, un numero significativamente minore di soggetti trattati con TCZ necessitava di ventilazione meccanica rispetto al controllo (24% vs 36%) con una probabilità a posteriori superiore al 95%.  
Una successiva analisi dei dati dello studio CORIMUNO con un follow-up più lungo (*Meriette et al. 2021*), a 90 giorni, ha evidenziato una differenza statisticamente significativa in termini di riduzione della mortalità nel braccio tocilizumab rispetto al trattamento standard (7/63 pari a 11% vs 11/67 pari al 18%; HR 0.64; 95% CI, 0.25-1.65).
- 20/10/2020: *Salvarani C et al. 2020*: Studio italiano, multicentrico, randomizzato, in aperto. Lo studio ha visto la partecipazione di 24 centri clinici italiani e prevedeva l'arruolamento di soggetti affetti da polmonite da COVID-19 con un rapporto  $\text{Pa/FiO}_2$  tra 200-300 mmHg e con fenotipo infiammatorio definito come febbre e livelli elevati di CRP. I soggetti erano randomizzati a ricevere tocilizumab o il trattamento standard (i soggetti nel gruppo di controllo, al peggioramento, potevano fare terapia con TCZ). L'endpoint primario dello studio era un endpoint composito di ricorso alla ventilazione meccanica invasiva, decesso o aggravamento con  $\text{Pa/FiO}_2 < 150$  mmHg. Lo studio è stato interrotto dal DSMB prematuramente, dopo l'arruolamento di 126 pazienti (un terzo della casistica prevista) per futilità a seguito di una *interim analysis* che non ha dimostrato differenze significative in termini di progressione clinica tra i due gruppi in studio (28.3% vs 27.0%).
- 21/20/2020: *Stone JH et al. 2020*: Studio randomizzato in doppio-cieco, controllato vs placebo in cui sono stati arruolati soggetti con polmonite da COVID-19,  $\text{SatO}_2 < 92\%$ , stato infiammatorio. L'endpoint primario era rappresentato dall'endpoint combinato di tempo al decesso o all'intubazione. Nello studio sono stati arruolati 243 soggetti (161 nel gruppo TCZ e 82 nel gruppo placebo) e i due gruppi non differivano in termini di tempo al decesso o all'intubazione. A 14 giorni, il 18,0% dei pazienti nel gruppo tocilizumab e il 14,9% dei pazienti nel gruppo placebo avevano avuto un peggioramento della malattia. Il tempo mediano all'interruzione dell'ossigeno supplementare è stato di 5,0 giorni (95% CI, 3,8-7,6) nel gruppo tocilizumab e 4,9 giorni (95% CI, 3,8-7,8) nel gruppo placebo ( $P = 0,69$ ).



Nel complesso i dati derivanti dagli studi clinici randomizzati sono di non facile interpretazione a causa delle importanti differenze tra i diversi studi in termini di popolazione studiata (per gravità, trattamenti concomitanti e timing di inizio della terapia) e dei differenti *outcome* valutati (Angriman F et al. 2021). Analizzando nel dettaglio le popolazioni incluse negli studi clinici si nota che i setting in cui tocilizumab ha mostrato maggiore efficacia sono rappresentati da pazienti con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica. In particolare, si considerano candidabili al trattamento con tocilizumab i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi da meno di 24/48 ore, o in condizioni cliniche rapidamente ingravescenti che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi, in presenza di elevati livelli di indici di flogosi ( $\text{CRP} \geq 75 \text{ mg/L}$ ). L'utilizzo può altresì essere considerato in soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica malgrado l'utilizzo di desametasone che richiedono un fabbisogno di ossigeno in rapido aumento pur senza necessità di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi ( $\text{CRP} \geq 75 \text{ mg/L}$ ).

#### Studi osservazionali

Sono stati condotti numerosi studi osservazionali, sia prospettici che retrospettivi, che hanno valutato l'utilizzo di tocilizumab nei soggetti con COVID-19.

In particolare, è stata recentemente pubblicata una meta-analisi in cui sono stati valutati 10 studi osservazionali per un totale di 1.358 soggetti trattati (Malgie J et al. 2020). La qualità degli studi è stata considerata adeguata per 9/10 studi e i risultati hanno evidenziato, nel gruppo di soggetti trattati con TCZ, una mortalità inferiore del 12% rispetto al gruppo di controllo (95%CI 4.6%-20%), con un NNT, nel caso della stima più conservativa e aggiustando per l'eterogeneità, pari a 11.

#### Revisioni scientifiche e meta-analisi

Si sono rese disponibili revisioni scientifiche e meta-analisi aggiornate in tempo reale ("*living systematic review and network meta-analysis*") condotte da importanti gruppi di ricerca in cui sono sintetizzati i risultati degli studi clinici di volta in volta disponibili.

- In una delle principali *living systematic review* disponibili, curata dal gruppo Cochrane in collaborazione con numerose istituzioni universitarie e di ricerca ([https://covid-nma.com/living\\_data/index.php](https://covid-nma.com/living_data/index.php)), l'analisi dei dati disponibili derivanti da RCT, aggiornata al 11/04/2021 e inclusivi anche dei dati dello studio RECOVERY, conferma un effetto protettivo del tocilizumab su outcome di mortalità (RR 0.89; 95%CI 0.82-0.97) e di tempo al miglioramento clinico (RR 1.27; 95%CI 1.13-1.43).
- 16/04/2021 – Selveraj V et al. 2021: si tratta di una meta-analisi che ha preso in considerazione 9 studi randomizzati controllati per un totale di 6.490 soggetti inclusi: 3.358 soggetti trattati con tocilizumab e 3.132 trattati con cure standard/placebo. L'analisi aggregata ha mostrato un rischio significativamente ridotto di mortalità per tutte le cause (RR 0.89; 95% CI 0.80-0.98,  $p = 0.02$ ) e progressione alla ventilazione meccanica (RR 0.80, 95% CI 0.71-0.89,  $p < 0.0001$ ) nel gruppo trattato con tocilizumab rispetto alla terapia standard o al placebo. Inoltre, c'è stata una tendenza verso un miglioramento del tempo mediano alla dimissione ospedaliera (RR 1,28, IC 95% 1,12-1,45,  $p = 0,0002$ ).
- 18/03/2021- Ghosn L et al. 2021: viene pubblicata una review del gruppo Cochrane relativa all'utilizzo degli inibitori dell'IL-6 per COVID-19. Analizzando i dati relativi a 8 trial randomizzati per un totale di



6.363 partecipanti, l'utilizzo di tocilizumab riduce la mortalità per tutte le cause a 28 giorni rispetto allo standard di cura o al placebo (RR 0.89; 95%CI 0.82-0.97; *high-certainty evidence*), mentre l'effetto su altri outcome risulta ancora incerto.

- 12/02/2021 – Khan FA et al. 2021: si tratta di una revisione sistematica e meta-analisi in cui sono stati considerati differenti trattamenti immunomodulanti: anakinra, sarilumab, siltuximab, e tocilizumab. Sono stati inclusi 71 studi (di cui 6 RCT) per un totale di 22.058 soggetti. Il tocilizumab è risultato essere il farmaco più studiato (60/71 studi). Nell'ambito degli studi prospettici, TCZ è risultato associato ad miglioramento della sopravvivenza in un'analisi non controllata (unadjusted-RR 0.83, 95% CI 0.72-0.96,  $I^2=0.0\%$ ). Nell'ambito delle valutazioni retrospettive, TCZ è risultato associato ad una minore gravità utilizzando come endpoint una scala ordinale di severità della malattia (OR 1.34, 95% CI 1.10-1.64,  $I^2=98\%$ ) e a un ridotto rischio di morte (AdjHR 0.52, 95% CI 0.41-0.66,  $I^2=76.6\%$ ). Tuttavia gli studi retrospettivi erano gravati da una rilevante eterogeneità che rende difficilmente interpretabili i risultati ottenuti.
- 30/12/2020 – Kim MS et al. 2020: si tratta di una revisione sistematica e *network meta-analysis* (NMA) per valutare sistematicamente l'efficacia comparativa e la sicurezza degli interventi farmacologici per COVID-19 e il livello di evidenza alla base di ciascun regime di trattamento in diversi contesti clinici. Sono stati inclusi nella revisione un totale di 110 studi (40 RCTs e 70 studi osservazionali). Nelle analisi che includevano anche gli studi osservazionali tocilizumab si associava ad una ridotta mortalità sia nel setting di soggetti non ricoverati in terapie intensive (OR 0.43, 95% CI 0.30 to 0.60,  $p < 0.001$ ), sia nei soggetti con malattia di grado severo (OR 0.62, 95% CI 0.42 to 0.90,  $p = 0.012$ ).

#### Raccomandazioni di organismi internazionali

- **National Institutes of Health (NIH):** NIH ha aggiornato le proprie raccomandazioni a seguito della disponibilità dei dati relativi agli studi REMAP-CAP e RECOVERY [Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines (ultimo aggiornamento della sezione specifica: 21 aprile 2021)]. Il panel raccomanda l'uso di tocilizumab (dose singola endovenosa di 8 mg / kg di peso corporeo effettivo, fino a 800 mg) in combinazione con desametasone (6 mg al giorno per un massimo di 10 giorni) in pazienti ospedalizzati che presentano un rapido scompenso della respirazione dovuto a COVID-19. I pazienti inclusi in questa popolazione sono:
  - Pazienti ospedalizzati di recente (entro 3 giorni) che sono stati ricoverati in unità di terapia intensiva (ICU) nelle 24 ore precedenti e che necessitano di ventilazione meccanica invasiva, ventilazione meccanica non invasiva (NIV) o ossigeno con canula nasale ad alto flusso (HFNC) ( $> 0,4 \text{ FiO}_2/30 \text{ L/min}$  di flusso di ossigeno) (BIIa); *or*
  - Pazienti ospedalizzati di recente (entro 3 giorni), non in terapia intensiva con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono NIV o HFNC e che hanno marcatori di infiammazione significativamente aumentati (BIIa) (Nota: il criterio di inclusione dello studio RECOVERY per l'infiammazione era la proteina C-reattiva [CRP]  $\geq 75 \text{ mg / L}$ ).

Per i pazienti ospedalizzati con ipossiemia che richiedono una supplementazione di ossigeno convenzionale, le evidenze disponibili non sono sufficienti per identificare i soggetti che possano trarre maggior beneficio dall'aggiunta di tocilizumab. Alcuni membri del panel raccomandano l'utilizzo di tocilizumab anche in pazienti che mostrano un fabbisogno di ossigeno in rapido aumento durante il trattamento con desametasone e hanno una PCR  $\geq 75 \text{ mg / L}$  ma che non richiedono ancora NIV o HFNC.



- **Infectious Diseases Society of America (IDSA)** la società americana pubblica le Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 (ultimo aggiornamento della sezione specifica: 17/02/2021)

Nell'ambito dei pazienti ricoverati in ospedale con COVID-19 grave o critico in rapida evoluzione, il panel delle linee guida IDSA suggerisce di utilizzare il tocilizumab in aggiunta allo standard di cura (cioè steroidi) piuttosto che al solo standard di cura. (Raccomandazione condizionale, scarsa certezza delle prove).

- **NHS Interim Position Statement:** Interleukin-6 inhibitors (tocilizumab or sarilumab) for patients admitted to ICU with COVID-19 pneumonia (adults) - 22 February 2021 (<https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2021/02/C1143-interim-clinical-commissioning-policy-tocilizumab-rps-v2.pdf>):

*"I medici dovrebbero prendere in considerazione la prescrizione di tocilizumab per via endovenosa seguendo i criteri definiti sotto per i pazienti in terapia intensiva. Il sarilumab per via endovenosa potrebbe essere considerato come un'alternativa (se disponibile).*

....

Criteri di eleggibilità:

I pazienti devono soddisfare tutti i criteri di ammissibilità e nessuno dei criteri di esclusione. I pazienti sono idonei ad essere presi in considerazione per tocilizumab o sarilumab se:

- Soggetti con infezione da COVID-19 confermata da test microbiologico o fortemente sospetta secondo la valutazione di un team multidisciplinare **AND**
- Soggetti in trattamento con desametasone o cortisonico equivalente **AND**
- Soggetti con CRP  $\geq 75\text{mg/L}$ ; AND SaO<sub>2</sub> < 92% in aria ambiente OR necessità di supplementazione di O<sub>2</sub>  
**OR**
- Soggetti non trattati con inibitore dell'IL-6 per COVID-19 nel corso del ricovero ed entro 24-48 ore dall'inizio del supporto respiratorio (ossigeno nasale ad alto flusso, pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) o ventilazione meccanica invasiva o non invasiva)

Criteri di esclusione:

- Nota ipersensibilità a tocilizumab o sarilumab [REMAP-CAP e RCP controindicazione]
- Infezione coesistente che potrebbe essere peggiorato da tocilizumab o sarilumab [RCP controindicazione]
- Sono trascorse più di 24 ore dal ricovero in ICU o più di 24 ore dopo avvio del supporto respiratorio (a seconda di quale sia il maggiore) [REMAP-CAP]
- Una alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST) basale più di 5 volte il limite superiore del normale (si raccomanda cautela se gli enzimi epatici sono più di 1,5 volte il limite superiore del normale) [REMAP-CAP e RCP speciale avvertenze e precauzioni per l'uso]
- Una conta piastrinica al basale inferiore a  $50 \times 10^9 / \text{L}$  [REMAP-CAP e RCP speciale avvertenze e precauzioni per l'uso]
- Conta assoluta dei neutrofili al basale inferiore a  $2 \times 10^9 / \text{L}$  [Avvertenza speciale RCP e precauzioni per l'uso]
- Una condizione o un trattamento preesistente che determina un'immunosoppressione in corso [RCP avvertenze speciali e precauzioni per l'uso]."



**Riferimenti bibliografici**

Angriman F, Ferreyro BL, Burry L, et al. Interleukin-6 receptor blockade in patients with COVID-19: placing clinical trials into context. *Lancet Respir Med*. 2021 Apr 27:S2213-2600(21)00139-9. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00139-9. Epub ahead of print. PMID: 33930329; PMCID: PMC8078877.

Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Mar 18;3:CD013881. doi: 10.1002/14651858.CD013881. PMID: 33734435.

Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al for the REMAP-CAP Investigators. 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. PMID: 33631065; PMCID: PMC7953461.

Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021 Jan 1;181(1):32-40. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820. PMID: 33080017; PMCID: PMC7577198.

Khan FA, Stewart I, Fabbri L, Moss S, Robinson K, Smyth AR, Jenkins G. Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19. *Thorax*. 2021 Feb 12:thoraxjnl-2020-215266. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215266. Epub ahead of print. PMID: 33579777.

Kim MS, An MH, Kim WJ, Hwang TH. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Med*. 2020 Dec 30;17(12):e1003501. doi: 10.1371/journal.pmed.1003501. PMID: 33378357; PMCID: PMC7794037.

Malgie J, Schoones JW, Pijls BG. Decreased mortality in COVID-19 patients treated with Tocilizumab: a rapid systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 23:ciaa1445. doi: 10.1093/cid/ciaa1445. Epub ahead of print. PMID: 32964913; PMCID: PMC7543350.

Mariette X, Hermine O, Tharaux PL, et al. Effectiveness of Tocilizumab in Patients Hospitalized With COVID-19: A Follow-up of the CORIMUNO-TOCI-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021 May 24. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.2209. Epub ahead of print. PMID: 34028504.

RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 May 1;397(10285):1637-1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0. PMID: 33933206; PMCID: PMC8084355.

Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa2028700. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33631066; PMCID: PMC7953459.

Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Jan 7;384(1):20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33332779; PMCID: PMC7781101.

Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al; RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021 Jan 1;181(1):24-31. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615. PMID: 33080005; PMCID: PMC7577199.



Selvaraj V, Khan MS, Bavishi C, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with COVID-19: A Meta Analysis of Randomized Controlled Trials. *Lung*. 2021 May 29:1–10. doi: 10.1007/s00408-021-00451-9. Epub ahead of print. PMID: 34050796; PMCID: PMC8164079.

Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 May;9(5):511-521. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00081-3. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33676589; PMCID: PMC8078880.

Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 10;383(24):2333-2344. doi: 10.1056/NEJMoa2028836. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33085857; PMCID: PMC7646626.

Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, et al; Coalition covid-19 Brazil VI Investigators. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ*. 2021 Jan 20;372:n84. doi: 10.1136/bmj.n84. PMID: 33472855; PMCID: PMC7815251.

21A03738

