

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Julho 2022

**Ampliação de uso do medicamento tocilizumabe
para o tratamento de pacientes adultos com Covid-19
hospitalizados**

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

VERSÃO PRELIMINAR

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no **Quadro 1** que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Custos do medicamento avaliado.....	18
Tabela 2. Custo mensal e anual do tratamento por paciente.....	18
Tabela 3. Análise de custo-efetividade (caso-base).....	30
Tabela 4. Análise de custo-efetividade (cenário alternativo).....	30
Tabela 5. Parâmetros e população utilizados no modelo de impacto orçamentário.....	32
Tabela 6. Cenário atual do market share para caso-base e cenário alternativo 1.....	32
Tabela 7. Cenário proposto de market share para o caso-base e cenário alternativo 1.....	32
Tabela 8. Cenário atual do market share para cenário alternativo 2 e 3.....	32
Tabela 9. Cenário proposto de market share para o cenário alternativo 2 e 3.....	32
Tabela 10. Resultado do Impacto orçamentário (caso-base).....	33
Tabela 11. Resultado do Impacto orçamentário (cenário alternativo 1).....	33
Tabela 12. Resultado do Impacto orçamentário (cenário alternativo 2).....	33
Tabela 13. Resultado do Impacto orçamentário (cenário alternativo 3).....	34
Tabela 14. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).....	50
Tabela 15. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).....	52
Tabela 16. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática.....	79
Tabela 17. Tempo de internamento dos pacientes com tocilizumabe + terapia padrão e terapia padrão.....	84
Tabela 18. Eventos adversos para Tocilizumabe + terapia padrão vs terapia padrão.....	86
Tabela 19. Valores de utilidade utilizados no modelo.....	107
Tabela 20. Parâmetros de efetividade utilizados no modelo.....	108
Tabela 21. Custos utilizados no modelo.....	109
Tabela 22. Análise de custo-efetividade (caso-base).....	112
Tabela 23. Análise de custo-efetividade (cenário alternativo).....	115
Tabela 24. Parâmetros e população utilizados no modelo de impacto orçamentário.....	120
Tabela 25. Cenário atual do market share para caso-base e cenário alternativo 1.....	120
Tabela 26. Cenário proposto de market share para o caso-base e cenário alternativo 1.....	120
Tabela 27. Cenário atual do market share para cenário alternativo 2 e 3.....	121
Tabela 28. Cenário proposto de market share para o cenário alternativo 2 e 3.....	121
Tabela 29. Resultado do Impacto orçamentário (caso-base).....	122
Tabela 30. Resultados da análise de sensibilidade probabilística (caso-base).....	122
Tabela 31. Resultado do Impacto orçamentário (cenário alternativo 1).....	123
Tabela 32. Resultado do Impacto orçamentário (cenário alternativo 2).....	123
Tabela 33. Resultado do Impacto orçamentário (cenário alternativo 3).....	123

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	15
Quadro 2. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).....	19
Quadro 3. Sumário dos resultados dos três desfechos principais encontrados nas meta-análises de ECR selecionadas para síntese.....	20
Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.....	25
Quadro 5. Avaliação comparativa das RSMA de estudos observacionais descritas na seção anterior e dos estudos observacionais adicionais encontrados na revisão narrativa.....	27
Quadro 6. Características do modelo de análise de custo-efetividade.....	29
Quadro 7. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados em uso de ventilação não-invasiva ou cânula nasal de alto fluxo.....	36
Quadro 8. Avaliações elaboradas por Agências, Órgãos e Institutos de ATS.....	36
Quadro 9. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.....	53

Quadro 10. Caracterização geral dos estudos incluídos.....	56
Quadro 11. Caracterização e resultados das revisões sistemáticas com meta-análise incluídas.....	63
Quadro 12. Sumário dos resultados dos três desfechos principais encontrados nas meta-análises de ECR selecionadas para síntese.....	67
Quadro 13. Caracterização e resultados dos ensaios clínicos randomizados incluídos.....	70
Quadro 14. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas – AMSTAR 2.....	78
Quadro 15. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.	88
Quadro 16. Avaliação comparativa das RSMA de estudos observacionais descritas na seção anterior e dos estudos observacionais adicionais encontrados na revisão narrativa.....	90
Quadro 17. Características do modelo de análise de custo-efetividade.....	106

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Terapia medicamentoso do paciente hospitalizado com COVID-19.....	13
Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos.....	55
Figura 3. Meta-análise para mortalidade em 28 dias.....	82
Figura 4. Meta-análise para mortalidade em 60 dias.....	82
Figura 5. Meta-análise para progressão para ventilação mecânica em 28 dias.....	83
Figura 6. Meta-análise para progressão para mortalidade e ventilação mecânica invasiva (desfecho composto).....	84
Figura 7. Meta-análise para tempo de internamento.....	85
Figura 8. Meta-análise para eventos adversos gerais.....	86
Figura 9. Meta-análise para eventos adversos sérios.....	87
Figura 10. Árvore de decisão.....	110
Figura 11. Gráfico de dispersão (desfecho: anos de vida ajustados a qualidade - QALY).....	112
Figura 12. Gráfico de dispersão (desfecho: óbito evitado).....	113
Figura 13. Curva de aceitabilidade (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade - QALY).....	113
Figura 14. Curva de aceitabilidade (desfecho: óbito evitado).....	114
Figura 15. Diagrama de tornado (desfecho: QALY ganho).....	114

1.	APRESENTAÇÃO.....	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	INTRODUÇÃO	12
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	12
	4.2 Tratamento recomendado	12
	4.3 Tocilizumabe	14
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	15
	5.1 Preço da tecnologia.....	18
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	19
	6.1 Estudos selecionados	19
	6.2 Avaliação da qualidade e força da evidência	22
	6.3. Efeitos desejáveis da tecnologia	22
	Redução da mortalidade.....	22
	Progressão para ventilação mecânica invasiva.....	23
	Redução do tempo de internamento	24
	6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia	24
	Eventos adversos gerais e sérios	24
	6.5 Qualidade geral das evidências (GRADE).....	24
	6.6 Evidência complementar: revisão narrativa de estudos observacionais	27
	6.7 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	28
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	29
	7.1 Avaliação econômica.....	29
	7.2 Impacto orçamentário.....	31
8.	ACEITABILIDADE	34
9.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	35
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	35
11.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	36
12.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	37
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	38
14.	REFERÊNCIAS.....	39
	ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS.....	47
	ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	104
	ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	117

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação do tocilizumabe para o tratamento de pacientes adultos com COVID-19 hospitalizados no SUS, demandada pelo Ministro de Estado da Saúde. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal do Paraná (NATS UFPR) em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do tocilizumabe, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Tocilizumabe (Actemra®)

Indicação: Tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados

Demandante: Ministro de Estado da Saúde

Introdução: O tocilizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado recombinante IgG1 dirigido contra o receptor da interleucina-6 (IL-6, citocina pró-inflamatória), pode representar uma estratégia para a redução da duração ou gravidade da infecção causada por SARS-CoV-2 em pacientes hospitalizados devido as suas propriedades imunossupressoras e potencial de controle sobre a disfunção imunitária e a inflamação.

Pergunta: O uso de tocilizumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com COVID-19 hospitalizados, quando comparado as opções terapêuticas recomendadas no Brasil?

Evidências clínicas: Para seleção das evidências clínicas foi conduzida uma revisão sistemática da literatura em busca de ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas com meta-análises (RSMA) que avaliassem os efeitos do tocilizumabe como monoterapia ou associado aos cuidados usuais - definidos aqui como 'terapia padrão' (corticoesteróides sistêmicos, anticoagulantes, antimicrobianos/antivirais) no tratamento de pacientes adultos com COVID-19, hospitalizados (qualquer gravidade). As buscas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados: the Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e EMBASE. O risco de viés dos ECR foi avaliado pelas ferramentas Risk of Bias versão 2 da Cochrane e a qualidade metodológica das RSMA foi avaliada pela ferramenta AMSTAR-2. A confiabilidade na evidência foi graduada pelo sistema GRADE. Uma revisão narrativa adicional de estudos observacionais comparativos foi realizada para complementar a evidência encontrada. Ao todo, 58 artigos foram incluídos na presente revisão, sendo 16 deles referentes a 15 ECRs e 42 RSMA. Destas n=13 foram sintetizadas em profundidade (n=3 RSMA em rede e n=10 RSMA diretas/convencionais), uma vez que se referem a revisões mais recentes (publicadas em 2021-2022) e incluem um maior número de estudos primários. Destas, oito RSMA sintetizaram evidências exclusivamente de ECR sobre o uso de tocilizumabe em pacientes com COVID-19, sendo que parte dos autores apresentou os resultados por subgrupo populacional de acordo com a gravidade da doença. O número de ECR incluídos por RSMA variou de 6 a 12. Cinco RSMA apresentaram sínteses a partir de estudos observacionais (número de estudos incluídos variou entre 13 a 43), entretanto nenhum autor realizou análises por subgrupos da gravidade da doença. Um total de 15 ECR, conduzidos entre 2020 a 2022, comparando tocilizumabe + terapia padrão com terapia padrão foram analisados. De maneira geral, uma redução significativa, porém marginal, foi observada nas taxas de mortalidade em 28-30 dias e na progressão para ventilação mecânica para a população adulta hospitalizada (sem distinção da gravidade da doença) em uso de tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão: meta-análises conduzidas pelo NATS resultaram em: OR 0,84 [IC 95% 0,76-0,94]; p=0,003 e OR 0,77 [IC 95% 0,67-0,89], respectivamente. Um maior benefício do uso do tocilizumabe foi observado para o subgrupo de pacientes com COVID-19 grave (sem ventilação mecânica basal) com resultados para estes desfechos de OR 0,82 [IC 95% 0,73-0,92]; p<0,001 (mortalidade 28-30 dias) e OR 0,74 [IC 95% 0,64-0,87] (progressão para ventilação mecânica 28-30 dias), respectivamente. Em contrapartida, em pacientes com doença moderada ou crítica, não foi observado benefício no uso de tocilizumabe para estes mesmos desfechos (sem diferenças significativas comparado à terapia padrão). Não foram evidenciadas diferenças entre tratamentos para qualquer desfecho ou subgrupo populacional em períodos superiores a 60 dias. O tocilizumabe foi bem tolerado pelos pacientes (sem diferenças vs. terapia padrão para incidência de eventos adversos gerais e sérios). Não foram encontrados estudos com reporte sobre qualidade de vida. Não foram encontrados estudos com o comparador baricitinibe em monoterapia (medicamento aprovado no Brasil e incorporado recentemente pela CONITEC para essa indicação). O risco de viés dos estudos primários foi considerado baixo-moderado, e as RSMA foram consideradas com qualidade variando de muito baixa a alta (diferenças nos métodos de condução e reporte de resultados). A força da evidência, avaliada através do GRADE, foi julgada como de confiança moderada para o desfecho de progressão para ventilação mecânica e eventos adversos gerais, e alta para os desfechos de mortalidade e eventos adversos sérios.

Avaliação econômica: O resultado do caso-base evidenciou tocilizumabe + cuidado padrão com maior benefício clínico e maior custo total de tratamento em relação ao cuidado padrão: RCEI de R\$24.468,79 e R\$17.932,02, considerando, respectivamente, os desfechos QALY e óbitos evitados. Na análise de sensibilidade determinística, observou-se que a variável que mais impactou no modelo foi a probabilidade óbito dos pacientes hospitalizados com Covid-19 em uso de tratamento padrão. A análise de sensibilidade probabilística corrobora os resultados iniciais, mostrando que tocilizumabe

+ cuidado padrão apresenta um maior custo total de tratamento, porém com maior benefício clínico, em relação ao comparador para os desfechos QALY e óbitos evitados. Adicionalmente, em um cenário alternativo considerando apenas pacientes hospitalizados com COVID-19 grave, a análise de custo-efetividade de tocilizumabe + cuidado padrão demonstrou maior benefício clínico e um menor custo total de tratamento em relação ao cuidado padrão, com um valor de RCEI dominante, de -R\$1.866,64 e -R\$1.366,88, para QALY e óbitos evitados, respectivamente.

Análise de impacto orçamentário: Os resultados do caso-base demonstram que a incorporação de tocilizumabe em pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 num cenário de estabilização do número de casos de contaminação, leva a um impacto econômico positivo que inicia em R\$ 63 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 150,5 milhões no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 617,8 milhões em cinco anos. Utilizando os dados do cenário alternativo 1, considerando o surgimento de uma nova variante do coronavírus, com baixa resposta vacinal, observa-se um incremento que inicia em R\$ 75,6 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 150,5 milhões no quinto ano de análise, totalizando R\$ 640,9 milhões em cinco anos. Adicionalmente, um segundo cenário alternativo, considerando pacientes hospitalizados com COVID-19 grave demonstrou uma economia ao sistema que inicia em -R\$ 315,5 milhões no primeiro ano, chegando a -R\$ 754 milhões no quinto ano de análise, totalizando uma economia de -R\$ 3,1 bilhões em cinco anos, sendo que esta economia é mantida quando esse cenário considera o surgimento de uma nova variante com baixa resposta vacinal.

Recomendações internacionais: A agência Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Canadá) não tem até o momento, indicação aprovada para uso de tocilizumabe em COVID-19; o último parecer técnico disponível (2021) não recomenda o uso da terapia neste cenário devido as incertezas sobre seus riscos e benefícios. As agências Scottish Medicines Consortium (Escócia) e Pharmaceutical Management Agency (Nova Zelândia), apesar de ainda não terem aprovado o tocilizumabe para a indicação pretendida, permitem o acesso antecipado e *off-label* para pacientes hospitalizados elegíveis com pneumonia por COVID-19 (casos graves). As instituições National Institute of Health and Infectious Diseases Society of America (Estados Unidos), National Health and Medical Research Council (Austrália) e National Institute for Health and Care Excellence (Inglaterra) apresentam recomendações favoráveis, porém condicionais, para o uso de tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 elegíveis ao tratamento (casos moderados-graves e críticos). A Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou em abril de 2022 uma atualização do *Therapeutics and COVID-19: living guideline* no qual recomenda o uso de tocilizumabe em pacientes com COVID-19 grave ou crítico.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Uma tecnologia (anakinra) foi detectada no horizonte tecnológico para compor o esquema terapêutico de pacientes adultos com COVID-19 hospitalizados em uso de ventilação não-invasiva ou cânula nasal de alto fluxo.

Considerações finais: O tocilizumabe + terapia padrão reduziu de maneira significativa, porém marginal, as taxas de mortalidade em 28-30 dias e progressão para ventilação mecânica em 28-30 dias em pacientes hospitalizados com COVID-19 comparado à terapia padrão; um benefício mais significativo no uso desta tecnologia foi encontrado para população com doença grave (sem ventilação mecânica basal) (evidência com confiança alta). Entretanto, as análises para os subgrupos de pacientes tanto com doença crítica quanto em estado moderado-grave não revelaram diferenças entre no uso de tocilizumabe + terapia padrão vs. terapia padrão para estes mesmos desfechos (evidência com confiança moderada). Não foram encontradas diferenças entre tratamentos para desfechos mensurados após 60 dias. O tocilizumabe foi bem tolerado pelos pacientes (sem diferenças vs. terapia padrão para incidência de eventos adversos gerais e sérios). A análise de custo efetividade indica que R\$ 24.468,79 e R\$ 17.932,02 precisam ser investidos com tocilizumabe + cuidado padrão para ganho de 1 QALY e 1 óbito evitado, respectivamente na comparação com cuidado padrão em pacientes hospitalizados com COVID-19, ou seja, os parâmetros de custo-efetividade identificados ainda que não sugeriram economia com tocilizumabe + terapia padrão, sugerem um RCEI dentro de limiar de disposição a pagar, se considerado 1 PIB per capita. Por outro lado, no cenário alternativo, considerando pacientes hospitalizados com COVID-19 grave, observa-se uma economia de -R\$ 1.866,64 e -R\$ 1.366,88 como tocilizumabe + cuidado padrão para ganho de 1 QALY e 1 óbito evitado, respectivamente. A análise de impacto orçamentário, demonstra um incremento de custo da incorporação de tocilizumabe para pacientes hospitalizados com COVID-19, gerando um total acumulado de R\$ 617,8 milhões em cinco anos. No entanto, ao considerar somente pacientes hospitalizados com COVID-19 grave, observa-se uma economia de -R\$ 3,1 bilhões em cinco anos, ao analisarmos um cenário de estabilização da pandemia, porém mantendo muito próximo desses valores, quando um aumento de 20% (no primeiro ano) e 10% (no segundo ano), assumidos para o surgimento de uma nova variante com baixa resposta vacinal, foi presumido.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros da Conitec presentes na 110ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 07 de julho de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse encaminhada à consulta pública com recomendação favorável à incorporação do tocilizumabe para o tratamento de pacientes adultos com COVID-19 hospitalizados, no SUS, conforme diretriz do Ministério da Saúde.

VERSÃO PRELIMINAR

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) decretou a pandemia de COVID-19, infecção respiratória aguda causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2. A doença havia sido recém-descoberta em amostras de lavado broncoalveolar obtidas de pacientes com pneumonia de causa desconhecida na cidade de Wuhan (China) em dezembro de 2019. Neste período do início do surto, não existiam conhecimentos suficientes sobre a natureza do patógeno, taxa de disseminação e progressão clínica da doença, tendo sido adotadas medidas de saúde pública de restrições intensas de contato entre a população em geral para evitar a propagação do vírus. Ainda assim, a velocidade e a extensão alarmantes da disseminação da COVID-19 (chegando a mais de 530 milhões de casos confirmados em junho de 2022 e 6,30 milhões de mortes; sendo esses números no Brasil de cerca de 31 milhões de casos e 667 mil óbitos, respectivamente) têm desafiado muitos sistemas de saúde (1)(2).

A COVID-19 é uma doença trifásica (fases de infecção inicial, fase pulmonar e fase hiperimune), caracterizada por uma resposta hiperinflamatória que se inicia a partir do 10º dia do curso da doença e que pode levar a lesões de órgãos-alvo. As manifestações clínicas da doença estão comumente presentes entre o 2º e 14º dias de exposição ao SARS-CoV-2; entretanto, há um amplo espectro de sinais e sintomas apresentados pelos indivíduos contaminados, que podem incluir: febre ou calafrios, tosse, fadiga, dores musculares, dor de cabeça, dor de garganta, falta de ar ou dificuldade respiratória, perda do olfato ou do paladar, congestão nasal ou coriza, náusea ou vômito e diarreia. Em termos de gravidade, indivíduos contaminados podem apresentar-se como casos assintomáticos, quadros leves, quadros graves e até casos críticos em que é necessário o uso de oxigênio como suporte respiratório (3). Em consequência dessa heterogeneidade clínica, o tratamento da COVID-19 varia de acordo com os sintomas e com a fase da doença, sendo classificado como profilático, precoce ou tardio. Até o momento, poucas são as terapias farmacológicas eficazes e aprovadas para o tratamento da COVID-19 em pacientes hospitalizados, em especial com atuação sobre a resposta imunomodulatória e inflamatória (4)(5).

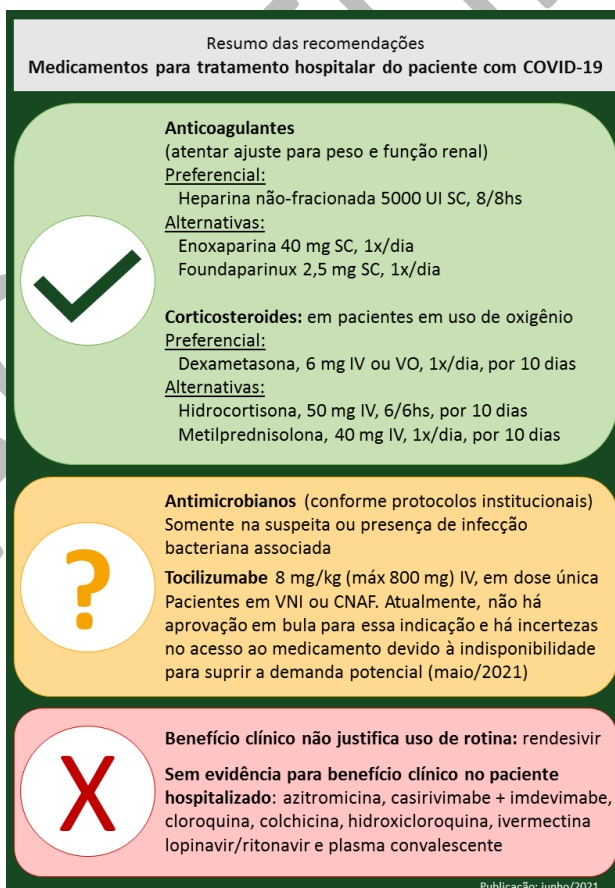
4.2 Tratamento recomendado

As evidências sobre a eficácia e segurança de terapias para o tratamento da COVID-19 em pacientes hospitalizados ainda são escassas e muitas vezes inconclusivas. Ainda assim, com o objetivo de disponibilizar opções terapêuticas mais céleres, diversos são os estudos clínicos avaliando o reaproveitamento ou propondo novas indicações para fármacos já disponíveis no mercado mundial (5).

No Brasil, até o momento, as seguintes terapias são indicadas no tratamento dos pacientes hospitalizados com COVID-19 de acordo com as últimas Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 publicadas em julho de 2021:

- Anticoagulantes em dose de profilaxia para tromboembolismo venoso, preferencialmente heparina não fracionada, na dose de 5.000 UI, subcutânea (SC) 8/8h, enquanto o paciente estiver hospitalizado;
- Corticosteroides nos pacientes com uso de O2 suplementar, preferencialmente dexametasona intravenosa ou via oral, na dose de 6 mg/dia, por 10 dias.
- Antimicrobianos não devem ser utilizados como profilaxia, devendo ser considerados somente naqueles pacientes com suspeita de infecção bacteriana associada.
- O uso de tocilizumabe 8 mg/kg (máximo 800 mg) IV, em dose única, pode ser considerado para pacientes em ventilação não invasiva (VNI) ou em uso recente de cânula nasal de alto fluxo (CNAF), em franca deterioração clínica. Contudo, atualmente, não há aprovação em bula para essa indicação.

Um resumo das indicações terapêuticas é apresentado na **Figura 1**.



Resumo das recomendações
Medicamentos para tratamento hospitalar do paciente com COVID-19

Anticoagulantes
(atentar ajuste para peso e função renal)
Preferencial:
Heparina não-fracionada 5000 UI SC, 8/8hs
Alternativas:
Enoxaparina 40 mg SC, 1x/dia
Foundaparinux 2,5 mg SC, 1x/dia

Corticosteroides: em pacientes em uso de oxigênio
Preferencial:
Dexametasona, 6 mg IV ou VO, 1x/dia, por 10 dias
Alternativas:
Hidrocortisona, 50 mg IV, 6/6hs, por 10 dias
Metilprednisolona, 40 mg IV, 1x/dia, por 10 dias

Antimicrobianos (conforme protocolos institucionais)
Somente na suspeita ou presença de infecção bacteriana associada

Tocilizumabe 8 mg/kg (máx 800 mg) IV, em dose única
Pacientes em VNI ou CNAF. Atualmente, não há aprovação em bula para essa indicação e há incertezas no acesso ao medicamento devido à indisponibilidade para suprir a demanda potencial (maio/2021)

Benefício clínico não justifica uso de rotina: rendesivir
Sem evidência para benefício clínico no paciente hospitalizado: azitromicina, casirivimabe + imdevimabe, cloroquina, colchicina, hidroxicloroquina, ivermectina, lopinavir/ritonavir e plasma convalescente

Publicação: junho/2021

Figura 1. Terapia medicamentoso do paciente hospitalizado com COVID-19

Fonte: Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 (5).

Ressalta-se que recentemente, em março de 2022, o fármaco baricitinibe (Olumiant®) foi incorporado no SUS com a indicação previamente aprovada pela ANVISA e recomendada pela OMS para o tratamento da COVID-19 em pacientes adultos hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva. O baricitinibe é um imunossupressor cujo mecanismo de ação consiste em bloquear a ação das enzimas conhecidas como Janus quinases, responsáveis por um importante papel nos processos inflamatórios induzidos pela de interleucina-6 (IL-6). Este fármaco é administrado via oral, 4 mg uma vez ao dia durante 14 dias ou até a alta hospitalar, o que ocorrer primeiro (6).

4.3 Tocilizumabe

Evidências recentes sugerem que níveis elevados IL-6 (>55 pg/mL) estão associados a uma maior gravidade e risco de mortalidade por COVID-19, o que leva a um crescente interesse no reposicionamento de terapias anti-inflamatórias para o tratamento desta doença (7). A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que exerce efeitos no fígado e em linfócitos, induzindo reagentes de fase aguda (p. ex. Proteína C-reativa, fibrinogênio e hepcidina de hepatócitos), e promove a diferenciação de células T e a produção de anticorpos, além de desempenhar um papel importante no controle de infecções virais. Neste contexto, o pressuposto da supressão da atividade da IL-6 poderia promover a mitigação do quadro inflamatório e disfunção imunitária, melhorando os resultados clínicos em pacientes hospitalizados infectados com o vírus SARS-CoV-2 (7).

O tocilizumabe (Actemra®) é um inibidor da IL-6 com indicações aprovadas no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2008 para o tratamento de doenças reumatológicas, nomeadamente: artrite reumatoide, artrite de células gigantes, artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite idiopática juvenil sistêmica (isolado ou em combinação com metotrexato). O tocilizumabe não tem, até o momento, indicação aprovada para tratamento da COVID-19 no país, sendo seu uso nestas condições exclusivamente *off-label*. No sistema público, esta tecnologia foi incorporada como uma opção terapêutica para pacientes com artrite reumatoide, sendo um dos medicamentos biológicos modificadores do curso da doença (posologia recomendada: IV, 8 mg/kg/dose, dose máxima de 800 mg) 1x/ a cada 4 semanas) (8). O fármaco apresenta farmacocinética dose-dependente, não linear e tem uma meia-vida de eliminação longa e dependente da concentração (8)(9).

Diante do seu mecanismo de ação e potencial benefício para os pacientes, algumas agências reguladoras internacionais, incluindo a Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos e European Medicines Agency (EMA) na Europa autorizaram em meados de 2021 a extensão da indicação de tocilizumabe para o tratamento de pacientes hospitalizados que estão recebendo corticosteroides sistêmicos e necessitam de oxigênio suplementar, ventilação mecânica não invasiva ou invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea (10)(11). Igualmente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda o uso de tocilizumabe em pacientes com COVID-19 grave ou crítico. O fármaco não está autorizado para uso em pacientes ambulatoriais com COVID-19 (12).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O **quadro 1** a seguir apresenta a ficha técnica do tocilizumabe

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Tocilizumabe
Nome comercial	Actemra®
Apresentação	<p>VIA INTRAVENOSA (IV) - USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS Solução para diluição para infusão. Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL, 200 mg/10 mL ou 400 mg/20 mL de tocilizumabe</p> <p>VIA SUBCUTÂNEA (SC) - USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS Solução injetável. Caixa com 4 seringas preenchidas de uso único com dispositivo de segurança da agulha. Cada seringa de 0,9 mL contém 162 mg de tocilizumabe</p>
Detentor do registro	Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Registro: 101000655 Processo: 25351.222177/2008-71
Fabricante	<p>Actemra® IV Fabricado por Chugai Pharma Manufacturing Co. Ltd., Utsunomiya City, Japão Embalado por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça</p> <p>Actemra® SC Fabricado por Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Ravensburg, Alemanha Embalado por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suíça</p> <p>Importado por: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 – CEP 04730-903 – São Paulo – SP CNPJ: 33.009.945/0001-23</p>
Indicação aprovada na Anvisa	<ul style="list-style-type: none"> • Artrite reumatoide (AR): apresentação IV e SC. Actemra® em associação com metotrexato (MTX) é indicado no tratamento da AR grave, ativa e progressiva em pacientes adultos não tratados previamente com MTX. Neste grupo de pacientes, Actemra® pode ser usado em monoterapia em caso de intolerância a MTX ou quando o uso continuado de MTX é inapropriado. Actemra® é indicado para o tratamento de AR ativa, moderada a grave em pacientes adultos, quando tratamento anterior adequado com, pelo menos, um medicamento antirreumático modificador da doença (DMARD) não tenha trazido os benefícios esperados: (i) após falha de esquema combinado com DMARDs convencionais, incluindo, necessariamente, MTX, utilizados nas doses e pelo tempo indicados na bula de cada agente específico; ou (ii) após falha do agente anti-TNF, utilizado na dose e pelo tempo indicados na bula de cada agente específico. Neste grupo de pacientes, Actemra® pode ser usado isoladamente ou em combinação com MTX e/ou outros DMARDs • Arterite de células gigantes (ACG): apenas apresentação SC. Actemra® SC está indicado ACG em pacientes adultos • Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP): apresentação IV e SC. Actemra® em combinação com MTX está indicado para o tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa (fator reumatoide positivo ou negativo e oligoartrite estendida) em pacientes com 2 anos de idade ou mais que tiveram uma resposta inadequada ao tratamento prévio com MTX. Tocilizumabe pode ser usado em monoterapia em casos de intolerância ao MTX ou quando a continuidade do tratamento com MTX for inapropriada

	<ul style="list-style-type: none"> • Artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS): apresentação IV e SC. Actemra® está indicado para o tratamento da artrite idiopática juvenil sistêmica em pacientes com 2 anos de idade ou mais que responderam inadequadamente à terapia prévia com anti-inflamatórios não esteroides e corticosteroides sistêmicos. Tocilizumabe IV e SC podem ser usados isoladamente ou em combinação com MTX
Indicação proposta	Tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados (<i>off-label</i>)
Posologia e Forma de Administração	<ul style="list-style-type: none"> • Para pacientes adultos com AR, tocilizumabe pode ser administrado sob forma de infusão intravenosa (IV) ou injeção subcutânea (SC). • Para pacientes adultos com ACG, tocilizumabe é administrado em injeção SC. • Para pacientes com AIJP e AIJS, tocilizumabe é administrado sob forma de infusão IV ou injeção SC. <p>A dose recomendada IV para pacientes adultos é de 8 mg/kg, administrada uma vez a cada quatro semanas. A dose recomendada SC para pacientes adultos é de 162 mg, uma vez por semana. Modificações de dose de acordo com a condição clínica, peso, idade podem ser necessárias.</p>
Patente	--

Fonte: Bula (9)

Contraindicações: Tocilizumabe (Actemra®) é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tocilizumabe ou aos excipientes da fórmula. O tratamento com fármaco não deve ser iniciado em pacientes com infecções graves ativas.

Cuidados e Precauções:

Geral: tocilizumabe deverá ser prescrito por médicos com experiência no tratamento da AR, ACG, AIJP, AIJS e que tenham conhecimento suficiente sobre o produto. Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Todas as indicações:

- Infecções: foram relatadas infecções sérias e, em alguns casos, fatais em pacientes em tratamento com agentes imunossupressores, incluindo tocilizumabe. O tratamento com o fármaco não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas. A administração deste deve ser interrompida se o paciente desenvolver infecção grave até que seja resolvida. Deve-se ter cautela ao considerar o uso de tocilizumabe em pacientes com história de infecções recorrentes ou condições subjacentes (p. ex. diverticulite, diabetes) que possam predispor-los a infecções.
- Complicações da diverticulite: foram relatados eventos de perfuração diverticular, como complicação de diverticulite em pacientes tratados com tocilizumabe. O fármaco deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de úlceras intestinais ou diverticulite. Pacientes que apresentam sintomas potencialmente indicativo de complicações de diverticulite, tais como dor abdominal, devem ser avaliados prontamente para identificação precoce de perfuração gastrointestinal.
- Tuberculose: embora os estudos clínicos não tenham demonstrado risco aumentado de tuberculose, não se pode descartar a possibilidade de ativação da tuberculose. Conforme recomendado para outras terapias biológicas, todos os pacientes devem ser avaliados para infecção latente por tuberculose antes do início da terapia com



tocilizumabe. Pacientes com tuberculose latente devem ser tratados com terapia antimicobacteriana padrão antes do início do tratamento com tocilizumabe.

- Vacinas: vacinas vivas e vivas atenuadas não devem ser administradas concomitantemente com tocilizumabe (segurança clínica não estabelecida). Recomenda-se que todos os pacientes, particularmente pacientes pediátricos ou idosos, sejam imunizados de acordo com as recomendações atuais antes do início da terapia com tocilizumabe.
- Reações de hipersensibilidade: reações graves de hipersensibilidade, inclusive anafilaxias, foram relatadas em associação à tocilizumabe. Caso ocorra reação anafilática ou outra reação de hipersensibilidade séria, a administração de tocilizumabe deverá ser interrompida imediatamente e permanentemente descontinuada.
- Doença hepática ativa e insuficiência hepática: o tratamento com tocilizumabe, particularmente quando administrado concomitantemente com MTX, pode se associar a elevações de transaminases hepáticas.
- Hepatotoxicidade: observou-se elevação leve e moderada das transaminases hepáticas associada ao tocilizumabe, particularmente quando administrado concomitantemente com outros medicamentos (p. ex. MTX). Deve-se ter cuidado ao considerar a introdução de tratamento com tocilizumabe em pacientes com elevação das transaminases ALT ou AST acima de 1,5 x o limite superior da normalidade (LSN). O tratamento não é recomendado a pacientes com ALT ou AST acima de 5 x LSN. Na AR, ACG, AIJP e AIJS, as transaminases ALT / AST devem ser monitoradas a cada quatro a oito semanas durante os primeiros seis meses de tratamento seguidos pelo monitoramento a cada 12 semanas posteriormente.
- Reativação viral: por exemplo, vírus da hepatite B, tem sido relatada com terapias biológicas para AR.
- Distúrbios desmielinizantes: o potencial para a desmielinização central com tocilizumabe é desconhecido
- Neutropenia: o tratamento com tocilizumabe associa-se à maior incidência de neutropenia. Deve-se ter cautela ao considerar a introdução de tratamento com tocilizumabe em pacientes com contagem baixa de neutrófilos, isto é, contagem absoluta de neutrófilos (ANC) inferior a 2.000/mm³ (2 x 10⁹/L). O tratamento não é recomendado a pacientes com número absoluto de neutrófilos inferior a 500/mm³ (0,5 x 10⁹/L).
- Trombocitopenia: o tratamento com tocilizumabe foi associado à redução do número de plaquetas. Deve-se ter cautela ao considerar a introdução de tratamento com tocilizumabe em pacientes com número de plaquetas inferior a 100.000/mm³ (100 x 10³/μL). O tratamento não é recomendado a pacientes com número de plaquetas inferior a 50.000/mm³ (50 x 10³/μL).
- Parâmetros lipídicos: elevações nos níveis de lipídios, tais como colesterol total, triglicérides ou lipoproteína de baixa densidade (LDL) foram observadas em pacientes tratados com tocilizumabe. Nestes, os níveis de lipídios devem ser monitorados de quatro a oito semanas após o início do tratamento com tocilizumabe. Os pacientes devem ser tratados de acordo com os protocolos clínicos locais para o tratamento de hiperlipidemia.

Artrite reumatoide:

- Risco cardiovascular: pacientes com AR tem um risco elevado de doenças cardiovasculares e devem ter os fatores de risco (como hipertensão e hiperlipidemia) acompanhados e controlados como parte do seguimento de rotina.

Artrite idiopática juvenil sistêmica:

- Síndrome de ativação macrofágica (SAM): doença grave com risco de morte que pode se desenvolver em pacientes com AIJS. O tocilizumabe não foi estudado em pacientes durante um episódio da SAM.

Eventos adversos:

- Reação muito comum (>10% dos pacientes): infecções de vias aéreas superiores, reação no local de aplicação.
- Reação comum (entre 1% e 10% dos pacientes): celulite, pneumonia, herpes simples oral, herpes-zóster, dor na região da barriga, ulcerações na boca, gastrite, erupções, coceira, urticária, dor de cabeça, tonturas, aumento de enzimas do fígado, aumento da pressão sanguínea, leucopenia e neutropenia, aumento de colesterol, aumento de peso, edema periférico, reações alérgicas, tosse, falta de ar e conjuntivite, hipofibrinogenemia
- Reação incomum (entre 0,1% e 1% dos pacientes): diverticulite, estomatite, úlcera gástrica, aumento da bilirrubina total, aumento de triglicérides, nefrotólise, hipotireoidismo, anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson, lesão no fígado induzida por medicamento, hepatite e icterícia, insuficiência hepática

5.1 Preço da tecnologia

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados os menores preços de compras públicas (entre dezembro de 2020 e junho de 2022) e os valores fornecidos na tabela CMED de 22 de junho de 2022 dos diferentes fabricantes da tecnologia. Essas informações, assim como o custo mensal e anual, considerando apenas esta tecnologia, estão apresentados na sequência (Tabela 1 e 2).

Tabela 1. Custos do medicamento avaliado.

Medicamento	Apresentação	Menor preço de compras públicas (fabricante)*	PMVG 18%**
Tocilizumabe	CONCENTRAÇÃO:20 MG/ML, FORMA FARMACÊUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL (frasco 4 mL)	R\$ 164,75 (Roche)	R\$ 630,15

*Menor preço registrado em busca no Banco de Preço em Saúde (filtros: 22 dez 2020 a 22 jun 2022, SIASG, compras administrativas); ** Extraído da CMED, no dia 22/06/2022.

Tabela 2. Custo mensal e anual do tratamento por paciente.

Medicamento	Tocilizumabe 20 MG/ML (frasco com 4 mL)
Posologia*	8 mg/kg (7,5 frascos)
Custo do primeiro mês de tratamento com base em compras públicas	R\$ 1235,63
Custo anual com base em compras públicas	R\$ 1235,63

* Dose recomendada por administração: 8mg/kg. Foi estabelecido uma dose média de 600mg, sendo que 29% pode receber uma segunda dose, conforme identificado estudo clínico RECOVERY (apresentado ao longo do documento).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Visando a responder a pergunta “O uso de tocilizumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com COVID-19 hospitalizados, quando comparado as opções terapêuticas recomendadas no país?”, foram incluídos ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas com meta-análise que avaliaram o uso de tocilizumabe em monoterapia ou associado à terapia padrão em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19, hospitalizados em qualquer estado de deterioração clínica (moderados-graves ou críticos). Com base na pergunta PICO (**Quadro 2**), realizou-se uma busca em 24 de maio de 2022 nas bases de dados MEDLINE (PubMed), EMBASE, CENTRAL, LILACS:

Quadro 2. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho])

População	Pacientes adultos diagnosticados com COVID-19, hospitalizados em qualquer estado de deterioração clínica (moderados-graves ou críticos)
Intervenção (tecnologia)	Tocilizumabe em qualquer regime posológico, em monoterapia ou associados à terapia padrão*
Comparador	Terapia padrão* ou baricitinibe**
Desfechos (Outcomes)	<p><u>Eficácia</u> Maior relevância: mortalidade, progressão para ventilação mecânica, tempo de internação Menor relevância: alta hospitalar, melhora do estado clínico, número de dias livres de ventilação</p> <p><u>Segurança</u> Maior relevância: eventos adversos sérios Menor relevância: eventos adversos gerais, descontinuação por evento adverso</p> <p><u>Qualidade de vida relacionada à saúde</u></p>
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com meta-análise e ensaios clínicos randomizados (fase II ou III)

Com objetivo de reunir evidências robustas e tendo em consideração a extensa literatura sobre o tópico em avaliação, foram incluídos estudos primários do tipo ensaios clínicos randomizados (ECR) (fase II ou III) e estudos secundários do tipo revisões sistemáticas com meta-análise (tanto de estudos intervencionais quanto observacionais).

Adicionalmente, foi realizada uma revisão narrativa para reunião de estudos observacionais comparativos com maior número amostral em destaque na literatura científica e que não tenham sido contemplados nas meta-análises com a finalidade de complementar a evidência obtida, caso necessário.

6.1 Estudos selecionados

A revisão sistemática deste parecer incluiu 42 meta-análises (37 diretas [*pairwise meta-analyses*] e 5 meta-análises em rede – *network meta-analyses* [NMA]), publicadas em 2020 (n=9; 21,4%), 2021 (n=24; 57,2%) e 2022 (n=9; 21,4%). Considerando esse grande volume de informação científica publicada durante o período de pandemia e as constantes atualizações das revisões sistemáticas, o NATS optou por sintetizar em profundidade as evidências provenientes de todas as meta-análises publicadas em 2022 (incluindo tanto estudos observacionais quanto ECRs) e das

meta-análises com buscas sistemáticas realizadas a partir de 2021 incluindo estudos observacionais com objetivo de reduzir a duplicação de informação. Um total de 13 estudos, foram sumarizados, sendo: n=3 revisões com meta-análises em rede e n=10 revisões com meta-análises diretas publicadas entre 2021-2022. Todas as revisões sistemáticas incluíram estudos primários avaliando o efeito do tocilizumabe (combinado ou não com terapia padrão ou placebo/sem tratamento) em pacientes adultos (>18 anos), hospitalizados com COVID-19 (doença confirmada). Não foram encontradas revisões sistemáticas com o comparador baricitinibe em monoterapia.

- **Revisões sistemáticas com meta-análises de ECR:** a exceção do estudo de Gupta et al. 2022 (19) que restringiu de partida sua avaliação à população com doença moderada-grave (pacientes sem necessidade de ventilação mecânica basal), as demais revisões sistemáticas de ECR incluíram pacientes em qualquer grau de severidade da COVID-19, sendo que alguns autores apresentaram resultados por subgrupo populacional de acordo com a gravidade (leve, moderado, grave) como o caso de Vela et al. 2022 (17), Yu et al. 2022 (18) e Zhang et al. 2022(14). Estes últimos também foram aqueles com maior número de ECR incluídos (entre 10-12) e mais recentes (com buscas sistemáticas atualizadas em finais de 2021 e início de 2022). Vale ressaltar que existem divergências nos valores das medidas de efeito das meta-análises entre tocilizumabe vs. terapia padrão para os principais desfechos reportados nos estudos: mortalidade, progressão para ventilação mecânica e incidência de eventos adversos sérios. Isso se deve, sobretudo, aos diferentes estudos primários incluídos pelos autores das meta-análises (número variável entre 6 a 12), a presença ou ausência de análises de subgrupo de acordo com a gravidade da COVID-19, a falta de padronização dos subgrupos de pacientes (p. ex. com doença leve-moderada vs. moderada vs. moderada-grave), os diferentes métodos e modelos estatísticos utilizados (meta-análise pareada convencional vs. meta-análise em rede, modelo fixo vs. randômico, Mantel-Haenszel vs. inverso da variância) e resultados reportados (risco relativo – RR ou odds ratio – OR). De maneira geral, observa-se uma redução significativa, porém marginal, nas taxas de mortalidade em 28-30 dias e progressão para ventilação mecânica em 28-30 dias em pacientes com COVID-19 moderada-grave (sem ventilação mecânica basal) em uso do tocilizumabe quando comparado a terapia padrão. Em contrapartida, em pacientes com doença grave-crítica, não se observa benefício adicional no uso de tocilizumabe para estes mesmos desfechos. No geral, o tocilizumabe é bem tolerado pelos pacientes (poucas diferenças vs. terapia padrão para incidência de eventos adversos sérios). Ver **Quadro 3**.

Quadro 3. Sumário dos resultados dos três desfechos principais encontrados nas meta-análises de ECR selecionadas para síntese

Autor, ano	Três desfechos principais	Resultado [95% IC]	Resultado favorável ao uso de tocilizumabe?
Meta-análises SEM SUBGRUPO populacional por gravidade da COVID-19: Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão			
Mutua et al. 2022 (15)	Mortalidade (28-30 dias)	OR 0,87 [0,73-1,04]	Não
Ngamprasertchai 2022 (13)		RR 0,88 [0,82-0,96]	Sim
Selvarajan et al. 2022 (16)		RR 1,18 [0,88-1,58]	Não
Yu et al. 2022 (18)		RR 0,89 [0,82-0,95]	Sim
Zhang et al. 2022(14)		OR 0,85 [0,77-0,95]	Sim
Zhang et al. 2022b (20)		RR 0,89 [0,80-0,99]	Sim
Mutua et al. 2022 (15)	Progressão para ventilação mecânica	OR 0,74 [0,64-0,86]	Sim

Autor, ano	Três desfechos principais	Resultado [95% IC]	Resultado favorável ao uso de tocilizumabe?
Ngamprasertchai 2022 (13)		RR 0,78 [0,70-0,87]	Sim
Vela et al. 2022 (17)		RR 0,79 [0,71-0,88]	Sim
Yu et al. 2022 (18)		RR 0,79 [0,71-0,88]	Sim
Zhang et al. 2022(14)		RR 0,79 [0,71-0,89]	Sim
Zhang et al. 2022b (20)		RR 0,79 [0,71-0,89]	Sim
Mutua et al. 2022 (15)		OR 0,57 [0,36-0,89]	Sim
Selvarajan et al. 2022 (16)		RR 0,76 [0,64-0,91]	Sim
Vela et al. 2022 (17)		RR 0,91 [0,78-1,09]	Não
Yu et al. 2022 (18)		RR 0,83 [0,71-0,97]	Sim
Zhang et al. 2022b (20)		RR 0,91 [0,76-1,08]	Não
Meta-análises SUBGRUPO COVID-19 MODERADO-GRAVE: Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão			
Gupta et al. 2022 (19)	Mortalidade (28-30 dias)	RR 0,90 [0,76-1,07]	Não
Vela et al. 2022 (17)		RR 0,85 [0,78-0,93]	Sim
Yu et al. 2022 (18)		RR 0,89 [0,81-0,96]	Sim
Zhang et al. 2022b (20)		OR 0,84 [0,76-0,94]	Sim
Yu et al. 2022 (18)	Progressão para ventilação mecânica	RR 0,80 [0,70-0,91]	Sim
Zhang et al. 2022b (20)		OR 0,74 [0,64-0,85]	Sim
Gupta et al. 2022 (19)	Eventos adversos sérios (28-30 dias)	RR 0,82 [0,62-1,09]	Não
Yu et al. 2022 (18)		RR 0,91 [0,72-1,15]	Não
Meta-análises SUBGRUPO COVID-19 GRAVE-CRÍTICO: Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão			
Vela et al. 2022 (17)	Mortalidade (28-30 dias)	RR 0,96 [0,83-1,10]	Não
Yu et al. 2022 (18)		RR 0,90 [0,69-1,17]	Não
Yu et al. 2022 (18)	Progressão para ventilação mecânica	RR 0,64 [0,32-1,30]	Não
Yu et al. 2022 (18)	Eventos adversos sérios (28-30 dias)	RR 0,91 [0,77-1,08]	Não

IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio; RR: risco relativo

- **Revisões sistemáticas com meta-análises de estudos observacionais:** cinco RSMA apresentaram sínteses a partir de estudos observacionais (coortes retrospectivas, prospectivas comparativas entre tocilizumabe + terapia padrão vs. terapia padrão): Alkofide et al. 2021 (107), Chen et al. 2022 (100), Conti et al. 2021 (97), Kyriakopoulos et al. 2021 (87), Tleyjeh 2020 / 2021 (66,67). O número de estudos incluídos variou entre 13 a 43. Em todas as meta-análises primárias, o uso de tocilizumabe se mostrou significativamente superior à terapia padrão para redução da mortalidade dos pacientes hospitalizados (em qualquer tempo). Entretanto, nenhum estudo realizou análises por subgrupo populacional de acordo com a gravidade de COVID-19. A meta-análise mais atualizada e com maior número de estudos, publicada por Kyriakopoulos et al. 2021 (87) (n=43 estudos), reportou um risco relativo inicial para mortalidade de 0,69 com IC 95% de [0,58-0,83], favorecendo o uso de tocilizumabe vs. terapia padrão. Entretanto, os autores referem que a heterogeneidade entre estudos é elevada, o que reflete no alongamento do intervalo de predição (*prediction interval – PI*) real calculado em RR 0,69 PI [0,28-1,73], que revela não existir diferenças entre tratamentos para mortalidade. Os autores também não encontraram diferenças entre tratamentos para o desfecho de intubação/progressão para ventilação mecânica com RR 0,81 [95% IC 0,57-1,14; PI 0,28-2,29]. Esse resultado pode aumentar as incertezas sobre os benefícios do uso do tocilizumabe a partir de evidências de mundo real.

Ensaio clínico randomizado

Os 16 registros referentes aos 15 ECR incluídos nesta revisão sistemática foram publicados entre 2020 e 2022 e realizados, em sua maioria, nos países europeus (n=10, 67%). Todos os estudos compararam a combinação de tocilizumabe + terapia padrão com terapia padrão. A idade média dos pacientes incluídos nos ECR variou de 55 a 65 anos, sendo a maioria homens na maior parte dos estudos. Os estudos tiveram tempo de seguimento de 28 a 60 dias.

Quinze e oito ensaios clínicos randomizados trouxeram o desfecho primário avaliado neste parecer: mortalidade e progressão para ventilação mecânica invasiva, respectivamente. Além disso, sete estudos relataram estes desfechos juntos. Com relação aos desfechos secundários de eficácia estabelecidos nesta revisão sistemática, oito estudos reportaram o tempo de internação hospitalar, enquanto quatro apresentaram o tempo de internação na unidade de terapia intensiva (n=4). Por sua vez, com relação aos desfechos de segurança, a maioria dos estudos reportou a ocorrência de eventos adversos sérios (n = 10/15,66,67%), ou gerais (n = 7/15,46,67%).

Adicionalmente, considerando os dados brutos apresentados pelos 15 ECR incluídos na revisão sistemática, os pareceristas do NATS realizaram meta-análises diretas para os seguintes desfechos: mortalidade, progressão para ventilação mecânica invasiva, tempo de internamento hospitalar e eventos adversos gerais e sérios. As medidas de efeito foram definidas como *odds ratio* (OR) expressas com intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Todas as análises foram realizadas usando o software Review Manager 5.1.4.

6.2 Avaliação da qualidade e força da evidência

O NATS avaliou a qualidade metodológica das revisões sistemáticas com meta-análises incluídas neste parecer através da ferramenta AMSTAR 2 checklist - *Quality Assessment for Systematic Reviews* (124). As RSMA selecionadas para síntese aprofundada foram consideradas como de qualidade metodológica variável entre criticamente baixa (n=3; 23%), baixa (n=5; 39%), moderada (n=2; 15%) e alta (n=3; 23%) de acordo com a ferramenta AMSTAR 2.

A ferramenta *Risk of Bias* versão 2 (Rob.2) da colaboração Cochrane (41) foi utilizada para a avaliação do risco de viés dos eECR incluídos na revisão sistemática. Foram realizadas avaliações para cada desfecho primário dos dezesseis estudos referentes aos 15 ECR.

Percebe-se que a maioria das avaliações foram classificadas como de baixo risco. A maior parte dos estudos, foram considerados como risco incerto somente para o domínio 2, por serem ensaios clínicos do tipo *open-label*, enquanto o estudo de Rosas et al (2021/2022) e Soin et al (2021) para o domínio 3, devido ao número de perdas de paciente nos estudos.

6.3. Efeitos desejáveis da tecnologia

Redução da mortalidade

Um total de treze ensaios clínicos randomizados (ECR) e oito revisões sistemáticas com meta-análise atuais (RSMA) relataram este desfecho. Na meta-análise conduzida pelos pareceristas, o uso de tocilizumabe + terapia padrão foi associado a uma redução significativa, apesar de marginal, do número de óbitos em 28 dias (OR 0,84 [IC 95% 0,76-0,94]; $p=0,003$) quando comparado a terapia padrão na população adulta hospitalizada (sem distinção da gravidade da doença); um maior benefício no uso do tocilizumabe foi observado para o subgrupo de pacientes com COVID-19 graves (OR 0,82 [IC 95% 0,73-0,92], $p<0,001$). Contudo, não houve diferença entre tratamentos para os demais subgrupos populacionais conforme a gravidade da doença (moderada, crítica) e para o desfecho mortalidade em 60 dias.

A redução do número de óbitos em 28 dias para a população adulta hospitalizada (qualquer gravidade da doença) também foi relatada em outras RSMA: Ngamprasertchai 2022 (13) (RR 0,88 [IC 95% 0,82-0,96]), Zhang et al. 2022(14) (OR 0,89 [IC 95% 0,82-0,95]) e Zhang et al. 2022b (2) (OR 0,85 [IC 95% 0,77-0,95]). Entretanto, ressalta-se que as RSMA conduzidas por Mutua et al. 2022 (15) (OR 0,87 [IC 95% 0,73-1,04]) e Selvarajan et al. 2022 (16) (RR 1,18 [IC 95% 0,88-1,58]) não demonstraram diferenças significativas entre tocilizumabe + terapia padrão vs. terapia padrão para este desfecho nesta população, provavelmente devido ao número de estudos incluídos, métodos/modelos estatísticos empregados e ausência de análises de subgrupo.

Para a população com COVID-19 grave-crítico, Vela et al. 2022 (17) (RR 0,96 [IC 95% 0,83-1,10]) e Yu et al. 2022 (18) (RR 0,90 [0,69-1,17]) e Gupta et al. 2022 (19) (RR 0,90 [IC 95% 0,76-1,07]) não reportaram diferenças entre tratamentos. Em contrapartida, os autores verificaram um benefício no uso de tocilizumabe para os pacientes com doença moderada-grave: Vela et al. 2022 (17) (RR 0,85 [IC 95% 0,78-0,93]), Yu et al. 2022 (18) (RR 0,89 [IC 95% 0,81-0,96]) e Zhang et al. 2022b (2) (OR 0,84 [IC 95% 0,76-0,94]).

Progressão para ventilação mecânica invasiva

Oito ECR e seis RSMA avaliaram o desfecho de necessidade de ventilação mecânica invasiva em 28-30 dias. Por meio da meta-análise realizada pelos pareceristas, nota-se redução do número de pacientes hospitalizados (qualquer gravidade) em progressão com uso de tocilizumabe + terapia padrão comparado à terapia padrão: OR 0,77 [IC 95% 0,67-0,89]. Este resultado está de acordo com o obtido nas seguintes RSMA: Mutua et al. 2022 (15) (OR 0,74 [IC 95% 0,64-0,86]), Ngamprasertchai 2022 (13) (RR 0,78 [IC 95% 0,70-0,87]), Vela et al. 2022 (17) (RR 0,79 [IC 95% 0,71-0,88]), Yu et al. 2022 (18) (RR 0,79 [IC 95% 0,71-0,88]), Zhang et al. 2022(14) (RR 0,79 [IC 95% 0,71-0,89]) e Zhang et al. 2022b (2) (RR 0,79 [IC 95% 0,71-0,89]). Importante diferença foi observada na meta-análise conduzida pelos pareceristas em relação a subpopulação com COVID-19 pacientes graves (OR 0,74 [IC 95% 0,64-0,87]), cujo resultado diferiu do apresentado no estudo de Yu et al. 2022 (18) (RR 0,64 [IC 95% 0,32-1,30]), provavelmente pelo número de estudos incluídos e métodos/modelo estatístico empregado.

Redução do tempo de internamento

Sete estudos relataram o desfecho de tempo de internamento, sendo que destes 6 estudos apresentaram o tempo de internação geral, enquanto somente 3 apresentaram dados referentes a permanência na UTI. Nota-se que houve uma redução no tempo de internamento em pacientes hospitalizados (qualquer gravidade) que utilizaram tocilizumabe + terapia padrão vs. terapia padrão isolada (DM -2,27, IC 95% -3,67 a -0,86, $p=0,0002$).

6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos gerais e sérios

A maioria dos estudos avaliou a ocorrência de eventos adversos gerais e sérios. Em geral, para ambos os desfechos não houve diferença entre os grupos de tocilizumabe + terapia padrão e terapia padrão isolado. Estes resultados estão de acordo com os resultados obtidos por Vela et al. 2022 (17); Zhang et al. 2022b (20) e Gupta et al (2022) e diferindo dos estudos de Mutua et al. 2022 (15), Selvarajan et al. 2022 (16) e Yu et al (2022), que demonstraram haver menos eventos adversos com tocilizumabe + terapia padrão do que com o grupo controle.

6.5 Qualidade geral das evidências (GRADE)

A qualidade da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE para os desfechos de mortalidade em 28 dias e em 60 dias, progressão para ventilação mecânica em 28 dias e eventos adversos gerais e sérios. A confiança na evidência foi julgada como alta para os desfechos de mortalidade e eventos adversos sérios; para progressão para ventilação mecânica e eventos adversos gerais e evidência foi considerada com força moderada (**Quadro 4**).

Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Tocilizumabe + terapia padrão	Terapia padrão	Relativo (95% CI)		
Mortalidade em 28 dias											
13	ECR	Não grave ^a	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	n	3548	3281	OR 0,84 (IC 95% 0,76-0,94)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Mortalidade em 60 dias											
3	ECR	Não grave ^a	Sem inconsistência grave	Não grave ^b	Sem imprecisão grave	n	769	499	OR 0,91 (IC 95% 0,65-1,26)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Progressão para ventilação mecânica em 28 dias											
8	ECR	Não grave ^a	Sem inconsistência grave	Não grave ^b	Sem imprecisão grave	n	2733	2598	OR 0,77 (IC 95% 0,67-0,89)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Progressão para ventilação mecânica em 28 dias e mortalidade											
8	ECR	Não grave ^a	Sem inconsistência grave	Grave ^c	Sem imprecisão grave	N	2244	2227	OR 0,77 (IC 95% 0,67-0,89)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Progressão para ventilação mecânica invasiva e morte (qualquer tempo)											
6	ECR	Não grave	Sem inconsistência grave	Grave ^c	Sem imprecisão grave	N	2842	2716	OR 0,75 (IC 95% 0,67-0,84)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Eventos adversos gerais											
7	ECR	Não grave ^a	Sem inconsistência grave	Não grave ^b	Grave ^d	n	1031	815	OR 1,23 (IC 95% 0,75-2,02)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Eventos adversos sérios											

Avaliação da Qualidade							No de pacientes		Efeito	Qualidade da evidência	Importância
No dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Tocilizumabe + terapia padrão	Terapia padrão	Relativo (95% CI)		
10	ECR	Não grave ^a	Sem inconsistência grave	Não grave ^b	Sem imprecisão grave	n	1621	1360	OR 0,90 (IC 95% 0,74-1,10)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; EA: eventos adversos; ECR: ensaio clínico randomizado; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio

a. Potencial risco de viés em função do cegamento e reporte de desfecho dos estudos primários incluídos; heterogeneidade entre populações. Entretanto, não foi reduzida a confiança na evidência por se considerar que o número de ECR disponíveis e com reporte de qualidade moderada-alta é suficiente para geração de evidência

b. Potencial evidência indireta por diferenças nas características entre populações incluídas nos ECR (2020-2021) vs. população-alvo da demanda (2022) em termos de cobertura de vacinação, tratamentos prévios, variantes COVID-19. Não foi reduzida a confiança na evidência.

c. Desfecho composto, sujeito a viés de evidência indireta (difícil mensurar qual componente do desfecho é mais impactado pela tecnologia)

d. Sem diferenças entre tratamentos com um intervalo de confiança (IC 95%) mais alargado (>1,5), sujeito a imprecisão

VERSÃO PRELIMINAR

6.6 Evidência complementar: revisão narrativa de estudos observacionais

Com a finalidade de complementar a evidência já apresentada proveniente de RSMA e ECR, O NATS conduziu uma revisão narrativa em busca de estudos observacionais comparativos com maior número amostral (>500 pacientes) que não tenham sido contemplados nas RSMA. O **Quadro 5** apresenta um resumo comparativo dos resultados encontrados nas 5 RSMA de estudos observacionais previamente descritos na seção anterior e dos 3 estudos primários adicionais reunidos na revisão (dois deles reportando dados de pacientes com COVID-19 em estado moderado-grave e um incluindo pacientes hospitalizados em estado crítico).

Quadro 5. Avaliação comparativa das RSMA de estudos observacionais descritas na seção anterior e dos estudos observacionais adicionais encontrados na revisão narrativa

Autor, ano	Estudos primários incluídos	Três desfechos principais	Resultado [95% IC]	Resultado favorável ao uso de tocilizumabe?
Meta-análises de estudos OBSERVACIONAIS				
Alkofide et al. 2021 (107)	13	Mortalidade	RR 0,62 [0,42-0,91] RRa 0,58 [0,42-0,81]	Sim
Chen et al. 2022 (100)	15		RR 0,62 [0,44-0,83] HR 0,61 [0,51-0,72]	Sim
Conti et al. 2021 (97)	40		Log OR -0,52 [-0,82; -0,22] Log ORa -0,61 [-0,76; -0,45]	Sim
Kyriakopoulos et al. 2021 (87)	43		RR 0,69 [0,58-0,83] RR-PI 0,69 [0,28-1,73]	Não
Tleyjeh 2020 / 2021 (66,67)	28		RR 0,53 [0,43-0,67] RRa 0,59 [0,53-0,89]	Sim
Alkofide et al. 2021 (107)	13	Progressão para ventilação mecânica	RR 0,67 [0,45-0,98] RRa 0,61 [0,45-0,83]	Sim
Kyriakopoulos et al. 2021 (87)	43		RR 0,81 [0,57-1,14] RR-PI 0,81 [0,28-2,29]	Não
Alkofide et al. 2021 (107)	13	Superinfecção	RR 1,11 [0,81-1,53]	Não
Evidência adicional: estudos observacionais não incluídos nas meta-análises				
Cardona-Pascual 2022 (127)	Estudo retrospectivo na Espanha (n=554 adultos, COVID-19 moderada-grave)	Mortalidade	OR 1,03 [0,63-1,68], p=0,067	Não
Mohzari et al. 2022 (128)	Estudo retrospectivo na Arábia Saudita (n=556 adultos, COVID-19 crítico)	Mortalidade	HR 0,82 [0,62-1,10]	Não
Vivarelli et al. 2022 (129)	Estudo retrospectivo na Itália (n=508 adultos, COVID-19 moderada-grave)	Mortalidade	HR 0,54 [0,33-0,58] HRa 0,72 [0,43-1,20]	Não

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; ORa: odds ratio ajustado; OR: odds ratio; RRa: risco relativo ajustado; RR: risco relativo; RR-IP: risco relativo com intervalo de predição (PI – *prediction interval*)

De maneira similar, os estudos observacionais primários aqui reunidos – todos com número amostral superior a 500 pacientes e publicados em 2022 por Cardona-Pascual et al 2022, Mohzari et al. 2022 e Vivarelli et al. 2022 (127–129), não evidenciaram diferenças significativamente estatísticas entre tocilizumabe e controle para redução de mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19 (casos moderado-graves ou críticos). Os autores apontam que, possivelmente,

pode existir um benefício no uso de tocilizumabe em pacientes com doença menos crítica e não admitidos em UTI (casos moderado-graves):

6.7 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Após a condução desta revisão sistemática, 58 artigos foram incluídos na presente revisão, sendo 16 deles referentes a 15 ECRs e 42 RSMA. Dentre os efeitos desejáveis, o tocilizumabe + terapia padrão demonstrou impactar na mortalidade e progressão da COVID-19, em especial em pacientes com doença grave, resultando em uma redução significativa, apesar de marginal, de óbitos e número de pacientes em necessidade de ventilação mecânica quando comparado à terapia padrão isolada. Entretanto, a tecnologia avaliada não demonstra benefícios adicionais vs. o comparador em pacientes com COVID-19 moderado ou crítico. O perfil de segurança e tolerabilidade do tocilizumabe se assemelha à terapia padrão. O número de eventos adversos gerais e sérios foram similares entre grupos. Não foram encontrados estudos referindo-se a desfechos de qualidade de vida relacionada à saúde.

É importante destacar que o risco de viés dos estudos primários foi considerado de baixo-moderado e que as RSMA foram consideradas com qualidade variando de muito baixa a alta. No GRADE, a força da evidência, avaliada através do GRADE, foi julgada como de confiança moderada para o desfecho de progressão para ventilação mecânica e eventos adversos gerais, e alta para os desfechos de mortalidade e eventos adversos sérios. Neste contexto clínico, o tocilizumabe pode representar uma estratégia adicional para a redução da duração ou gravidade da infecção causada por SARS-CoV-2 em pacientes adultos hospitalizados.

Com relação as ATS, as instituições National Institute of Health e Infectious Diseases Society of America (Estados Unidos), National Health and Medical Research Council (Austrália) e National Institute for Health and Care Excellence (Inglaterra) apresentam recomendações favoráveis, porém condicionais, para o uso de tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 elegíveis ao tratamento (casos moderados-graves e críticos). Além disso, a OMS recomenda o uso de tocilizumabe em pacientes com COVID-19 grave ou crítico no guia: *Therapeutics and COVID-19: living guideline*.

Ressalta-se também a importância de se considerar o cenário atual de tecnologias disponíveis para essa população (terapia padrão composta por corticoesteroides e anticoagulantes; baricitinibe). No presente parecer não foram encontrados estudos comparativos (diretos ou indiretos) entre os efeitos de tocilizumabe vs. baricitinibe (terapia aprovada no Brasil e recentemente incorporada pela CONITEC para essa indicação), o que pode prevenir algumas conclusões mais assertivas sobre o perfil comparativo destas tecnologias. O tocilizumabe e baricitinibe são medicamentos imunomoduladores que, apesar de apresentarem pequenas diferenças nos mecanismos de ação (inibidor IL-6 e inibidor JAK quinase, respectivamente), modulam a resposta inflamatória da infecção por SARS-CoV-2. Ambos os medicamentos já estão aprovados pela ANVISA e em uso no Brasil para outras indicações terapêuticas, incluindo doenças autoimunes e reumatológicas (perfil de segurança e posologia/administração conhecidos). Potenciais diferenças podem advir da via de administração (injetável vs. oral, respectivamente) e custos de tratamento).

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

Foi realizada uma avaliação para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do uso de tocilizumabe combinado ao cuidado padrão comparada ao cuidado padrão somente, para o tratamento de pacientes adultos hospitalizados com Covid-19, utilizando um modelo de árvore de decisão. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (3), sendo sumarizado conforme o *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report* (4) no **Quadro 6**.

Quadro 6. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Pacientes adultos hospitalizados com Covid-19
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Tocilizumabe + cuidado padrão
Comparador	Cuidado padrão
Horizonte temporal	1 ano
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade ganhos (QALY) Óbitos evitados
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Safety Assessment – PSA</i>).

Foram desenvolvidos dois cenários: o cenário base compreende todos os pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 enquanto um segundo cenário, chamado aqui de cenário alternativo corresponde apenas a pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 grave. Foi utilizado um horizonte temporal de 12 meses, devido à ausência de dados de longo prazo para a COVID-19.

Foram considerados custo médicos diretos, sendo utilizado o menor custos SIASG/BPS para medicamentos e custos SIGTAP/Datasus para procedimentos, diárias e pacotes de tratamento da doença. A dose recomendada de tocilizumabe é de 8mg/kg em dose única (8 mg/kg se peso \leq 40 kg; 800 mg se peso $>$ 90 kg; 600 mg se peso $>$ 65 e \leq 90 kg; 400 mg se peso $>$ 40 e \leq 65 kg), com possibilidade de uma segunda dose em 12 a 24 horas se necessário, sendo considerada uma dose média de 600mg (7,5 ampolas de 20mg/mL com 4 mL = R\$ 1.235,63) e 29% dos pacientes recebendo uma segunda dose, conforme identificado no estudo RCOVERY.

Para o cenário base os valores de ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) e óbitos evitados com uso de tocilizumabe + cuidado padrão foram de respectivamente 0,512 e 0,713. Comparado ao cuidado padrão, tocilizumabe + cuidado padrão em pacientes hospitalizados com COVID-19 apresentou maior benefício clínico e maior custo total de tratamento, com um valor de RCEI de R\$24.468,79 e R\$17.932,02, considerando QALY e óbitos evitados (**tabela 3**).

Tabela 3. Análise de custo-efetividade (caso-base).

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade 1 (QALY)	Efetividade incremental 1 (QALY)	Efetividade 2 (óbitos evitados)	Efetividade incremental 2 (óbitos evitados)	RCEI 1 QALY (R\$)	RCEI 2 Óbito evitado (R\$)
Cuidado padrão	2.972,86		0,461		0,643			
Tocilizumabe + cuidado padrão	4.219,77	1.246,91	0,512	0,051	0,713	0,070	24.468,79	17.932,02

Legenda: QALY, ano de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

Para pacientes hospitalizados com COVID-19 grave, a análise de custo-efetividade de tocilizumabe + cuidado padrão demonstrou maior benefício clínico e um menor custo total de tratamento em relação ao cuidado padrão, com um valor de RCEI dominante, de - R\$1.866,64 e -R\$1.366,88, considerando respectivamente QALY e óbitos evitados, conforme apresentado na **Tabela 4**.

Tabela 4. Análise de custo-efetividade (cenário alternativo).

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade 1 (QALY)	Efetividade incremental 1 (QALY)	Efetividade 2 (óbitos evitados)	Efetividade incremental 2 (óbitos evitados)	RCEI 1 QALY (R\$)	RCEI 2 Óbito evitado (R\$)
Cuidado padrão	5.637,65		0,417		0,582			
Tocilizumabe + cuidado padrão	5.537,47	-100,18	0,470	0,054	0,655	0,073	-1.866,64	-1.366,88

Legenda: QALY, ano de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

A análise de sensibilidade probabilística corrobora os resultados iniciais, mostrando que tocilizumabe + cuidado padrão para o tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, apresenta um maior custo total de tratamento, porém com maior benefício clínico em relação ao comparador para os desfechos QALY e óbitos evitados. Além disso, na análise univariada determinística, somente a diminuição da probabilidade de óbito em pacientes utilizando apenas cuidado padrão, foi capaz de alterar de forma mais relevante o resultado. Ademais, a curva de aceitabilidade, demonstra que o tocilizumabe alcança uma probabilidade de custo-efetividade superior a 50% considerando um limiar de disposição a pagar de aproximadamente R\$ 25,0 mil e R\$ 20,0 mil por desfecho QALY e óbito evitado, respectivamente.

Baricitinibe foi recentemente recomendado pela Conitec como uma opção para tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva (5). Porém, não foram identificados estudos de comparação direta, bem como meta-análise indiretas comparando tocilizumabe e baricitinibe, de forma não combinada com outras terapias. O relatório de recomendação do baricitinibe identificou um RCEI por QALY no cenário base de R\$ 1.909,00. No entanto, é importante

salientar que esses dados podem não ser comparáveis, visto que os desfechos avaliados, o modelo utilizado e os dados provenientes dos estudos primários possuem significativas diferenças.

Ademais, algumas limitações são apontadas, relacionadas ao modelo: 1) Os valores de utilidade considerados consideraram dados nacionais, combinados a dados de estudos internacionais; 2) Não foram considerados custos de administração dos medicamentos; 3) O custo utilizado para tocilizumabe representa compras realizadas para outras condições de saúde e pode ter o valor alterado em contratos específicos para COVID-19; 4) O modelo não incluiu dados de eventos adversos, no entanto, os estudos mostraram não haver diferença significativa entre as tecnologias avaliadas.

Sendo assim, a análise de custo efetividade indica que R\$ 24.468,79 e R\$ 17.932,02 precisam ser investidos com tocilizumabe + cuidado padrão para ganho de 1 QALY e 1 óbito evitado, respectivamente na comparação com cuidado padrão em pacientes hospitalizados com COVID-19, ou seja, os parâmetros de custo-efetividade identificados ainda que não sugiram economia com tocilizumabe + terapia padrão, sugerem um RCEI dentro de limiar de disposição a pagar, se considerado 1 PIB per capita. Por outro lado, no cenário alternativo, considerando pacientes hospitalizados com COVID-19 grave, observa-se uma economia de -R\$ 1.866,64 e -R\$ 1.366,88 como tocilizumabe + cuidado padrão para ganho de 1 QALY e 1 óbito evitado, respectivamente.

7.2 Impacto orçamentário

O horizonte temporal estabelecido foi de cinco anos, de acordo com a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. Tocilizumabe + cuidado padrão foram comparados com o cuidado padrão somente. Para a análise foram projetados quatro cenários: Cenário base: Pacientes hospitalizados com COVID-19, considerando estabilização dos casos de infecção por coronavírus; Cenário alternativo 1: Pacientes hospitalizados com COVID-19, considerando o aparecimento de uma nova variante, com baixa resposta vacinal; Cenário alternativo 2: Pacientes hospitalizados com COVID-19 grave, considerando estabilização dos casos de infecção por coronavírus; Cenário alternativo 3: Pacientes hospitalizados com COVID-19 grave, considerando o aparecimento de uma nova variante, com baixa resposta vacinal. Para os cenários alternativos 2 e 3, foi adicionado o baricitinibe como uma opção de tratamento, utilizando o RCEI R\$ 1.909,00, proveniente do Relatório de Recomendação do Baricitinibe.

Para o cálculo da população elegível, considerou-se a população brasileira adulta de 2022 e as estimativas para os anos seguintes, segundo IBGE (6). Em seguida, foram realizadas estimativas, através dos números de casos de Síndrome Respiratória aguda grave (SRAG) e COVID-19, através de boletim epidemiológico semanal da COVID-19 do Ministério da Saúde (**Tabela 5**). Para os cenários alternativos 1 e 3, foi avaliado a possibilidade do aparecimento de uma nova variante, com baixa resposta vacinal, tendo assim, um aumento de 20% nos casos no ano 1, reduzindo para 10% no ano 2, voltando a estabilizar no ano 3.

Tabela 5. Parâmetros e população utilizados no modelo de impacto orçamentário.

Estimativa epidemiológica da população	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População adulta do Brasil (IBGE)	162.213.202	163.263.347	164.271.820	165.237.398	166.158.926
Incidência de SRAG	360.571	362.906	365.147	367.294	369.342
Incidência de COVID-19	168.387	169.477	170.524	171.526	172.483
População elegível cenário base	168.387	169.477	170.524	171.526	172.483
Incidência de COVID-19*	202.064	186.425	170.524	171.526	172.483
População elegível cenário alternativo 1	202.064	186.425	170.524	171.526	172.483
Taxa de COVID-19 grave	55.062	55.419	55.761	56.089	56.402
População elegível cenário alternativo 2	55.062	55.419	55.761	56.089	56.402
Taxa de COVID-19 grave*	66.075	60.961	55.761	56.089	56.402
População elegível cenário alternativo 3	66.075	60.961	55.761	56.089	56.402

Legenda: SRAG, síndrome respiratória aguda grave.

*Considerando o surgimento de uma nova variante com baixa resposta vacinal.

O *market share* utilizado para o cenário proposto foi retirado da sugestão da análise crítica do Relatório de Recomendação do Baricitinibe, iniciando em 30%, com aumento de 20% ao ano e estabilizando a partir do terceiro ano em 70% (Tabelas 6 e 7). Para os cenários alternativos 2 e 3, considerando apenas pacientes hospitalizados com COVID-19 grave, um *market share* considerando um cenário atual com o baricitinibe já incorporado e para o cenário proposto uma divisão entre baricitinibe e tocilizumabe (Tabelas 8 e 9).

Tabela 6. Cenário atual do *market share* para caso-base e cenário alternativo 1.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cuidado padrão	100%	100%	100%	100%	100%
Tocilizumabe + cuidado padrão	0%	0%	0%	0%	0%

Tabela 7. Cenário proposto de *market share* para o caso-base e cenário alternativo 1.

Cenário proposto – caso base	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cuidado padrão	70%	50%	30%	30%	30%
Tocilizumabe + cuidado padrão	30%	50%	70%	70%	70%

Tabela 8. Cenário atual do *market share* para cenário alternativo 2 e 3.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cuidado padrão	70%	50%	30%	30%	30%
Baricitinibe + cuidado padrão	30%	50%	70%	70%	70%
Tocilizumabe + cuidado padrão	0%	0%	0%	0%	0%

Tabela 9. Cenário proposto de *market share* para o cenário alternativo 2 e 3.

Cenário proposto – caso base	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cuidado padrão	70%	50%	30%	30%	30%
Baricitinibe + cuidado padrão	15%	25%	35%	35%	35%
Tocilizumabe + cuidado padrão	15%	25%	35%	35%	35%

Utilizando os dados do caso-base, observa-se que a incorporação de tocilizumabe no SUS tem como resultado um impacto econômico positivo, com um incremento de custo de R\$ 63 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 150,5 milhões no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 617,8 milhões em cinco anos, conforme **Tabela 10**. Os resultados se mantêm bastante semelhantes para o cenário alternativo 1 (**Tabela 11**).

Tabela 10. Resultado do Impacto orçamentário (caso-base).

	Custos (R\$)					Total (5 anos)
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	
Cenário atual	R\$ 500.590.206,52	R\$ 503.830.954,94	R\$ 506.943.105,04	R\$ 509.922.879,56	R\$ 512.766.716,48	R\$ 2.534.053.862,55
Cenário proposto	R\$ 563.579.138,64	R\$ 609.492.143,83	R\$ 655.782.502,29	R\$ 659.637.143,91	R\$ 663.315.936,40	R\$ 3.151.806.865,06
Impacto orçamentário	R\$ 62.988.932,12	R\$ 105.661.188,88	R\$ 148.839.397,24	R\$ 149.714.264,34	R\$ 150.549.219,92	R\$ 617.753.002,51

Tabela 11. Resultado do Impacto orçamentário (cenário alternativo 1).

	Custos (R\$)					Total (5 anos)
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	
Cenário Atual	R\$ 600.708.247,82	R\$ 554.214.050,43	R\$ 506.943.105,04	R\$ 509.922.879,56	R\$ 512.766.716,48	R\$ 2.684.554.999,35
Cenário proposto	R\$ 676.294.966,36	R\$ 670.441.358,21	R\$ 655.782.502,29	R\$ 659.637.143,91	R\$ 663.315.936,40	R\$ 3.325.471.907,17
Impacto incremental	R\$ 75.586.718,54	R\$ 116.227.307,77	R\$ 148.839.397,24	R\$ 149.714.264,34	R\$ 150.549.219,92	R\$ 640.916.907,82

No entanto, para os cenários 2, considerando somente pacientes com COVID-19 grave hospitalizados em um contexto de estabilização da pandemia, observa-se que a incorporação de tocilizumabe no SUS, tem como resultado uma economia ao sistema que inicia em -R\$ 315,5 milhões no primeiro ano, chegando a -R\$ 754 milhões no quinto ano de análise, totalizando uma economia de -R\$ 3,1 bilhões em cinco anos, sendo bastante semelhante no cenário alternativo 3, ao assumir a possibilidade uma variante com baixa resposta vacinal (**Tabelas 12 e 13**).

Tabela 12. Resultado do Impacto orçamentário (cenário alternativo 2).

	Custos (R\$)					Total (5 anos)
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	

Cenário Atual	R\$ 939.743.750,53	R\$ 1.368.090.575,34	R\$ 1.801.412.601,05	R\$ 1.812.001.172,66	R\$ 1.822.106.692,61	R\$ 7.743.354.792,18
Cenário proposto	R\$ 624.256.072,43	R\$ 838.873.742,70	R\$ 1.055.932.494,19	R\$ 1 .062.139.188,21	R\$ 1.068.062.732,25	R\$ 4.649.264.229,78
Impacto incremental	-R\$ 315.487.678,10	-R\$ 529.216.832,64	-R\$ 745.480.106,87	-R\$ 749.861.984,45	-R\$ 754.043.960,35	-R\$ 3.094.090.562,41

Tabela 13. Resultado do Impacto orçamentário (cenário alternativo 3).

	Custos (R\$)					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total (5 anos)
Cenário Atual	R\$ 1.127.692.500,64	R\$ 1.504.899.632,87	R\$ 1.801.412.601,05	R\$ 1.812.001.172,66	R\$ 1.822.106.692,61	R\$ 8.068.112.599,82
Cenário proposto	R\$ 749.107.286,92	R\$ 922.761.116,97	R\$ 1.055.932.494,19	R\$ 1.062.139.188,21	R\$ 1.068.062.732,25	R\$ 4.858.002.818,53
Impacto incremental	-R\$ 378.585.213,72	-R\$ 582.138.515,90	-R\$ 745.480.106,87	-R\$ 749.861.984,45	-R\$ 754.043.960,35	-R\$ 3.210.109.781,29

Desta forma, a análise de impacto orçamentário, demonstra um incremento de custo da incorporação de tocilizumabe para pacientes hospitalizados com COVID-19, gerando um total acumulado de R\$ 617,8 milhões em cinco anos no contexto de estabilização da pandemia e R\$ 641 milhões no aparecimento de nova variante, com baixa resposta vacinal. No entanto, ao considerar somente pacientes hospitalizados com COVID-19 grave, observa-se uma economia de -R\$ 3,1 bilhões em cinco anos, ao analisarmos um cenário de estabilização da pandemia, porém mantendo muito próximo desses valores, quando assumido o surgimento de uma nova variante.

8. ACEITABILIDADE

A solicitação de avaliação do tocilizumabe em comparação ao tratamento disponível no SUS para COVID-19 partiu do Ministro de Estado da Saúde. Alguns possíveis benefícios da incorporação da tocilizumabe para COVID-19 são:

- Disponibilizar uma alternativa terapêutica adicional para o tratamento com COVID-19 que tem potencial de contribuir para redução da mortalidade e agravamento da doença em pacientes adultos hospitalizados, especialmente aqueles com quadro grave. Até o momento, o tratamento desta população se baseia principalmente no uso da terapia padrão (corticoesteroides, anticoagulantes). O fármaco baricitinibe foi recentemente incorporado pela CONITEC para essa indicação (março 2022), entretanto, ainda não se tem disponível evidências suficientes do seu uso na prática clínica no sistema de saúde público
- O tocilizumabe é uma tecnologia já aprovada e disponível no Brasil para outras indicações clínicas (incluindo doenças imunes/reumáticas), sendo seu perfil de segurança, posologia/forma de administração bem estabelecidos na prática clínica

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Tendo em vista que o tratamento para COVID-19 ofertado no SUS consiste na terapia padrão, incluindo anti-inflamatório como os corticosteroides e antivirais, e que tocilizumabe já é uma tecnologia utilizada no manejo de pacientes com artrite reumatoide e outras patologias, considera-se que a implementação dessa tecnologia para indivíduos com COVID-19 não será um fator limitante de implementação.

Quanto à viabilidade, as estimativas da avaliação econômica e de impacto orçamentário não apontam grande incremento dos recursos necessários para a incorporação da nova tecnologia no SUS, quando considerado todos os pacientes hospitalizados com COVID-19. Por outro lado, demonstra uma economia ao sistema quando considerado apenas pacientes hospitalizados com COVID-19 grave.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizou-se busca estruturada nos campos de pesquisa da base de dados Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com COVID-19 hospitalizados em uso de ventilação não-invasiva ou cânula nasal de alto fluxo. A busca foi realizada em junho de 2022, utilizando-se a seguinte estratégia: “Current Development Status (Indication (**Coronavirus disease 19 infection**) Status (Launched or Registered or Pre-registration))”. Essa busca foi complementada pela verificação das listas de medicamentos em avaliação e/ou autorizados para comercialização ou uso emergencial pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA), *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) e *Health Canada* (HC).

Diante do caráter dinâmico de desenvolvimento de tecnologias em saúde no contexto pandêmico da COVID-19, foram considerados para inclusão nesta seção apenas medicamentos em fase de pré-registro, registrados, lançados ou com autorização de uso emergencial para a indicação em questão nas agências consideradas. Além disso, todas as tecnologias deveriam ter estudos clínicos de fase 2/3 ou superior, registrados no ClinicalTrials, para avaliação da eficácia e segurança no tratamento da indicação em questão. Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectou-se **uma** tecnologia para compor o esquema terapêutico de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados em uso de ventilação não-invasiva ou cânula nasal de alto fluxo (**Quadro 7**).

Quadro 7. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados em uso de ventilação não-invasiva ou cânula nasal de alto fluxo

Princípio ativo	Tipo de tecnologia	Mecanismo de ação	Posologia	Indicação	Estudos eficácia	Aprovação*	Avaliação por agência de ATS
Anakinra	Forma recombinante e não glicosilada do antagonista do receptor de IL-1 humana	Antagonista do receptor de IL-1	Subcutânea (100 mg 01 vez/dia)	COVID-19 em adultos com pneumonia que requerem oxigênio suplementar (baixo ou alto fluxo) e que estão em risco de progredir falência respiratória aguda grave	Fase 3	EMA ^a : dez/2021 Anvisa ^b : sem registro FDA ^c : sem registro HC ^d : sem registro	NICE : não avaliado

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; HC: Health Canada; IL – Interleucina; NICE – National Institute for Health and Care Excellence

11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Quadro 8. Avaliações elaboradas por Agências, Órgãos e Institutos de ATS

Instituição	Data publicação/ Atualização	Tipo documento	Parecer/Recomendação
<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (Inglaterra) (21)	Maio 2022	<i>Guideline</i>	Recomenda-se que o tocilizumabe esteja disponível como opção de tratamento para pacientes adultos (18 anos ou mais) hospitalizados com COVID-19 em casos graves ou críticos: <ul style="list-style-type: none"> Pacientes em oxigênio de baixo fluxo (pneumonia por COVID-19) se proteína C reativa >75mg/L Pacientes em oxigênio de alto fluxo/ventilação mecânica/pressão positiva contínua (pneumonia por COVID-19) em até 48h do início destes suportes de ventilação
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (Canadá) (22)	Fevereiro 2021	Parecer técnico	O tocilizumabe não tem indicação aprovada no Canadá para uso em COVID-19. O parecer técnico disponível até o momento (2021) conclui que ainda há incertezas sobre os riscos e benefícios do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 hospitalizados, sendo os resultados dos estudos clínicos divergentes entre si.
<i>Scottish Medicines Consortium</i> (Escócia) (23)	Março 2021	Comunicado	O tocilizumabe não tem indicação aprovada na Escócia para uso em COVID-19. Não há parecer ou recomendação disponível até o momento para a indicação pretendida. Entretanto, a iniciativa <i>Research to Access Pathway for Investigational Drugs for COVID-19 (RAPID-C19)</i> , permite o acesso antecipado e off-label ao tocilizumabe (políticas provisórias de comissionamento clínico) para pacientes hospitalizados elegíveis com pneumonia por COVID-19 (casos graves ou críticos).
<i>Pharmaceutical Management Agency</i> (Nova Zelândia) (24)	Outubro 2021	Comunicado	Apesar de ainda não ser aprovado pela autoridade competente (<i>Medical Devices Safety Authority</i>) para essa indicação, o tocilizumabe está financiado pela agência da Nova Zelândia desde outubro de 2021 como opção de tratamento de casos de COVID-19 moderados e graves (saturação de oxigênio <92% ou necessitando de oxigênio suplementar)
<i>Infectious Diseases Society of America</i> (Estados Unidos) (25)	Setembro 2021	<i>Guideline</i>	Recomendação condicional: entre adultos hospitalizados com COVID-19 progressivo grave ou crítico que apresentam marcadores elevados de inflamação sistêmica, o painel de diretrizes da IDSA sugere a adição de tocilizumabe além da terapia padrão (corticoesteroides) (baixa certeza de evidência).

			Observação: o critério para inflamação sistêmica é PCR \geq 75 mg/L.
National Institutes of Health (Estados Unidos) (26)(27)	Fevereiro 2022	<i>Recomendação</i>	<p>Recomendação favorável ao uso combinado do inibidor IL-6 tocilizumabe para pacientes hospitalizados em uso de dexametasona/corticosteroides e/ou remdesivir de acordo com a gravidade da doença:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para pacientes hospitalizados em uso de dexametasona e/ou remdesivir com necessidade de oxigênio suplementar e aumento da inflamação sistêmica, adicionar um imunomodulador (p. ex. tocilizumabe ou baricitinibe) • Pacientes hospitalizados em oxigênio de alto fluxo/ventilação mecânica/pressão positiva contínua em uso de dexametasona e/ou remdesivir e que apresentem inflamação sistêmica, adicionar um imunomodulador (p. ex. tocilizumabe ou baricitinibe) <p>As decisões de tratamento devem ser baseadas em orientações locais, disponibilidade de medicamentos e comorbidades do paciente.</p>
<i>National Health and Medical Research Council (NHMRC) da Austrália (28)</i>	Maio 2022	<i>Guideline</i>	<p>Recomendação condicional: considera-se o uso de tocilizumabe para o tratamento de COVID-19 em adultos que necessitam de oxigênio suplementar, principalmente quando há evidência de inflamação sistêmica.</p> <p>O uso combinado de tocilizumabe e corticosteroides deve ser considerado em pacientes hospitalizados com COVID-19 que necessitam de oxigênio, no entanto, o sequenciamento ideal do uso de tocilizumabe e corticosteroides não é claro.</p>
World Health Organization (29)	Abril 2022	<i>Living Guideline</i>	Forte recomendação para o uso de tocilizumabe (bloqueio de receptor IL-6) apenas em pacientes com COVID-19 grave ou crítico

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos 58 artigos incluídos na presente revisão, nota-se que o tocilizumabe + terapia padrão reduziu de maneira significativa, porém marginal, as taxas de mortalidade em 28-30 dias e progressão para ventilação mecânica em 28-30 dias em pacientes hospitalizados com COVID-19 comparado à terapia padrão; um benefício mais significativo no uso desta tecnologia foi encontrado para população com doença grave (sem ventilação mecânica basal) (evidência com confiança alta). Entretanto, as análises para os subgrupos de pacientes tanto com doença crítica quanto em estado moderado-grave não revelaram diferenças entre no uso de tocilizumabe + terapia padrão vs. terapia padrão para estes mesmos desfechos (evidência com confiança moderada). Não foram encontradas diferenças entre tratamentos para desfechos mensurados após 60 dias. O tocilizumabe foi bem tolerado pelos pacientes (sem diferenças vs. terapia padrão para incidência de eventos adversos gerais e sérios). Neste contexto clínico, o tocilizumabe pode representar uma estratégia adicional para o manejo terapêutico de pacientes adultos hospitalizados com infecção causada por SARS-CoV-2. Ressalta-se que não foram encontrados estudos avaliando a qualidade de vida relacionada à saúde ou estudos comparando (direta ou indiretamente) os efeitos do tocilizumabe vs. baricitinibe em monoterapia (tecnologia aprovada no Brasil e recentemente incorporada pela CONITEC para essa indicação).

O resultado do caso-base da análise de custo-efetividade evidenciou tocilizumabe + cuidado padrão com maior benefício clínico e maior custo total de tratamento em relação ao cuidado padrão: RCEI de R\$24.468,79 e R\$17.932,02,

considerando, respectivamente, os desfechos QALY e óbitos evitados. Por outro lado, o cenário alternativo considerando apenas pacientes hospitalizados com COVID-19 grave, o tocilizumabe + cuidado padrão demonstrou maior benefício clínico e um menor custo total de tratamento em relação ao cuidado padrão somente, com um valor de RCEI dominante, de - R\$1.866,64 e -R\$1.366,88, para QALY e óbitos evitados, respectivamente.

O caso base da análise de impacto orçamentário, demonstrou que a incorporação de tocilizumabe em pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 num cenário de estabilização do número de casos de contaminação pela coronavírus, leva a um impacto econômico positivo que inicia em R\$ 63 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 150,5 milhões no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 617,8 milhões em cinco anos. Adicionalmente, os cenários alternativos dois e três, considerando pacientes hospitalizados com COVID-19 grave demonstraram economia ao sistema. Os dados estimados foram baseados em boletins epidemiológicos o que pode sub ou superestimar o impacto orçamentário. Além disso as participações de mercado são arbitrarias e podem não refletir a realidade.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros da Conitec presentes na 110ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 07 de julho de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse encaminhada à consulta pública com recomendação favorável à incorporação do tocilizumabe para o tratamento de pacientes adultos com COVID-19 hospitalizados, no SUS, conforme diretriz do Ministério da Saúde.

14. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2022. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Brandão SCS, Godoi ETAM, Ramos J de OX, de Melo LMMP, Sarinho ESC. Severe COVID-19: Understanding the role of immunity, endothelium, and coagulation in clinical practice. Vol. 19, *Jornal Vascular Brasileiro*. 2020. p. 1–11.
3. National Institutes of Health. Overview of COVID-19 [Internet]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/overview-of-covid-19/>
4. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. 2022. Available from: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
5. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19-Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso.
6. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Baricitinibe para tratamento de pacientes adultos com Covid- 19. 2022.
7. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. Vol. 92, *Journal of Medical Virology*. 2020. p. 2283–5.
8. Ministério da Saúde - Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. 2020. Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatrio_Artrite_Reumatoide_CP_21_2020.pdf
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Tocilizumabe (Actemra) - Bula do medicamento. 2022.
10. European Medicines Agency. Tocilizumab [Internet]. 2021. Available from: www.ema.europa.eu
11. US Food and Drug Administration. Tocilizumab [Internet]. 2021. Available from: www.fda.gov
12. Lilly E, Fuhs JV, Advisor P. Baricitinib EUA Letter of Authorization. 2021;
13. Ngamprasertchai T, Kajeekul R, Sivakorn C, Ruenroegnboon N, Luvira V, Siripoon T, et al. Efficacy and Safety of Immunomodulators in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Infect Dis Ther*. 11(1):231–48.
14. Zhang C, Jin H, Wen YF, Yin G. Efficacy of COVID-19 Treatments: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Public Health*. 2021;9:729559.
15. Mutua V, Henry BM, von Csefalvay C, Cheruiyot I, Vikse J, Lippi G, et al. Tocilizumab in addition to standard of care in the management of COVID-19: a meta-analysis of RCTs. *Acta Biomedica*. 2022;93(1).
16. Selvarajan S, An, aradje A, Shivabasappa S, Sadan M, an D, et al. Efficacy of pharmacological interventions in COVID-19: A network meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2022;
17. Vela D, Vela-Gaxha Z, Rexhepi M, Olloni R, Hyseni V, Nallbani R. Efficacy and safety of tocilizumab versus standard care/placebo in patients with COVID-19; a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2022;88(5):1955–63.
18. Yu SY, Koh DH, Choi M, Ryoo S, Huh K, Yeom JS, et al. Clinical efficacy and safety of interleukin-6 receptor antagonists (tocilizumab and sarilumab) in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Emerging Microbes and Infections*. 2022;11(1):1154–65.
19. Gupta S, Padappayil RP, Bansal A, Daouk S, Brown B. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Investig Med*. Jan;70(1):55–60.
20. Zhang J, Chen C, Yang Y, Yang J. Effectiveness of tocilizumab in the treatment of hospitalized adults COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 4AD Mar;101(9):e28967.
21. NIH. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. National Institute of Health and Care Excellence. 2022;1–78.

22. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health. Tocilizumab and sarilumab: evidence review and appraisal. 2021.
23. Scottish Medicines Consortium. Two more COVID-19 treatments available through UK-wide initiative involving SMC [Internet]. 2021. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/about-us/latest-updates/two-more-covid-19-treatments-available-through-uk-wide-initiative-involving-smc/>
24. NZ's Pharmac to fund tocilizumab for moderate-to-severe cases of COVID-19. *PharmacoEconomics & Outcomes News*. 2021;888(1):37–37.
25. Infectious Disease Society of America. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/#toc-10>
26. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines [Internet]. 2021. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
27. National Institutes of Health. Therapeutic Management of Hospitalized Adults With COVID-19 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/hospitalized-adults--therapeutic-management/>
28. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [Internet]. 2022. Available from: <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/LrpogE>
29. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.3>
30. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico].
31. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. 2020;
32. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
33. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2019 Jan;1–694.
34. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLOS Medicine*. 2021 Mar;18(3):e1003583.
35. Wang Y, Zhu K, Dai R, Li R, Li M, Lv X, et al. Specific Interleukin-1 Inhibitors, Specific Interleukin-6 Inhibitors, and GM-CSF Blockades for COVID-19 (at the Edge of Sepsis): A Systematic Review. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;12.
36. Viswanatha GL, Anjana Male C, Shylaja H. Efficacy and safety of tocilizumab in the management of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Exp Rheumatol*. 40(3):634–46.
37. Tom J, Bao M, Tsai L, Qamra A, Summers D, Carrasco-Triguero M, et al. Prognostic and Predictive Biomarkers in Patients with Coronavirus Disease 2019 Treated with Tocilizumab in a Randomized Controlled Trial*. *Critical Care Medicine*. 2022;50(3):398–409.
38. Tharmarajah E, Buazon A, Patel V, Hannah JR, Adas M, Allen VB, et al. IL-6 inhibition in the treatment of COVID-19: A meta-analysis and meta-regression. *Journal of Infection*. 2021;82(5):178–85.
39. Siordia JA, Bernaba M, Yoshino K, Ulhaque A, Kumar S, Bernaba M, et al. Systematic and Statistical Review of Coronavirus Disease 19 Treatment Trials. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2020;2(8):1120–31.
40. Rubio-Rivas M, Forero CG, Mora-Luján JM, Montero A, Formiga F, Homs NA, et al. Beneficial and harmful outcomes of tocilizumab in severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 41(11):884–906.
41. Rivera K, Cordovez RA, Patricio M, Permejo C. Treatment of Tocilizumab in Addition to Corticosteroid Improves Outcome in Hospitalized Patients with COVID-19: A Meta-analysis. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2021;9.

42. Pozo JS, Galindo MF, Nava E, Jordán J. A systematic review on the efficacy and safety of IL-6 modulatory drugs in the treatment of COVID-19 patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020;24(13):7475–84.
43. Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB. Interleukin-6 (IL-6) inhibitors as therapeutic agents for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health*. 14(8):1001–9.
44. Petrelli F, Cherri S, Ghidini M, Perego G, Ghidini A, Zaniboni A. Tocilizumab as treatment for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *World J Methodol*. 11(3):95–109.
45. Peng TR, Wu TW, Wu AJ. Effect of Subcutaneous Tocilizumab on Mortality in Patients with COVID-19: A Meta-analysis of Retrospective Cohort Studies. *American Journal of Therapeutics*. 2021;28(5):E584–5.
46. Peng J, Fu M, Mei H, Zheng H, Liang G, She X, et al. Efficacy and secondary infection risk of tocilizumab, sarilumab and anakinra in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*. 2022;32(3).
47. Nct. Clinical Efficacy of Heparin and Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Infection: a Randomized Clinical Trial. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04600141>. 2020;
48. Mojtabavi H, Saghadzadeh A, Rezaei N. Interleukin-6 and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *European Cytokine Network*. 2020;31(2):44–9.
49. Luo L, Luo T, Du M, Mei H, Hu Y. Efficacy and safety of tocilizumab in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 84(3):418–67.
50. Kumar PN, Hern, ez-Sanchez J, Nagel S, Feng Y, Cai F, et al. Safety and Efficacy of Tocilizumab 4 or 8 mg/kg in Hospitalized Patients with Moderate to Severe Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: a Randomized Clinical Trial. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(1).
51. Kaye AG, Siegel R. The efficacy of IL-6 inhibitor Tocilizumab in reducing severe COVID-19 mortality: a systematic review. *PeerJ*. 2020;8.
52. Declercq J, Van Damme KFA, De Leeuw E, Maes B, Bosteels C, Tavernier SJ, et al. Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factorial, randomised, controlled trial. *Lancet respiratory medicine*. 2021;9(12):1427–1438.
53. Cantini F, Goletti D, Petrone L, Najafi Fard S, Niccoli L, Foti R. Immune Therapy, or Antiviral Therapy, or Both for COVID-19: A Systematic Review. *Drugs*. 2020;80(18):1929–46.
54. Boregowda U, Perisetti A, Nanjappa A, Gajendran M, Kutti Sridharan G, Goyal H. Addition of Tocilizumab to the Standard of Care Reduces Mortality in Severe COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*. 2020;7.
55. Bokharee N, Khan YH, Khokhar A, Mallhi TH, Alotaibi NH, Rasheed M. Pharmacological interventions for COVID-19: a systematic review of observational studies and clinical trials. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 19(10):1219–44.
56. Belletti A, Campochiaro C, Marmiere M, Likhvantsev V, Yavorovskiy A, Dagna L, et al. Efficacy and safety of IL-6 inhibitors in patients with COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis of multicentre, randomized trials. *Ann Intensive Care*. 11(1):152.
57. Antwi-Amoabeng D, Kanji Z, Ford B, Beutler BD, Riddle MS, Siddiqui F. Clinical outcomes in COVID-19 patients treated with tocilizumab: An individual patient data systematic review. *J Med Virol*. 92(11):2516–22.
58. Alzghari SK, Acuña VS. Supportive Treatment with Tocilizumab for COVID-19: A Systematic Review. *Journal of Clinical Virology*. 2020;127.
59. Alunno A, Najm A, Mariette X, Emmel J, Mason L, De Marco G, et al. Immunomodulatory therapies for severe forms of COVID-19: A systematic literature review to inform eular points to consider. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80:175.

60. Alunno A, Najm A, Mariette X, De Marco G, Emmel J, Mason L, et al. Immunomodulatory therapies for the treatment of SARS-CoV-2 infection: An update of the systematic literature review to inform EULAR points to consider. *RMD Open*. 2021;7(3).
61. Abubakar AR, Sani IH, Godman B, Kumar S, Islam S, Jahan I, et al. Systematic review on the therapeutic options for COVID-19: Clinical evidence of drug efficacy and implications. *Infection and Drug Resistance*. 2020;13:4673–95.
62. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)*. 2021;397(10285):1637-1645.
63. Wei Q, Lin H, Wei RG, Chen N, He F, Zou DH, et al. Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 18AD;10(1):71.
64. Wang D, Fu B, Peng Z, Yang D, Han M, Li M, et al. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. *Front Med*. 2021;15(3):486-494.
65. Veiga VC, Prats J, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ*. 2021;372:n84.
66. Tleyjeh IM, Kashour Z, Riaz M, Hassett L, Veiga VC, Kashour T. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis, first update. *Clin Microbiol Infect*. 27(8):1076–82.
67. Tleyjeh IM, Kashour Z, Damraj M, Riaz M, Tlayjeh H, Altannir M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 27(2):215–27.
68. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fern, es AD, Harvey L, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *New England journal of medicine*. 2020;383(24):2333-2344.
69. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet respiratory medicine*. 2021;9(5):511-521.
70. Snow TAC, Saleem N, Ambler G, Nastouli E, Singer M, Arulkumaran N. Tocilizumab in COVID-19: a meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression of randomized-controlled trials. *Intensive Care Med*. Jun;47(6):641–52.
71. Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, Spiga F, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *Jama*. 10AD;326(6):499–518.
72. Selvaraj V, Khan MS, Bavishi C, Dapaah-Afriyie K, Finn A, Lal A, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with COVID-19: A Meta Analysis of Randomized Controlled Trials. *Lung*. Jun;199(3):239–48.
73. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: a Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):24-31.
74. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(1):20-30.
75. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Malhotra A, Hunter BD, et al. Tocilizumab in patients hospitalised with COVID-19 pneumonia: Efficacy, safety, viral clearance, and antibody response from a randomised controlled trial (COVACTA). *EClinicalMedicine*. 47:101409.
76. Rezaei S, Fatemi B, Karimi Majd Z, Minaei H, Peikanpour M, Anjidani N, et al. Efficacy and safety of Tocilizumab in severe and critical COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 17(5):499–511.

77. Peng J, She X, Mei H, Zheng H, Fu M, Liang G, et al. Association between tocilizumab treatment and clinical outcomes of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 17AD Jan;14(2):557–71.
78. Nugroho CW, Suryantoro SD, Yuliasih Y, Rosyid AN, Asmarawati TP, Andrianto L, et al. Optimal use of tocilizumab for severe and critical COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *F1000Res*. 2021;10:73.
79. Moosazadeh M, Mousavi T. Combination therapy of tocilizumab and steroid for COVID-19 patients: A meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2022;94(4):1350–6.
80. Misra S, Nath M, Hadda V, Vibha D. Efficacy of various treatment modalities for nCOV-2019: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Investigation*. 2020;50(11).
81. Maraolo AE, Crispo A, Piezzo M, Di Gennaro P, Vitale MG, Mallardo D, et al. The use of tocilizumab in patients with covid-19: A systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled studies. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(21).
82. Malgie J, Schoones JW, Pijls BG. Decreased Mortality in Coronavirus Disease 2019 Patients Treated with Tocilizumab: A Rapid Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(11):E742–9.
83. Mahroum N, Watad A, Bridgewood C, Mansour M, Nasr A, Hussein A, et al. Systematic review and meta-analysis of tocilizumab therapy versus standard of care in over 15,000 covid-19 pneumonia patients during the first eight months of the pandemic. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(17).
84. Lin WT, Hung SH, Lai CC, Wang CY, Chen CH. The effect of tocilizumab on COVID-19 patient mortality: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Immunopharmacology*. 2021;96.
85. Lim PC, Wong KL, Rajah R, Chong MF, Chow TS, Subramaniam S, et al. Comparing the efficacy of tocilizumab with corticosteroid therapy in treating COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022;30(1):211–28.
86. Lan SH, Lai CC, Huang HT, Chang SP, Lu LC, Hsueh PR. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;56(3).
87. Kyriakopoulos C, Ntritsos G, Gogali A, Milionis H, Evangelou E, Kostikas K. Tocilizumab administration for the treatment of hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. Nov;26(11):1027–40.
88. Kow CS, Hasan SS. The effect of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 77(8):1089–94.
89. Klopfenstein T, Gendrin V, Gerazime A, Conrozier T, Balblanc JC, Royer PY, et al. Systematic Review and Subgroup Meta-analysis of Randomized Trials to Determine Tocilizumab's Place in COVID-19 Pneumonia. *Infect Dis Ther*. 10(3):1195–213.
90. 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*. 17(12):e1003501.
91. Khan FA, Stewart I, Fabbri L, Moss S, Robinson K, Smyth AR, et al. Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19. *Thorax*. 76(9):907–19.
92. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P. 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;181(1):32–40.
93. Hermine O, Mariette X, Porcher R, Resche-Rigon M, Tharaux PL, Ravaud P. Effect of Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Adult Patients with COVID-19 Pneumonia: two Randomised Controlled Trials of the CORIMUNO-19 Collaborative Group. *Eur Respir J*. 2022;

94. Hermine O, Mariette X, Porcher R, Djossou F, Nguyen Y, Arlet JB, et al. Tocilizumab plus dexamethasone versus dexamethasone in patients with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia: a randomised clinical trial from the CORIMUNO-19 study group. *EClinicalMedicine*. 2022;46.
95. Hariyanto TI, Hardyson W, Kurniawan A. Efficacy and Safety of Tocilizumab for Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drug Res (Stuttg)*. 71(5):265–74.
96. Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, Davidson M, Graña C, Schmucker C, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 18AD Mar;3(3):Cd013881.
97. Conti V, Corbi G, Sellitto C, Sabbatino F, Maci C, Bertini N, et al. Effect of tocilizumab in reducing the mortality rate in covid-19 patients: A systematic review with meta-analysis. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(7).
98. Cheng Q, Zhao G, Chen J, Jia Q, Fang Z. Efficacy and safety of current treatment interventions for patients with severe COVID-19 infection: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Medical Virology*. 2022;94(4):1617–26.
99. Chen CX, Hu F, Wei J, Yuan LT, Wen TM, Gale RP, et al. Systematic review and meta-analysis of tocilizumab in persons with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Leukemia*. Jun;35(6):1661–70.
100. Chen CC, Yang YP, Tsai HL, Tung TH. Effects of Tocilizumab on Adults With COVID-19 Pneumonia: A Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*. 2022;9.
101. Broman N, Feuth T, Vuorinen T, Valtonen M, Hohenthal U, Löyttyniemi E, et al. Early administration of tocilizumab in hospitalized COVID-19 patients with elevated inflammatory markers; COVIDSTORM - A prospective, randomized, single center, open label study. *Clinical microbiology and infection*. 2022;
102. Boppana TK, Mittal S, Madan K, Mohan A, Hadda V, Guleria R. Tocilizumab for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2022;
103. Berardicurti O, Ruscitti P, Ursini F, D’Andrea S, Ciaffi J, Meliconi R, et al. Mortality in tocilizumab-treated patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(6):1247–54.
104. Aziz M, Haghbin H, Abu Sitta E, Nawras Y, Fatima R, Sharma S, et al. Efficacy of tocilizumab in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. Mar;93(3):1620–30.
105. Avni T, Leibovici L, Cohen I, Atamna A, Guz D, Paul M, et al. Tocilizumab in the treatment of COVID-19—a meta-analysis. *Qjm*. 5AD Nov;114(8):577–86.
106. Alunno A, Najm A, Mariette X, De Marco G, Emmel J, Mason L, et al. Immunomodulatory therapies for SARS-CoV-2 infection: A systematic literature review to inform EULAR points to consider. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80(6):803–15.
107. Alkofide H, Almohaizeie A, Almuhaiani S, Alotaibi B, Alkharfy KM. Tocilizumab and Systemic Corticosteroids in the Management of Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;110:320–9.
108. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial RECOVERY Collaborative Group* [Internet]. 2021. Available from: www.recoverytrial.net
109. Broman N, Feuth T, Vuorinen T, Valtonen M, Hohenthal U, Löyttyniemi E, et al. Early administration of tocilizumab in hospitalized COVID-19 patients with elevated inflammatory markers; COVIDSTORM—a prospective, randomized, single-centre, open-label study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022 Jun;28(6):844–51.
110. Declercq J, van Damme KFA, de Leeuw E, Maes B, Bosteels C, Tavernier SJ, et al. Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factorial, randomised, controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021 Dec 1;9(12):1427–38.

111. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Apr 22;384(16):1491–502. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2100433>
112. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized with COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*. 2021 Jan 1;181(1):32–40.
113. Hermine O, Mariette X, Porcher R, Djossou F, Nguyen Y, It Arlet JB, et al. Tocilizumab plus dexamethasone versus dexamethasone in patients with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia: A randomised clinical trial from the CORIMUNO-19 study group Articles. *eClinicalMedicine* [Internet]. 2022;46:101362. Available from: <https://doi.org/10.1016/j>.
114. Hermine O, Mariette X, Porcher R, Resche-Rigon M, Tharaux PL, Ravaud P. Effect of Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Adult Patients with COVID-19 Pneumonia: two Randomised Controlled Trials of the CORIMUNO-19 Collaborative Group. *European Respiratory Journal*. 2022 Feb 3;2102523.
115. Rosas IO, Br€ N, Waters M, Go RC, Malhotra A, Hunter BD, et al. Tocilizumab in patients hospitalised with COVID-19 pneumonia: Efficacy, safety, viral clearance, and antibody response from a randomised controlled trial (COVACTA). *eClinicalMedicine* [Internet]. 2022;47:101409. Available from: <https://doi.org/10.1016/j>.
116. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2021 Apr 22;384(16):1503–16.
117. Rutgers A, Westerweel PE, van der Holt B, Postma S, van Vonderen GA, Piersma DP, et al. Timely administration of tocilizumab improves survival of hospitalized COVID-19 patients [Internet]. Available from: <https://ssrn.com/abstract=3834311>
118. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2021 Jan 7;384(1):20–30.
119. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized with COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*. 2021 Jan 1;181(1):24–31.
120. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021 May 1;9(5):511–21.
121. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 10;383(24):2333–44.
122. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: Randomised controlled trial. *The BMJ*. 2021 Jan 20;372.
123. Wang D, Fu B, Peng Z, Yang D, Han M, Li M, et al. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. *Frontiers of Medicine*. 2021 Jun 1;15(3):486–94.
124. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358.
125. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in a randomized trial. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2019 Jan;205–28.
126. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358.

127. Cardona-Pascual I, Berlana D, Martinez-Valle F, Company-Herrero D, Montoro-Ronsano JB. Effect of tocilizumab versus standard of care in adults hospitalized with moderate-severe COVID-19 pneumonia. *Medicina Clinica*. 2022;158(7):301–7.
128. Mohzari YA, Alamer A, Alattas M, Alrashed AA, Alshehab NA, Alkhaldi TK, et al. Tocilizumab effectiveness in mechanically ventilated COVID-19 patients (T-MVC-19 Study): a multicenter real-world evidence. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2022;
129. VIVARELLI E, MATUCCI A, LUCENTEFORTE E, BORMIOLI S, VIRGILI G, TROTTA M, et al. Effectiveness of Tocilizumab in hospitalized moderate-to-severe COVID-19 patients: a real life study. *Panminerva Medica*. 2022;

VERSÃO PRELIMINAR

Parecer Técnico Científico

Tocilizumabe para o tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados

Julho de 2020

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação do tocilizumabe para o tratamento de pacientes adultos com COVID-19 hospitalizados no SUS, demandada pelo Ministro de Estado da Saúde. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal do Paraná (NATS UFPR) em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do tocilizumabe, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

VERSÃO PRELIMINAR

3. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: *O uso de tocilizumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com COVID-19 hospitalizados, quando comparado as opções terapêuticas recomendadas no Brasil?*

População-alvo: Pacientes adultos diagnosticados com COVID-19, hospitalizados em qualquer estado de deterioração clínica (moderados, graves ou críticos).

Tecnologia: Tocilizumabe em qualquer regime posológico, em monoterapia ou associado à terapia padrão estabelecida no Brasil.

Comparador: Terapias atualmente incorporadas e recomendadas para uso no país neste contexto: terapia padrão (corticoesteróides sistêmicos, anticoagulantes, antimicrobianos/antivirais) ou baricitinibe em monoterapia.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura (maio-2022) em busca de ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas com meta-análises de estudos primários (RSMA) que avaliassem os efeitos do tocilizumabe como monoterapia ou associado à terapia padrão no tratamento de pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 em qualquer grau de severidade da doença (moderado-grave ou crítico). As buscas eletrônicas foram realizadas nas bases: the Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e EMBASE. O risco de viés dos ECR foi avaliado pelas ferramentas Risk of Bias versão 2 da Cochrane e a qualidade metodológica das RSMA foi avaliada pela ferramenta AMSTAR-2. A confiabilidade na evidência foi graduada pelo sistema GRADE. Adicionalmente, uma revisão narrativa de estudos observacionais comparativos (coortes) foi realizada para complementar a evidência encontrada.

Síntese das evidências: Ao todo, 58 artigos foram incluídos, sendo 16 deles referentes a 15 ECRs e 42 RSMA. Destas RSMAs, n=13 foram selecionadas para síntese em profundidade (n=3 RSMA em rede e n=10 RSMA diretas/convencionais), uma vez que se referem a revisões mais recentes (publicadas em 2021-2022) e incluindo maior número de estudos primários. Oito RSMA sintetizaram evidências exclusivamente de ECR sobre o uso de tocilizumabe em pacientes com COVID-19, sendo que parte dos autores apresentou os resultados por subgrupo populacional de acordo com a gravidade da doença. O número de ECR incluídos por RSMA variou de 6 a 12. Cinco RSMA apresentaram sínteses a partir de estudos observacionais (número de estudos incluídos variou entre 13 a 43), entretanto nenhuma realizou análises por subgrupos populacionais. Quinze ECR, conduzidos entre 2020 a 2022 comparando tocilizumabe + terapia padrão com terapia padrão foram sintetizados. Foi verificada, de maneira geral, uma redução significativa, porém marginal, nas taxas de mortalidade em 28-30 dias e progressão para ventilação mecânica em 28-30 dias em pacientes adultos com COVID-19 (qualquer grau da doença e mais especialmente na subpopulação com doença moderada-grave [sem ventilação mecânica basal]) em uso do tocilizumabe ± terapia padrão quando comparado a terapia padrão isolada. Por outro lado, em pacientes com doença moderada ou grave-crítica (com ventilação mecânica basal), não houve benefício adicional no uso de tocilizumabe. Poucas diferenças entre tocilizumabe vs. terapia padrão para incidência de eventos adversos sérios foram reportadas (fármaco considerado bem tolerado neste cenário). Não foram encontrados estudos com reporte sobre qualidade de vida. Não foram encontrados estudos com o comparador baricitinibe. O risco de viés dos estudos primários foi considerado baixo-moderado e as RSMA foram consideradas com qualidade variável (de criticamente baixa a alta).

Qualidade da evidência (GRADE) para os desfechos principais:

Mortalidade (28-30 dias)	<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Mortalidade (60 dias)	<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Progressão ventilação mecânica (28-30 dias)	<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Eventos adversos gerais	<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Eventos adversos sérios	<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa

4. CONTEXTO

4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança do medicamento tocilizumabe, para o tratamento de adultos com COVID-19 hospitalizados, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

O presente documento segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde(30–32), Colaboração Cochrane (33) e *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (34), os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, análise de qualidade de evidência e força de recomendação e apresentação do documento principal técnico-científico.

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Solicitação da avaliação de incorporação, ao SUS, do tocilizumabe para tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados, conforme Despacho nº 78 (0026970087), de 13 de abril de 2022, exarado pelo Sr. Ministro de Estado da Saúde e publicado no Diário Oficial da União nº 72, de 14 de abril de 2022, Seção 1, pág. 289. A solicitação está no processo SEI 25000.068873/2022-64.

5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

Pergunta: O uso de tocilizumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com COVID-19 hospitalizados, quando comparado as opções terapêuticas recomendadas no país? (Conforme **Tabela 14**).

Tabela 14. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho])

População	Pacientes adultos diagnosticados com COVID-19, hospitalizados em qualquer estado de deterioração clínica (moderados-graves ou críticos)
Intervenção (tecnologia)	Tocilizumabe em qualquer regime posológico, em monoterapia ou associados à terapia padrão*
Comparador	Terapia padrão* ou baricitinibe**
Desfechos (Outcomes)	<u>Eficácia</u> Maior relevância: mortalidade, progressão para ventilação mecânica, tempo de internação Menor relevância: alta hospitalar, melhora do estado clínico, número de dias livres de ventilação <u>Segurança</u> Maior relevância: eventos adversos sérios Menor relevância: eventos adversos gerais, descontinuação por evento adverso <u>Qualidade de vida relacionada à saúde</u>
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com meta-análise e ensaios clínicos randomizados (fase II ou III)

Legenda: *Terapia padrão: de acordo com Ministério da Saúde - de Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos (Brasil), recomenda-se o uso de corticoesteroides e anticoagulantes em pacientes hospitalizados com COVID-19; uso de antimicrobianos somente em caso de suspeita ou presença de infecção

bacteriana associada (conforme protocolos institucionais). O uso de tocilizumabe pode ser considerado em pacientes em uso recente de cânula nasal de alto fluxo (CNAF) ou ventilação não invasiva (VNI), em franca deterioração clínica. Contudo, atualmente, não há aprovação em bula para essa indicação e há incertezas no acesso ao medicamento devido à indisponibilidade para suprir a demanda potencial Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação - Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso 2021 (5).

**Em março de 2022, o fármaco baricitinibe (Olumiant®) foi aprovado pela CONITEC para ser incorporado no SUS com a indicação previamente aprovada pela ANVISA e recomendada pela OMS para o tratamento da COVID-19 em pacientes adultos hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva (6).

5.1 População

De acordo com a pergunta de pesquisa, foram considerados estudos avaliando pacientes adultos (>18 anos) diagnosticados com COVID-19 e hospitalizados em qualquer estado de deterioração clínica (graves ou críticos).

5.2 Intervenção

Foram incluídos estudos avaliando os efeitos do tocilizumabe em qualquer regime posológico, em monoterapia ou associados à terapia padrão estabelecida no país para o tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19.

5.3 Comparador

Foram incluídos estudos cujo comparador fossem as terapias atualmente incorporadas e recomendadas para uso no país neste contexto: terapia padrão ou baricitinibe. De acordo com Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos (Brasil), a terapia padrão corresponde ao uso de corticoesteroides e anticoagulantes em pacientes hospitalizados com COVID-19; uso de antimicrobianos somente em caso de suspeita ou presença de infecção bacteriana associada (conforme protocolos institucionais) (5).

Além disso, recentemente (março de 2022), o fármaco baricitinibe (Olumiant®) obteve aprovação pela CONITEC para ser incorporado no SUS com a indicação previamente aprovada pela ANVISA e recomendada pela OMS para o tratamento da COVID-19 em pacientes adultos hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva (6).

5.4 Desfechos

Maior relevância: mortalidade, progressão para ventilação mecânica, eventos adversos sérios, tempo de internação.

Menor relevância: alta hospitalar, melhora do estado clínico, número de dias livres de ventilação, eventos adversos gerais, descontinuação por evento adverso, qualidade de vida relacionada à saúde.

5.5 Tipos de estudo

Com objetivo de reunir evidências robustas e tendo em consideração a extensa literatura sobre o tópico em avaliação, foram incluídos estudos primários do tipo ensaios clínicos randomizados (ECR) (fase II ou III) e estudos secundários do tipo revisões sistemáticas com meta-análise (tanto de estudos intervencionais quanto observacionais).

Adicionalmente, foi realizada uma revisão narrativa para reunião de estudos observacionais comparativos com maior número amostral em destaque na literatura científica e que não tenham sido contemplados nas meta-análises com a finalidade de complementar a evidência obtida, caso necessário.

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

6.1 Termos de busca e bases de dados

Visando a responder a pergunta “O uso de tocilizumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com COVID-19 hospitalizados, quando comparado as opções terapêuticas recomendadas no país?”, foram incluídos ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas com meta-análise que avaliaram o uso de tocilizumabe em monoterapia ou associado à terapia padrão em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19, hospitalizados em qualquer estado de deterioração clínica (moderados-graves ou críticos) (**Tabela 15**).

Tabela 15. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho])

População	Pacientes adultos diagnosticados com COVID-19, hospitalizados em qualquer estado de deterioração clínica (moderados-graves ou críticos)
Intervenção (tecnologia)	Tocilizumabe em qualquer regime posológico, em monoterapia ou associados à terapia padrão*
Comparador	Terapia padrão* ou baricitinibe**
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	<p><u>Eficácia</u> Maior relevância: mortalidade, progressão para ventilação mecânica, tempo de internação Menor relevância: alta hospitalar, melhora do estado clínico, número de dias livres de ventilação</p> <p><u>Segurança</u> Maior relevância: eventos adversos sérios Menor relevância: eventos adversos gerais, descontinuação por evento adverso</p> <p><u>Qualidade de vida relacionada à saúde</u></p>
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com meta-análise e ensaios clínicos randomizados (fase II ou III)

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) realizou uma busca em 24 de maio de 2022. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca:

- MEDLINE (PubMed): United States National Library of Medicine and the National Institutes of Health Medical Database, através da interface PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- EMBASE: <https://www.embase.com>
- CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials (<http://www.cochranelibrary.com>)
- LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde): <https://lilacs.bvsalud.org>

O **Quadro 9** detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas. Nenhum tipo de filtro ou restrição quanto à data de publicação dos registros foi utilizado. Os descritores utilizados referentes à condição clínica dos pacientes (COVID-19) e à intervenção em estudo (tocilizumabe) foram combinados com os operadores booleanos AND ou OR sempre que necessário e adaptados às limitações de cada base de dados.

Quadro 9. Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	<p>#1 "COVID-19"[MH] OR "SARS-CoV-2"[MH] OR "COVID"[TIAB] OR "SARS-CoV-2"[TIAB] OR coronavirus[TIAB] OR "2019 nCoV"[TIAB]</p> <p>#2 tocilizumab[Supplementary Concept] OR tocilizumab[TIAB] OR atlizumab[TIAB] OR roactemra[TIAB] OR actemra[TIAB]</p> <p>#3 hospital*[TIAB] OR hospitalization[MH] OR "patient admission"[MH]</p> <p>#1 AND #2</p>	651
EMBASE	<p>#1 'coronavirus disease 2019'/exp OR coronavirus:ti,ab OR covid:ti,ab OR 'sars cov 2':ti,ab OR '2019 nCoV':ti,ab</p> <p>#2 tocilizumab:ti,ab OR atlizumab:ti,ab OR roactemra:ti,ab OR actemra:ti,ab</p> <p>#1 AND #2</p>	2.091
The Cochrane Library	<p>("coronavirus"):ti,ab,kw OR (covid-19):ti,ab,kw OR ("SARS CoV"):ti,ab,kw OR ("2019 nCoV"):ti,ab,kw</p> <p>AND</p> <p>(tocilizumab):ti,ab,kw OR (atlizumab):ti,ab,kw OR (roactemra):ti,ab,kw OR (actemra):ti,ab,kw</p>	228
LILACS	<p>covid OR coronavirus OR "Sars Cov" [Words]</p> <p>AND</p> <p>tocilizumab [Words]</p>	46

6.2 Seleção de estudos

Após as pesquisas nas bases de dados eletrônicas, os registros encontrados foram reunidos e as duplicatas removidas. Em uma primeira etapa de triagem (*screening*), os títulos e resumos dos registros recuperados foram lidos para identificação daqueles com potencial relevância para a pesquisa. Todas as referências com a menor indicação de preenchimento dos critérios de inclusão seguiram para a próxima etapa de leitura na íntegra (fase de leitura de texto completo). Finalmente, os estudos que cumpriram com os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos tiveram seus dados extraídos em planilhas no Microsoft Office Excel®. Todas as etapas supracitadas foram conduzidas por dois revisores de

maneira independente. Potenciais discrepâncias entre revisores foram discutidas e resolvidas em reuniões de consenso e com a presença de um terceiro pesquisador, sempre que necessário.

Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos e em literatura cinza (clinicaltrials.gov) também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados. Os critérios de inclusão foram os dispostos na **Tabela 15** (seguindo a pergunta de pesquisa e acrônimo PICO). Foram excluídos:

- Resumos ou pôsteres de congresso;
- Artigos em pré-print (sem processo de revisão por pares – *peer review*);
- Estudos publicados em caracteres não-romanos;
- Avaliações econômicas (p. ex. custo-efetividade, custo-utilidade);
- Revisões sistemáticas qualitativas (sem meta-análise);
- Estudos observacionais;
- Estudos sem comparador (braço único, *single-arm*);
- Estudos sobre a associação de tocilizumabe com outras tecnologias, exceto terapia padrão;
- Estudos que avaliaram outra doença ou conjunto de doenças respiratórias causadas por coronavírus, não deixando claro o diagnóstico de COVID-19;
 - Estudos incompletos, em andamento, sem resultados de eficácia ou segurança passíveis de análise ou que não trouxeram a definição clara da população ou indicação do tratamento com tocilizumabe.

Para ilustrar o processo seleção e inclusão de estudos, um fluxograma seguindo modelo PRISMA 2020 foi elaborado (ver **Figura 2**). Tabelas contendo o resumo das principais características dos estudos incluídos e uma descrição qualitativa dos seus resultados encontradas foram elaboradas para sintetizar as evidências. Após busca sistemática nas bases de dados e remoção de duplicatas, 2.052 registros foram triados (leitura título e resumo), dos quais 1.968 foram considerados irrelevantes para a pesquisa, permanecendo, portanto, 84 para serem recuperados e lidos na íntegra. Destes, 26 artigos foram excluídos por não cumprirem com os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos (lista completa em Apêndice I) (35–61). Nenhum estudo foi encontrado por busca manual, permanecendo para análise um total de 58 registros referentes a 16 publicações de 15 ECR e 42 revisões sistemáticas com meta-análises e suas atualizações.

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos.

6.3 Caracterização dos estudos selecionados

No **Quadro 10** estão apresentadas as características gerais dos estudos selecionados para a análise conduzida neste relatório, de acordo com o desenho metodológico. Para melhor entendimento, as revisões sistemáticas e meta-análises estão dispostas em ordem decrescente de publicação (2022 a 2020) e alfabética (parte superior do quadro); as publicações referentes aos ECR estão na parte inferior do quadro.

Quadro 10. Caracterização geral dos estudos incluídos

Autor, ano	Acrônimo estudo	Desenho	Local	População	Intervenção	N*
Revisões sistemáticas com meta-análises						
2022						
Chen et al. 2022 (100)	--	RSMA Data buscas: 02/2021	China	Adultos hospitalizados com pneumonia por COVID-19	Tocilizumabe vs. terapia padrão	15 estudos observacionais
Gupta et al. 2022 (19)	--	RSMA Data buscas: 04/2021	EUA	Pacientes hospitalizados com COVID-19 sem necessidade de ventilação mecânica	Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão	6 ECR
Mutua et al. 2022 (15)	--	RSMA Data buscas: 05/2021	Itália	Pacientes hospitalizados com SARS-CoV-2 confirmado molecularmente	Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão	9 ECR
Ngamprasertchai 2022 (13)	--	RSNMA Data buscas: 06/2021	Tailândia	Adultos hospitalizados com COVID-19 e resposta hiperinflamatória	Imuno-moduladores comparados entre si	28 ECR, sendo n=9 com tocilizumabe
Selvarajan et al. 2022 (16)	--	RSNMA Data buscas: 02/2021	Índia	Pacientes hospitalizados com COVID-19	Terapias farmacológicas comparadas entre si	26 ECR, sendo n=6 com tocilizumabe
Vela et al. 2022 (17)	--	RSMA Data buscas: 06/2021	Kosovo	Pacientes hospitalizados com COVID-19	Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão	10 ECR
Yu et al. 2022 (18)	--	RSMA Data buscas: 02/2022	Coréia	Adultos hospitalizados com COVID-19	Antagonistas IL-6 ± terapia padrão vs. terapia padrão	17 ECR, sendo n=12 com tocilizumabe
Zhang et al. 2022(14)	--	RSNMA Data buscas: 09/2021	China / EUA	Pacientes hospitalizados com COVID-19	Terapias farmacológicas comparadas entre si	179 ECR, sendo n=12 com tocilizumabe
Zhang et al. 2022b (20)	--	RSMA Data buscas: 03/2021	China	Adultos hospitalizados com SARS-CoV-2 confirmado molecularmente	Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão	11 ECR
2021						
Alkofide et al. 2021 (107)	--	RSMA Data buscas: 01/2021	Arábia Saudita	Pacientes hospitalizados com COVID-19	Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão	13 estudos observacionais
Alunno et al. 2021 (106)	--	RSMA Data buscas: 01/2021	Itália	Adultos hospitalizados com SARS-CoV-2 confirmado	Imuno-moduladores comparados entre si	520 estudos, sendo n=7 ECR com tocilizumabe
Avni et al. 2021 (105)	--	RSMA Data buscas: 04/2021	Israel	Pacientes hospitalizados com COVID-19	Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão	8 ECR

Autor, ano	Acrônimo estudo	Desenho	Local	População	Intervenção	N*
Aziz et al. 2021 (104)	--	RSMA Data buscas: 07/2020	EUA	Pacientes hospitalizados com COVID-19	Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão	23 estudos observacionais
Chen et al. 2021 (99)	--	RSMA Data buscas: 10/2020	China	Pacientes hospitalizados com COVID-19	Tocilizumabe vs. terapia padrão	29 estudos observacionais e 3 ECR
Cheng et al. 2021 (98)	--	RSNMA Data buscas: 04/2021	China	Adultos hospitalizados com COVID-19 grave (severo)	Terapias farmacológicas comparadas entre si	15 ECR, sendo n=1 com tocilizumabe
Conti et al. 2021 (97)	--	RSMA Data buscas: 05/2021	Itália	Pacientes hospitalizados com COVID-19	Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão	40 estudos observacionais e 7 ECR
Ghosn et al. 2021 (96)	--	RSMA Data buscas: 02/2021	Itália	Pacientes hospitalizados com COVID-19	Antagonistas IL-6 ± terapia padrão vs. terapia padrão	10 ECR, sendo n=9 com tocilizumabe
Hariyanto et al. 2021 (95)	--	RSMA Data buscas: 11/2020	Indonésia	Pacientes hospitalizados com COVID-19	Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão	7 ECR
Klopfenstein et al. 2021 (89)	--	RSMA Data buscas: 04/2021	França	Pacientes hospitalizados com COVID-19 (não-graves vs. graves/críticos)	Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão	9 ECR
Kyriakopoulos et al. 2021 (87)	--	RSMA Data buscas: 03/2021	Grécia	Adultos hospitalizados com COVID-19	Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão	43 estudos observacionais e 9 ECR
Lim et al. 2021 (85)	--	RSMA Data buscas: 01/2021	Malásia	Pacientes hospitalizados com COVID-19	Tocilizumabe ou corticoides vs. terapia padrão	13 ECR, sendo n=7 com tocilizumabe
Lin et al. 2021 (84)	--	RSMA Data buscas: 01/2021	China	Pacientes hospitalizados com COVID-19	Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão	8 ECR
Mahroum et al. 2021 (83)	--	RSMA Data buscas: 06/2020	Israel / Canadá / Rússia / Itália / UK	Pacientes hospitalizados com COVID-19 (suspeito ou confirmado)	Tocilizumabe vs. qualquer comparador	39 casos-controlle
Malgie et al. 2021 (82)	--	RSMA Data buscas: 06/2020	Holanda	Pacientes hospitalizados com COVID-19	Antagonistas IL-6 vs. sem terapia	10 casos-controlle
Maraolo et al. 2021 (81)	--	RSMA Data buscas: 04/2021	Itália	Pacientes hospitalizados com COVID-19	Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão	9 ECR
Moosazadeh et al. 2021 (79)	--	RSMA Data buscas: 04/2020	Irã	Pacientes hospitalizados com COVID-19	Tocilizumabe ± corticoides vs. terapia padrão ou sem terapia	5 casos-controlle

Autor, ano	Acrônimo estudo	Desenho	Local	População	Intervenção	N*
Nugroho et al. 2021 (78)	--	RSMA Data buscas: 11/2020	Indonésia	Pacientes hospitalizados com infecção confirmada por SARS-CoV-2	Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão	15 estudos observacionais
Peng et al. 2021 (77)	--	RSMA Data buscas: 06/2021	China	Pacientes hospitalizados com COVID-19 (suspeito ou confirmado)	Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão	9 ECR
Rezaei et al. 2021 (76)	--	RSMA Data buscas: 12/2020	Irã	Pacientes hospitalizados com COVID-19	Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão	41 estudos observacionais e 4 ECR
Selvarajan et al. 2021 (72)	--	RSMA Data buscas: 03/2021	EUA	Pacientes hospitalizados com COVID-19	Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão	9 ECR
WHO 2021 (71)	--	RSMA Data buscas: 12/2021	UK	Pacientes hospitalizados com COVID-19	Antagonistas IL-6 ± terapia padrão vs. terapia padrão	9 ECR com tocilizumabe
Snow et al. 2021 (70)	--	RSMA Data buscas: 03/2021	UK	Pacientes hospitalizados com COVID-19	Tocilizumabe vs. qualquer comparador	10 ECR
Wei et al. 2021 (63)	--	RSMA Data buscas: 12/2020	China	Adultos hospitalizados com COVID-19 (qualquer severidade)	Tocilizumabe vs. qualquer comparador	19 estudos observacionais e 6 ECR
2020						
Berardicurti et al. 2020 (103)	--	RSMA Data buscas: 06/2020	Itália	Pacientes hospitalizados com COVID-19	Tocilizumabe vs. não tratados	22 estudos observacionais
Boppana et al. 2020 (102)	--	RSMA Data buscas: 06/2020	Índia	Pacientes hospitalizados com COVID-19	Tocilizumabe vs. qualquer comparador	7 ECR
Khan et al. 2020 (91)	--	RSMA Data buscas: 12/2020	UK	Adultos hospitalizados com infecção confirmada por SARS-CoV-2	Tocilizumabe, anakinra, Sarilumabe ou siltuximabe vs. terapia padrão	58 estudos com tocilizumabe, sendo n=3 ECR
Kim et al. 2020 (90)	--	RSNMA Data buscas: 08/2020	Holanda	Pacientes hospitalizados com COVID-19	Terapias farmacológicas comparadas entre si	15 estudos observacionais com tocilizumabe
Kow et al. 2020 (88)	--	RSMA Data buscas: 12/2020	Malásia	Pacientes hospitalizados com COVID-19	Tocilizumabe vs. qualquer comparador	6 ECR
Lan et al. 2020 (86)	--	RSMA Data buscas: 05/2020	China	Pacientes hospitalizados com COVID-19 em estado crítico	Tocilizumabe vs. qualquer comparador	7 estudos observacionais
Misra et al. 2020 (80)	--	RSMA Data buscas: 06/2020	Índia	Pacientes hospitalizados com COVID-19 confirmada	Terapias farmacológicas comparadas entre si	45 estudos clínicos ou observacionais, sendo n=4 com tocilizumabe

Autor, ano	Acrônimo estudo	Desenho	Local	População	Intervenção	N*
Tleyjeh 2020 / 2021 (66,67)	--	RSMA Data buscas: 01/2021	Arábia Saudita / Brasil / Canadá / EUA / Qatar	Pacientes hospitalizados com COVID-19	Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão	28 estudos observacionais e 8 ECR
Ensaio clínico randomizado						
Abani et al, 2021 (108)	Recovery ISRCTN: 50189673 Clinical trial: NCT04381936	ECR, controlado e aberto	UK	Pacientes com hipóxia (SO ₂ <92%) e com inflamação multissistêmica (proteína C reativa ≥75 mg/L) foram elegíveis	1) Terapia padrão + tocilizumabe 2) Terapia padrão	1) 2.022 pacientes 2) 2.094 pacientes
Broman et al, 2022 (109)	COVIDSTORM NCT04577534	ECR prospectivo, de centro único e	Finlândia	Pacientes hospitalizados com COVID-19, hipoxemia e pelo menos dois dos quatro marcadores de inflamação acentuadamente elevados (interleucina-6, proteína C-reativa, ferritina e/ou D-dímero)	1) Terapia padrão + tocilizumabe 2) Terapia padrão	1) 57 pacientes 2) 29 pacientes
Declercq et al, 2021 (110)	COV-AID NCT04330638	ECR, controlado, factorial, aberto e multicêntrico	Bélgica	Pacientes adultos com COVID-19, sintomas entre 6 e 16 dias, hospitalizados	1) Terapia padrão + tocilizumabe 2) Terapia padrão	1) 114 pacientes 2) 115 pacientes
Gordon et al, 2021 (111)	REMAP NCT02735707	ECR, aberto, multicêntrico	UK	Pacientes criticamente graves, adultos, com suspeita clínica ou confirmação microbiológica de Covid-19 que foram admitidos em uma UTI e recebendo suporte de órgãos respiratórios ou cardiovasculares	1) Terapia padrão + tocilizumabe 2) Terapia padrão	1) 366 pacientes 2) 402 pacientes
Hermine et al, 2021 (112)	CORIMUNO-TOCI 1 NCT04331808	ECR, controlado, multicêntrico e aberto	França	Pacientes com COVID-19 e com pneumonia moderada ou grave ou crítica, hospitalizados	1) Terapia padrão + tocilizumabe 2) Terapia padrão	1) 64 pacientes 2) 67 pacientes

Autor, ano	Acrônimo estudo	Desenho	Local	População	Intervenção	N*
8i (a)(113)	CORIMUNO-TOCIDEX (114)NCT04476979	ECR, multicêntrico e aberto	França	Pacientes com infecção confirmada por SARS CoV-2 (PCR positiva e/ou tomografia computadorizad a de tórax típica) com pneumopatia moderada e grave com necessidade de oxigênio (> 3 L/min), mas sem suporte ventilatório	1) Terapia padrão + tocilizumabe 2) Terapia padrão	1) 226 pacientes 2) 227 pacientes
Hermine et al, 2022 (b) (114)	CORIMUNO-19 NCT04331808 TOCI-2	ECR, aberto, multicêntrico	França	Pacientes com SARS-CoV-2 (positiva em RT- PCR e/ou tomografia computadorizad a de tórax típica) com pneumonia moderada, grave ou crítica	1) Terapia padrão + tocilizumabe 2) Terapia padrão	1) 51 pacientes 2) 46 pacientes
Rosas et al, 2022 (115) Rosas et al, 2021 (116)	COVACTA NCT04320615	ECR de fase 3, multicêntrico , duplo-cego e controlado	Europa e América do Norte	Pacientes graves com infecção por SARS-CoV-2 (confirmado por PCR), hospitalizados por causa de pneumonia - com saturação de oxigênio no sangue ≤ 93% ou pressão parcial de oxigênio/fração de oxigênio inspirado de <300 mmHg	1) Terapia padrão + tocilizumabe 2) Terapia padrão	1) 301 pacientes 2) 151 pacientes
Rutgers et al, 2021 (117)	https://www.trialregister.nl/trial/8504	ECR, aberto, fase II, multicêntrico	Holanda	Pacientes admitidos na enfermaria geral com Covid-19 comprovada e com necessidade de oxigênio suplementar	1) Terapia padrão + tocilizumabe 2) Terapia padrão	1) 180 pacientes 2) 174 pacientes

Autor, ano	Acrônimo estudo	Desenho	Local	População	Intervenção	N*
Salama et al, 2021 (118)	EMPACTA NCT04372186	ECR de fase 3, duplo-cego, multicêntrico	Estados Unidos, México, Quênia, África do Sul, Peru ou Brasil	Pacientes adultos hospitalizados com pneumonia por Covid-19 confirmada por PCR e imagens radiográficas e que não estavam recebendo ventilação mecânica	1) Terapia padrão + tocilizumabe 2) Terapia padrão	1) 249 pacientes 2) 128 pacientes
Salvarani et al, 2020 (119)	NCT04346355	ECR, aberto e multicêntrico	Itália	Pacientes adultos hospitalizados, com diagnóstico de pneumonia por COVID-19 confirmado por PCR, com insuficiência respiratória aguda	1) Terapia padrão + tocilizumabe 2) Terapia padrão	1) 60 pacientes 2) 63 pacientes
Soin et al, 2021 (120)	CONVICTOC (CTRI/2020/05/025369)	ECR, de fase 3, aberto e multicêntrico	Índia	Pacientes adultos internados com infecção por SARS-CoV-2 confirmada pelos critérios da OMS (teste PCR positivo em qualquer amostra) e doença moderada a grave	1) Terapia padrão + tocilizumabe 2) Terapia padrão	1) 90 pacientes 2) 90 pacientes
Stone et al, 2021 (121)	BACC-Bay NCT04356937	ECR multicêntrico, duplo-cego, de grupo paralelo	EUA	Pacientes adultos com infecção confirmada por SARS-CoV-2, estado hiperinflamatório e pelo menos 2 dos seguintes sinais: febre (>38 °C), infiltrados pulmonares ou necessidade de oxigênio suplementar para manter uma saturação de oxigênio superior a 92%	1) Terapia padrão + tocilizumabe 2) Terapia padrão	1) 161 pacientes 2) 81 pacientes

Autor, ano	Acrônimo estudo	Desenho	Local	População	Intervenção	N*
Veiga et al, 2021 (122)	TOCIBRAS NCT04403685	ECR multicêntrico, aberto, de grupo paralelo	Brasil	Pacientes adultos internados com infecção por SARS-CoV-2 grave ou crítico, confirmada por PCR e com mais de 3 dias de sintomas.	1) Terapia padrão + tocilizumabe 2) Terapia padrão	1) 65 pacientes 2) 64 pacientes
Wang et al, 2021(123)	ChiCTR2000029765	ECR, controlado, multicêntrico e aberto	China	Pacientes adultos internados diagnosticados com COVID-19 por PCR, com pneumonia, com elevados níveis de Ig-G e com doença moderada ou severa.	1) Terapia padrão + tocilizumabe 2) Terapia padrão	1) 33 pacientes 2) 32 pacientes

Legenda:

*Para as revisões sistemáticas e meta-análises, refere-se ao número total de estudos incluídos; para os ECR, refere-se ao número de indivíduos incluídos nas principais análises (para alguns ECR estes números podem variar dependendo da publicação, tempo de acompanhamento e critérios de inclusão de participantes para determinada análise ou subgrupo)

ECR: ensaio clínico randomizado; EUA: Estados Unidos da América; RSMA: revisão sistemática com meta-análise; RSNMA: revisão sistemática com meta-análise em rede; UK: United Kingdom (Reino Unido)

Revisões sistemáticas com meta-análises

A revisão sistemática deste parecer reuniu 42 meta-análises (37 diretas [*pairwise meta-analyses*] e 5 meta-análises em rede – *network meta-analyses* [NMA]), publicadas em 2020 (n=9; 21,4%), 2021 (n=24; 57,2%) e 2022 (n=9; 21,4%). Considerando esse grande volume de informação científica publicada durante o período de pandemia e as constantes atualizações das revisões sistemáticas (incluindo as *living reviews*), o NATS optou por sintetizar em profundidade as evidências provenientes de todas as meta-análises publicadas em 2022 (incluindo tanto estudos observacionais quanto ECRs) e das meta-análises com buscas sistemáticas realizadas a partir de 2021 incluindo estudos observacionais com objetivo de reduzir a duplicação de informação. Um total de 13 estudos, dispostos no **Quadro 11**, foram sumarizados, sendo: n=3 revisões com meta-análises em rede (todas publicadas em 2022 e comparando apenas ECR) e n=10 revisões com meta-análises diretas publicadas entre 2021-2022 (metade dessas avaliando resultados de estudos observacionais). Todas as revisões sistemáticas incluíram estudos primários avaliando o efeito do tocilizumabe (combinado ou não com terapia padrão ou placebo/sem tratamento) em pacientes adultos (>18 anos), hospitalizados com COVID-19 (doença confirmada). Não foram encontradas revisões sistemáticas com o comparador baricitinibe em monoterapia.

- **Revisões sistemáticas com meta-análises de ECR:** a exceção do estudo de Gupta et al. 2022 (19) que restringiu de partida sua avaliação à população com doença moderada-grave (pacientes sem necessidade de

ventilação mecânica basal), as demais revisões sistemáticas de ECR incluíram pacientes em qualquer grau de severidade da COVID-19, sendo que alguns autores apresentaram resultados por subgrupo populacional de acordo com a gravidade (leve, moderado, grave) como o caso de Vela et al. 2022 (17), Yu et al. 2022 (18) e Zhang et al. 2022(14). Estes últimos também foram aqueles com maior número de ECR incluídos (entre 10-12) e mais recentes (com buscas sistemáticas atualizadas em finais de 2021 e início de 2022). Vale ressaltar que existem divergências nos valores das medidas de efeito das meta-análises entre tocilizumabe vs. terapia padrão para os principais desfechos reportados nos estudos: mortalidade, progressão para ventilação mecânica e incidência de eventos adversos sérios. Isso se deve, sobretudo, aos diferentes estudos primários incluídos pelos autores das meta-análises (número variável entre 6 a 12), a presença ou ausência de análises de subgrupo de acordo com a gravidade da COVID-19, a falta de padronização dos subgrupos de pacientes (p. ex. com doença leve-moderada vs. moderada vs. moderada-grave), os diferentes métodos e modelos estatísticos utilizados (meta-análise pareada convencional vs. meta-análise em rede, modelo fixo vs. randômico, Mantel-Haenszel vs. inverso da variância) e resultados reportados (risco relativo – RR ou odds ratio – OR). De maneira geral, observa-se uma redução significativa, porém marginal, nas taxas de mortalidade em 28-30 dias e progressão para ventilação mecânica em 28-30 dias em pacientes com COVID-19 moderada-grave (sem ventilação mecânica basal) em uso do tocilizumabe quando comparado a terapia padrão. Em contrapartida, em pacientes com doença grave-crítica, não se observa benefício adicional no uso de tocilizumabe para estes mesmos desfechos. No geral, o tocilizumabe é bem tolerado pelos pacientes (poucas diferenças vs. terapia padrão para incidência de eventos adversos sérios). Ver **Quadro 12**.

Quadro 11. Caracterização e resultados das revisões sistemáticas com meta-análise incluídas

Autor, ano	Tipo	Critérios de elegibilidade da população*	Estudos primários incluídos	Comparação	Desfecho e resultado [95% IC]	Principais conclusões
Principais meta-análises de ECR						
Gupta et al. 2022 (19)	RSMA	Hospitalizados moderado-grave (<u>sem</u> ventilação mecânica)	n=6 ECR COVACTA CORIMUNO EMPACTA RECOVERY Salvarani (NCT04346355) Stone (NCT04356937)	Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão	<p>a. Desfecho composto (28 dias)** 25,9% vs. 33,4% RR 0,83 [0,74-0,92]</p> <p>b. Mortalidade (28 dias) 14,98% vs. 17,68% RR 0,90 [0,76-1,07]</p> <p>c. Eventos adversos sérios (28 dias) RR 0,82 [0,62-1,09]</p>	Tocilizumabe foi associado a redução significativa da incidência do desfecho primário composto (necessidade ventilação ou mortalidade), 28 dias, em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderado a grave (sem uso de ventilação mecânica basal). Não houve diferenças entre tocilizumabe e terapia padrão para os desfechos isolado de mortalidade e eventos adversos sérios

Autor, ano	Tipo	Crítérios de elegibilidade da população*	Estudos primários incluídos	Comparação	Desfecho e resultado [95% IC]	Principais conclusões
Mutua et al. 2022 (15)	RSMA	Hospitalizados qualquer gravidade	n=9 ECR COVACTA COVINTOC CORIMUNO EMPACTA RECOVERY REMAP-CAP TOCIBRAS Salvarani (NCT04346355) Stone (NCT04356937)	Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão	a. Mortalidade (28 dias) 24,1% vs. 29,6% OR 0,87 [0,73-1,04] b. Progressão para ventilação mecânica OR 0,74 [0,64-0,86] c. Internação UTI OR 0,66 [0,40-2,14] d. Eventos adversos sérios OR 0,57 [0,36-0,89]	Não foram encontradas diferenças significativas entre tratamentos para os desfechos de mortalidade, necessidade de internação em UTI. O uso de tocilizumabe foi associado a uma menor taxa de progressão para ventilação mecânica e eventos adversos sérios comparado à terapia padrão. Não foram realizadas análises de subgrupo pela gravidade da COVID-19.
Ngamprasertchai 2022 (13)	RSNMA	Hospitalizados qualquer gravidade	n=9 ECR com tocilizumabe COVINTOC COVACTA CORIMUNO EMPACTA RECOVERY REMAP-CAP TOCIBRAS Salvarani (NCT04346355) Stone (NCT04356937)	NMA: Imuno-moduladores	Tocilizumab vs. terapia padrão a. Mortalidade (28 dias) RR 0,88 [0,82-0,96] b. Progressão para ventilação mecânica RR 0,78 [0,70-0,87]	Nessa meta-análise em rede, o uso de tocilizumabe foi associado a uma redução na mortalidade e taxa de progressão para ventilação mecânica comparado à terapia padrão em pacientes com COVID-19 grave. Não foram encontradas diferenças significativas entre tocilizumabe e outros imunomoduladores para estes desfechos
Selvarajan et al. 2022 (16)	RSNMA	Hospitalizados qualquer gravidade	n=6 ECR com tocilizumabe COVACTA CORIMUNO EMPACTA TOCIBRAS Salvarani (NCT04346355) Stone (NCT04356937)	NMA: Terapias farmacológica	Tocilizumab vs. terapia padrão a. Mortalidade (28 dias) RR 1,18 [0,88-1,58] b. Tempo para melhor clínica MD -0,51 [-1,81; 0,82] a. Recuperação clínica RR 1,01 [0,95-1,07] d. Eventos adversos sérios RR 0,76 [0,64-0,91]	Nessa meta-análise em rede, não foram encontradas diferenças entre tratamentos para os desfechos de mortalidade, recuperação e tempo de melhor clínica. O tocilizumabe foi associado à uma menor taxa de eventos adversos sérios comparado à terapia padrão. Não foram realizadas análises de subgrupo pela gravidade da COVID-19.

Autor, ano	Tipo	Critérios de elegibilidade da população*	Estudos primários incluídos	Comparação	Desfecho e resultado [95% IC]	Principais conclusões
Vela et al. 2022 (17)	RSMA	Hospitalizados qualquer gravidade	<p>n=10 ECR</p> <p>COVINTOC COVACTA CORIMUNO EMPACTA RECOVERY REMAP-CAP TOCIBRAS Salvarani (NCT04346355) Stone (NCT04356937) Rutgers 2022 (<i>pre-print</i>)</p>	Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão	<p>a. Mortalidade (28 dias) <u>Sem ventilação mecânica no baseline</u> RR 0,85 [0,78-0,93] <u>Com ventilação mecânica no baseline</u> RR 0,96 [0,83-1,10] b. Progressão para ventilação mecânica RR 0,79 [0,71-0,88] c. Eventos adversos sérios RR 0,91 [0,76-1,09]</p>	O uso de tocilizumabe foi associado com uma redução na mortalidade em pacientes sem ventilação mecânica basal (casos moderados a graves), porém, não naqueles com doença crítica. O tocilizumabe levou a uma menor progressão para ventilação mecânica quando comparado a terapia padrão. Não foram observadas diferenças entre tratamentos para eventos adversos sérios
Yu et al. 2022 (18)	RSMA	Hospitalizados qualquer gravidade	<p>n=12 ECR</p> <p>COV-AID COVINTOC COVACTA CORIMUNO (1 e 2) EMPACTA RECOVERY REMAP-CAP REMDACTA (+ remdesivir) TOCIBRAS Salvarani (NCT04346355) Stone (NCT04356937)</p>	Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão	<p>a. Mortalidade (28 dias) - global RR 0,89 [0,82-0,95]</p> <p><u>Casos graves</u> RR 0,90 [0,69-1,17] <u>Moderados-grave</u> RR 0,89 [0,81-0,96] <u>Moderados</u> RR 1,27 [0,66-2,42] <u>Leves-moderados</u> RR 1,53 [0,43-5,49] b. Progressão para ventilação mecânica - global RR 0,79 [0,71-0,88] <u>Casos graves</u> RR 0,64 [0,32-1,30] <u>Moderados-grave</u> RR 0,80 [0,70-0,91] <u>Moderados</u> RR 0,76 [0,43-1,33] <u>Leves-moderados</u> RR 0,73 [0,31-1,94] c. Eventos adversos sérios RR 0,83 [0,71-0,97] <u>Casos grave</u> RR 0,91 [0,77-1,08] <u>Moderados-grave</u> RR 0,91 [0,72-1,15] <u>Moderados</u> RR 0,76 [0,49-1,19] <u>Leves-moderados</u> RR 0,48 [0,33-0,70]</p>	Tocilizumabe levou a redução de mortalidade e progressão para ventilação mecânica em 28 dias em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderado-grave, porém não em casos graves/críticos ou leves. Tocilizumabe foi associado a menor incidência de eventos adversos sérios em pacientes com COVID-19 leve-moderado; para os outros subgrupos, não foi observada diferença estatisticamente significativa vs. terapia padrão

Autor, ano	Tipo	Crerios de elegibilidade da populao*	Estudos primrios includos	Comparao	Desfecho e resultado [95% IC]	Principais concluses
Zhang et al. 2022(14)	RSNMA	Hospitalizados qualquer gravidade	n=12 ECR COVINTOC COVACTA CORIMUNO EMPACTA RECOVERY REMAP-CAP TOCIBRAS Salvarani (NCT04346355) Stone (NCT04356937) CHICTR2000029765 NCT04519385 NCT04310228 (+ favipiravir)	Terapias farmacolgica	Tocilizumab vs. terapia padro a. Mortalidade (28 dias) - global Efeito fixo: OR 0,85 [0,77-0,95] Efeito randmico: OR 0,91 [0,74-1,16] <u>Moderados-graves</u> OR 0,84 [0,76-0,94] <u>Leves-moderados</u> OR 1,00 [0,62-1,64] b. Progresso para ventilao mecânica - global Efeito fixo: OR 0,75 [0,65-0,86] <u>Moderados-graves</u> OR 0,74 [0,64-0,85] <u>Leves-moderados</u> OR 0,56 [0,27-1,13]	Nessa meta-análise em rede, o uso de tocilizumabe foi associado à uma reduo da taxa de mortalidade e progresso para ventilao mecânica em pacientes com COVID-19 moderado-grave em relao à terapia padro. No foram observadas diferenas entre grupos para pacientes com doena leve. No foram observadas diferenas entre outros tratamentos farmacolgicos para estes desfechos.
Zhang et al. 2022b (20)	RSMA	Hospitalizados qualquer gravidade	n=11 ECR COVINTOC COVACTA CORIMUNO EMPACTA RECOVERY REMAP-CAP TOCIBRAS Salvarani (NCT04346355) Stone (NCT04356937) CHICTR2000029765 NCT04310228 (+ favipiravir)	Tocilizumabe ± terapia padro vs. terapia padro	a. Desfecho composto (28 dias)** RR 0,81 [0,72-0,90] b. Mortalidade (28 dias) RR 0,89 [0,80-0,99] c. Progresso para ventilao mecânica RR 0,79 [0,71-0,89] d. Internao UTI RR 0,64 [0,47-0,88] c. Eventos adversos srios (28 dias) RR 0,91 [0,78-1,08]	O uso de tocilizumabe foi associado a uma reduo significativa nas taxas do desfecho composto, mortalidade, progresso para ventilao mecânica e internao em UTI comparado à terapia padro. No foram encontradas diferenas entre grupos para incidncia de eventos adversos srios. No foram realizadas anlises de subgrupo pela gravidade da COVID-19.
Principais meta-análises de estudos observacionais						
Alkofide et al. 2021 (107)	RSMA	Hospitalizados qualquer gravidade	13 estudos observacionais incluindo entre n=143 a n=5.776 pacientes por estudo	Tocilizumabe ± terapia padro vs. terapia padro	a. Mortalidade RR 0,62 [0,42-0,91] RRa 0,58 [0,42-0,81] b. Progresso para ventilao mecânica RR 0,67 [0,45-0,98] RRa 0,61 [0,45-0,83] c. Infeco RR 1,11 [0,81-1,53]	A combinao de tocilizumabe e terapia padro vs. terapia padro reduziu significativamente a taxa de mortalidade e necessidade de intubao em pacientes com COVID-19 (qualquer gravidade). No houve diferena entre grupos para incidncia de infeco (evento adverso).

Autor, ano	Tipo	Crítérios de elegibilidade da população*	Estudos primários incluídos	Comparação	Desfecho e resultado [95% IC]	Principais conclusões
Chen et al. 2022 (100)	RSMA	Hospitalizados qualquer gravidade	15 estudos observacionais incluindo entre n=45 a n=544 pacientes por estudo	Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão	a. Mortalidade RR 0,62 [0,44-0,83] HR 0,61 [0,51-0,72]	Tocilizumabe levou a uma redução significativa nas taxas de mortalidade de pacientes com COVID-19 (qualquer gravidade)
Conti et al. 2021 (97)	RSMA	Hospitalizados qualquer gravidade	40 estudos observacionais incluindo entre n=44 a n=1.229 pacientes por estudo	Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão	a. Mortalidade Log OR -0,52 [-0,82; -0,22] Log ORa -0,61 [-0,76; -0,45]	Tocilizumabe levou a uma redução significativa nas taxas de mortalidade de pacientes com COVID-19 (qualquer gravidade)
Kyriakopoulos et al. 2021 (87)	RSMA	Hospitalizados qualquer gravidade	43 estudos observacionais incluindo entre n=20 a 5.776 pacientes por estudo	Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão	a. Mortalidade RR 0,69 [0,58-0,83] RR-PI 0,69 [0,28-1,73] b. Progressão para ventilação mecânica RR 0,81 [0,57-1,14] RR-PI 0,81 [0,28-2,29]	Tocilizumabe levou a uma redução significativa na mortalidade de pacientes com COVID-19 em análise global. Não foram encontradas diferenças entre tratamentos para o desfecho de ventilação mecânica
Tleyjeh 2020 / 2021 (66,67)	RSMA	Hospitalizados qualquer gravidade	28 estudos observacionais incluindo 15.484 pacientes	Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão	a. Mortalidade RR 0,53 [0,43-0,67] RRa 0,59 [0,53-0,89]	Tocilizumabe levou a uma significativa redução nas taxas de mortalidade de pacientes com COVID-19 (qualquer gravidade)

Legenda:

*Todas as revisões sistemáticas com meta-análises incluíram estudos avaliando o uso de tocilizumabe em população adulta (<18 anos), com COVID-19 confirmado e hospitalizados.

**Desfecho primário composto: definido pelos componentes necessidade de ventilação mecânica ou morte no dia 28

ECR: ensaio clínico randomizado; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; ORa: odds ratio ajustado; OR: odds ratio; RRa: risco relativo ajustado; RR: risco relativo; RR-IP: risco relativo com intervalo de predição (PI – prediction interval); RSMA: revisão sistemática com meta-análise; RSNMA: revisão sistemática com meta-análise em rede

Quadro 12. Sumário dos resultados dos três desfechos principais encontrados nas meta-análises de ECR selecionadas para síntese

Autor, ano	Três desfechos principais	Resultado [95% IC]	Resultado favorável ao uso de tocilizumabe?
Meta-análises SEM SUBGRUPO populacional por gravidade da COVID-19: Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão			
Mutua et al. 2022 (15)	Mortalidade (28-30 dias)	OR 0,87 [0,73-1,04]	Não
Ngamprasertchai 2022 (13)		RR 0,88 [0,82-0,96]	Sim
Selvarajan et al. 2022 (16)		RR 1,18 [0,88-1,58]	Não
Yu et al. 2022 (18)		RR 0,89 [0,82-0,95]	Sim
Zhang et al. 2022(14)		OR 0,85 [0,77-0,95]	Sim
Zhang et al. 2022b (20)		RR 0,89 [0,80-0,99]	Sim
Mutua et al. 2022 (15)	Progressão para ventilação mecânica	OR 0,74 [0,64-0,86]	Sim
Ngamprasertchai 2022 (13)		RR 0,78 [0,70-0,87]	Sim
Vela et al. 2022 (17)		RR 0,79 [0,71-0,88]	Sim
Yu et al. 2022 (18)		RR 0,79 [0,71-0,88]	Sim
Zhang et al. 2022(14)		RR 0,79 [0,71-0,89]	Sim

Autor, ano	Três desfechos principais	Resultado [95% IC]	Resultado favorável ao uso de tocilizumabe?
Zhang et al. 2022b (20)	Eventos adversos sérios (28-30 dias)	RR 0,79 [0,71-0,89]	Sim
Mutua et al. 2022 (15)		OR 0,57 [0,36-0,89]	Sim
Selvarajan et al. 2022 (16)		RR 0,76 [0,64-0,91]	Sim
Vela et al. 2022 (17)		RR 0,91 [0,78-1,09]	Não
Yu et al. 2022 (18)		RR 0,83 [0,71-0,97]	Sim
Zhang et al. 2022b (20)		RR 0,91 [0,76-1,08]	Não
Meta-análises SUBGRUPO COVID-19 MODERADO-GRAVE: Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão			
Gupta et al. 2022 (19)	Mortalidade (28-30 dias)	RR 0,90 [0,76-1,07]	Não
Vela et al. 2022 (17)		RR 0,85 [0,78-0,93]	Sim
Yu et al. 2022 (18)		RR 0,89 [0,81-0,96]	Sim
Zhang et al. 2022b (20)		OR 0,84 [0,76-0,94]	Sim
Yu et al. 2022 (18)	Progressão para ventilação mecânica	RR 0,80 [0,70-0,91]	Sim
Zhang et al. 2022b (20)		OR 0,74 [0,64-0,85]	Sim
Gupta et al. 2022 (19)	Eventos adversos sérios (28-30 dias)	RR 0,82 [0,62-1,09]	Não
Yu et al. 2022 (18)		RR 0,91 [0,72-1,15]	Não
Meta-análises SUBGRUPO COVID-19 GRAVE-CRÍTICO: Tocilizumabe ± terapia padrão vs. terapia padrão			
Vela et al. 2022 (17)	Mortalidade (28-30 dias)	RR 0,96 [0,83-1,10]	Não
Yu et al. 2022 (18)		RR 0,90 [0,69-1,17]	Não
Yu et al. 2022 (18)	Progressão para ventilação mecânica	RR 0,64 [0,32-1,30]	Não
Yu et al. 2022 (18)	Eventos adversos sérios (28-30 dias)	RR 0,91 [0,77-1,08]	Não

IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio; RR: risco relativo

- Revisões sistemáticas com meta-análises de estudos observacionais:** cinco revisões sistemáticas com meta-análises apresentaram sínteses a partir de estudos observacionais (coortes retrospectivas, prospectivas comparativas entre tocilizumabe + terapia padrão vs. terapia padrão): Alkofide et al. 2021 (107), Chen et al. 2022 (100), Conti et al. 2021 (97), Kyriakopoulos et al. 2021 (87), Tleyjeh 2020 / 2021 (66,67). O número de estudos incluídos variou entre 13 à 43. Em todas as meta-análises primárias (com intervalos de confiança de 95% - IC), o uso de tocilizumabe se mostrou significativamente superior à terapia padrão para redução da mortalidade dos pacientes hospitalizados (em qualquer tempo). Entretanto, nenhum estudo realizou análises por subgrupo populacional de acordo com a gravidade de COVID-19. A meta-análise mais atualizada e com maior número de estudos, publicada por Kyriakopoulos et al. 2021 (87) (n=43 estudos), reportou um risco relativo inicial para mortalidade de 0,69 com IC 95% de [0,58-0,83], favorecendo o uso de tocilizumabe vs. terapia padrão. Entretanto, os autores referem que a heterogeneidade entre estudos é elevada, o que reflete no alongamento do intervalo de predição (*prediction interval – PI*) real calculado em RR 0,69 PI [0,28-1,73], que revela não existir diferenças entre tratamentos para mortalidade. Os autores também não encontraram diferenças entre tratamentos para o desfecho de intubação/progressão para ventilação mecânica com RR 0,81 [95% IC 0,57-1,14; PI 0,28-2,29]. Esse resultado pode aumentar as incertezas sobre os benefícios do uso do tocilizumabe a partir de evidências de mundo real.

Ensaio clínico randomizado

Os 16 registros referentes aos 15 ECR incluídos nesta revisão sistemática foram publicados entre 2020 e 2022 e realizados, em sua maioria, nos países europeus (n=10, 67%). Todos os estudos compararam a combinação de tocilizumabe + terapia padrão com terapia padrão. A idade média dos pacientes incluídos nos ECR variou de 55 a 65 anos, sendo a maioria homens na maior parte dos estudos. Os estudos tiveram tempo de seguimento de 28 a 60 dias.

Quinze e oito ensaios clínicos randomizados trouxeram o desfecho primário avaliado neste parecer: mortalidade e progressão para ventilação mecânica invasiva, respectivamente. Além disso, sete estudos relataram estes desfechos juntos. Com relação aos desfechos secundários de eficácia estabelecidos nesta revisão sistemática, oito estudos reportaram o tempo de internação hospitalar, enquanto quatro apresentaram o tempo de internação na unidade de terapia intensiva (n=4). Por sua vez, com relação aos desfechos de segurança, a maioria dos estudos reportou a ocorrência de eventos adversos sérios (n = 10/15,66,67%), ou gerais (n = 7/15,46,67%).

Adicionalmente, considerando os dados brutos apresentados pelos 15 ECR incluídos na revisão sistemática (**Quadro 13**), os pareceristas do NATS realizaram meta-análises diretas para os seguintes desfechos: mortalidade, progressão para ventilação mecânica invasiva, tempo de internamento hospitalar e eventos adversos gerais e sérios. As medidas de efeito foram definidas como *odds ratio* (OR) expressas com intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Foi utilizado o método estatístico de Mantel-Haenszel e modelo de efeitos randômicos. A heterogeneidade entre estudos foi avaliada através do índice de I² e considerada elevada e significativa quando I²>50%; p<0.05. Análises de sensibilidade por meio da remoção hipotética dos estudos foram realizadas quando discrepâncias foram identificadas. Todas as análises foram realizadas usando o software Review Manager 5.1.4. Os detalhes destas meta-análises bem como a discussão frente aos resultados reportados por outras RSMA publicadas na literatura estão descritos nos tópicos referentes aos efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia.

Quadro 13. Caracterização e resultados dos ensaios clínicos randomizados incluídos

Autor, ano	Grupos	Características basais	Desfechos primários [95% IC] Mortalidade Progressão para ventilação mecânica	Desfechos secundários [95% IC] Tempo de internação Alta hospitalar	Outros desfechos
<p>Abani et al, 2021 (108) Recovery ISRCTN: 50189673 Clinical trial: NCT04381936</p>	<p>1) Terapia padrão + tocilizumabe (400 a 800 mg conforme o peso – 1 dose) (2.022 pacientes)</p> <p>2) Terapia padrão (2.094 pacientes)</p> <p>Acompanhamento de 28 dias ou até alta/morte</p>	<p>Idade: 1) 63,3 ±13,7 2) 63,9 ±13,6</p> <p>Sexo masculino: 1) 66% 2) 69%</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>a. Mortalidade (28 dias): 621 de 2.022 (31%) vs 729 de 2.094 (35%); HR 0,85 (IC 95% 0,76-0,94), Log-rank: p=0,0028</p> <p>Pacientes positivos para teste de SARS-COV-2: HR 0,86, IC 95% 0,77–0,97; p=0,0098</p> <p>b. Desfecho composto: progressão ou morte: 35% vs 42%, HR 0,84 (IC 95% 0,77-0,92, p<0,0001)</p> <p>c. Progressão para ventilação mecânica invasiva 265 de 1.754 (15%) vs 343 de 1.800 (19%); HR 0,79 (IC 95% 0,69-0,92, p=0,0019)</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>d. Tempo médio para recebimento de alta (dias): 19 vs >28</p> <p>e. Alta hospitalar em 28 dias: 57% vs 50%; HR 1,22 [1,12-1,33], p<0,0001</p>	<p>----</p>
<p>Broman et al, 2022 (109) COVIDSTORM NCT04577534</p>	<p>1) Terapia padrão + tocilizumabe (única infusão de TCZ (400 mg para <60 kg, 600 mg para 60-90 kg e 800 mg para >90 kg) (57 pacientes)</p> <p>2) Terapia padrão (29 pacientes)</p> <p>Acompanhamento de 28 dias ou até alta/morte</p>	<p>Idade: 1) 58,4 ± 14,1 2) 58,8 ± 13,7</p> <p>Sexo masculino: 1) 59,6% 2) 48,3%</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>a. Morte em 28 dias: 1 vs 0</p> <p>b. Ventilação mecânica invasiva: 5 de 57 (8,8%) vs 3 de 28 (10,8%), p>0,05</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>c. Alta hospitalar: 53 de 57 (93%) vs 25 de 29 (86%)</p> <p>d. Tempo de internação hospitalar: 9 dias (7-12 dias) vs 12 dias (9-15 dias), p=0,014</p> <p>e. Tempo de UTI: 6 dias (4-12 dias (n=11)) vs 5 dias (3,5-24</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>f. Estado clínico no dia 28: p=0,037</p> <p>g. Duração mediana do suporte respiratório: 5 dias (4-10 dias) vs 4 dias (3-7 dias)</p> <p>h. Tempo suplementação oxigênio: 6 dias (3-8 dias) vs 6,5 dias (3,5-10 dias), p=0,54</p> <p>i. Incidência de tratamento na UTI: 4 de 50 (8,0%) vs 4 de 25 (16,0%), p=0,43</p> <p>j. EA graves: 2 vs 1</p>

<p>Declercq et al, 2021 (110)</p> <p>COV-AID NCT04330638</p>	<p>1) Terapia padrão + tocilizumabe (8 mg/kg no dia, não excedendo 800 mg) (114 pacientes)</p> <p>2) Terapia padrão (115 pacientes)</p> <p>Seguimento de 90 dias</p>	<p>Idade: 1) 65 (54-73)** 2) 64 (55-72)</p> <p>Sexo masculino: 1) 77% ** 2) 78%</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>a. Morte hospitalar: 10 de 81 (12%) vs 9 de 74 (12%) OR 1,64 [1,14-2,35]</p>	<p>----</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>b. Melhora clínica: HR 1,07 [0,80 a 1,42]</p>
<p>Gordon et al, 2021 (111)</p> <p>REMAP NCT02735707</p>	<p>1) Terapia padrão + tocilizumabe (8 mg/kg no dia 1, podendo ser repetida após 12 a 24 horas) (353 pacientes)</p> <p>2) Terapia padrão (402 pacientes)</p> <p>Seguimento de 90 dias</p>	<p>Idade: 1) 56,0±14,3 2) 55,6±14,9</p> <p>Sexo masculino: 1) 60,2% 2) 57,0%</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>a. Morte hospitalar: 98 de 350 (28%) vs 142 de 397 (36%) OR 1,60 [1,14-2,35]</p> <p>b. Sobrevida (90 dias): HR 1,59 [1,24-2,05]</p> <p>c. Ventilação mecânica invasiva: 84 de 242 (34,7%) vs 116 de 273 (42,5%)</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>d. Alta hospitalar: HR 1,41 [1,18-1,70]</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>e. Alta da UTI: HR 1,42 [1,18-1,70]</p> <p>f. EA sérios: 9 de 353 (2,5%) vs 11 de 402 (2,7%) OR 1,10 [0,48-2,58]</p>
<p>Hermine et al, 2021 (112)</p> <p>CORIMUNO-TOCI 1 NCT04331808</p>	<p>1) Terapia padrão (antibióticos, antivirais, corticosteroides, suporte vasopressor, anticoagulantes) + tocilizumabe (8 mg/kg no dia 1, podendo ser repetida no dia se necessário) (64 pacientes)</p> <p>2) Terapia padrão (67 pacientes)</p> <p>Seguimento de 28 dias</p>	<p>Idade: 1) 64,0 (57,1-74,3) 2) 63,3 (57,1-72,3)</p> <p>Sexo masculino: 1) 70% 2) 66%</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>a. Morte (28 dias) 7 pacientes vs 8 pacientes HR 0,92 [0,33-2,53]</p> <p>b. Necessitaram de ventilação mecânica, ventilação não invasiva ou morreram (14 dias): 15 pacientes (24%, IC 95% 13%-35%) vs 24 pacientes (36%, IC 95% 33%-58%) HR 0,58 [0,33-1,00]</p> <p>c. Necessitaram de ventilação mecânica ou morreram (14 dias) 11 pacientes (17%, vs 18 pacientes (27%) HR 0,58 [0,30-1,09]</p>	<p>----</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>d. Admissão em UTI: 11 de 60 (18%) vs 22 de 64 (36%), diferença de risco 18% IC 95% 0,4-31%</p> <p>e. EA: 28 (44%) vs 36 (54%)</p> <p>f. EA graves: 20 (32%) vs 29 (43%), p=0,21</p>
<p>Hermine et al, 2022 (a) (113)</p> <p>CORIMUNO-TOCIDEX NCT04476979</p>	<p>1) Terapia padrão (Dexametasona) + tocilizumabe (8 mg/kg IV no dia 1, podendo repetir 400 mg IV no dia 3)</p>	<p>Idade: 1) 63,6 (52,6-73,3) 2) 63,2 (53,6-73,3)</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>a. Mortalidade (28 dias): 15 (7%) vs 19 (8%) HR 0,82 [0,41-1,61]</p>	<p>----</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>e. Tempo para independência de suprimento de oxigênio (14 dias): 158 (71%) vs 138 (62%)</p>

	<p>(226 pacientes) 2) Terapia padrão (Dexametasona) (227 pacientes)</p> <p>Acompanhamento de 60 dias ou até alta/morte</p>	<p>Sexo masculino: 1) 65% 2) 70%</p>	<p>b. Mortalidade (60 dias): 17 (8%) vs 23 (10%) HR 0,76 [0,41-1,42]</p> <p>c. Mortalidade (90 dias): 18 (8%) vs 24 (11%) HR 0,77 [0,42-1,41]</p> <p>d. Ventilação invasiva ou morte: 27/224 (12%) vs 32/226 (14%) HR 0,85 [0,55 a 1,31]</p>		<p>HR 1,34 [1,07-1,68]</p> <p>f. Tempo para independência de suprimento de oxigênio (28 dias): 182 (82%) vs 161 (72%) HR 1,36 [1,11-1,67]</p> <p>g. Com pelo menos um EA: 147 (66%) vs 139 (62%), p=0,38</p> <p>h. Com pelo menos um EA grave: 48 (21%) vs 56 (25%), p=0,43</p>
<p>Hermine et al, 2022 (b) (114)</p> <p>CORIMUNO-19 NCT04331808 TOCI-2</p>	<p>1) Terapia padrão + tocilizumabe (8 mg/kg) (51 pacientes) 2) Terapia padrão (46 pacientes)</p> <p>Acompanhamento de 28 dias</p>	<p>Idade: 1) 63,2 (59,4-70,9) 2) 65,4 (57,6-70,5)</p> <p>Sexo masculino: 1) 67% 2) 77%</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>a. Sobrevida global (28 dias): 84% (IC 95% 74 a 95%) vs 77% (IC 95% 65 a 90%)</p> <p>b. Sobrevida global (90 dias): 76% (IC 95% 64 a 89%) vs 70% (IC 95% 57 a 85%)</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>c. Alta hospitalar (28 dias): 55% (IC 95% 40 a 68%) vs 42% (IC 95% 27 a 56%)</p> <p>d. Alta hospitalar (90 dias): 70% (IC 95% 54 a 82%) vs 60% (IC 95% 44 a 74%)</p> <p>e. Alta da UTI (28 dias): 72% (IC 95% 55 a 84%) vs 60% (IC 95% 42 a 74%)</p> <p>f. Alta da UTI (90 dias): 84% (IC 95% 66 a 93%) vs 83% (IC 95% 63 a 93%)</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>g. Nenhuma melhora na pontuação da OMS no dia 4 (14 dias): 35 de 49 (71%) vs 30 de 43 (79%), Efeito + 1,7 (-13,6 a + 17,1)</p>
<p>Rosas et al, 2021 (116)</p> <p>COVACTA NCT04320615</p>	<p>1) Tocilizumabe intravenoso 8 mg/kg (máximo de 800 mg) + terapia padrão (terapia antiviral ou corticosteroides) (301 pacientes) 2) Terapia padrão</p>	<p>Idade: 1) 60,9 ±14,6 2) 60,6 ±13,7</p> <p>Sexo masculino: 1) 69,7% 2) 70,1%</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>a. Morte (28 dias): 58 de 294 (19,7%) vs 28 de 144 (19,4%) Diferença 0,3% (IC 95% -7,6 a 8-2); p=0,94</p> <p>b. Ventilação mecânica: 51 de 183 (27,9%) vs 33 de 90 (36,7%)</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>c. Tempo mediano para alta hospitalar: 20,0 dias (IC 95% 17,0-27,0 dias) vs 28,0 dias (IC 95% 20,0-não especificado), p=0,94</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>e. Estado clínico (14 dias) 3,0 (IC 95%) 2,0 a 4,0) vs 4,0 (IC 95% 3,0 a 5,0)</p> <p>f. Estado clínico (28 dias)</p>

	(151 pacientes) Acompanhamento de 28 dias		Diferença -8,9 (IC 95% -20,7 a 3,0)		<p>1,0 (IC95% 1,0 a 1,0) vs 2,0 (IC 95%) 1,0 a 4,0), p=0,31</p> <p>g. Admissão na UTI 27 de 127 (21,3%) vs 23 de 64 (35,9%)</p> <p>h. EA gerais: 228 de 295 (77,3%) vs 116 de 143 (81,1%)</p> <p>i. EA graves: 103 de 295 (34,9%) vs 55 de 143 (38,5%)</p>
Rosas et al, 2022 (115) COVACTA NCT04320615	<p>1) Tocilizumabe intravenoso 8 mg/kg (máximo de 800 mg) + terapia padrão (terapia antiviral ou corticosteroides) (301 pacientes)</p> <p>2) Terapia padrão (151 pacientes)</p> <p>Acompanhamento de 60 dias ou até alta/morte</p>	<p>Idade: 1) 60,9 ±14,6 2) 60,6 ±13,7</p> <p>Sexo masculino: 1) 69,7% 2) 70,1%</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>a. Morte (60 dias): 72 de 294 (24,5%) vs 36 de 144 (25,0%) Diferença ponderada -0,5% (IC 95% -9.1 a 8.0); p=0,90</p> <p>b. Ventilação mecânica: 51 de 183 (27,9%) vs 33 de 90 (36,7%) Diferença -8,9 (IC 95% -20,7 a 3,0)</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>c. Alta hospitalar (28 dias): 157 (53,4%) vs 66 (45,8%),</p> <p>d. Alta hospitalar (60 dias): 197 (67,0%) vs 92 (63,9%)</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>e. Necessidade de oxigênio suplementar (qualquer tempo): 36 de 197 (18,3%) vs 24 de 92 (26.1%)</p> <p>f. Duração mediana de oxigênio suplementar (28 dias): 26,5 dias (19,0 a 28,0) vs 28,0 dias (26,0 a 28,0) Diferença de -1,5 dias (-9,0 a 0,5) (p=0,048)</p> <p>g. EA geral: 240 (81,4%) vs 118 (82,5%)</p> <p>h. EA graves: 116 (39,3%) vs 64 (44,8%)</p>
Rutgers et al, 2021 (117)	<p>1) Tocilizumabe intravenoso 8 mg/kg (máximo de 800 mg) + terapia padrão (180 pacientes)</p> <p>2) Terapia padrão (174 pacientes)</p> <p>Acompanhamento de 30 dias</p>	<p>Idade: 1) 66 (56-75) 2) 67 (60-74)</p> <p>Sexo masculino: 1) 67% 2) 67%</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>a. Ventilação mecânica: 27 (15%) vs 18 (10%, p=0,18)</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>b. Tempo mediano para alta hospitalar: 11 dias (IIQ 6-24 dias) vs 10 dias (IIQ 6-17 dias), p=0,194</p> <p>c. Tempo mediano de dia na UTI: 16 dias (IIQ 18-30 dias) vs 9 (IIQ 5 a 16 dias), p=0,18</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>d. Admissão na UTI: 31 (17%) vs 29 (17%), p=0,89</p> <p>e. EA grau >4: 53 (29%) vs 45 (26%), p=0,45</p>

<p>Salama et al, 2021 (118)</p> <p>EMPACTA NCT04372186</p>	<p>1) Tocilizumabe (8 mh/kg, até no máximo 800 mg por dose - 1 dia, podendo ser repetido 8 a 24 após o primeiro) + terapia padrão (incluindo terapia antiviral ou corticosteroides) (249 pacientes)</p> <p>2) Terapia padrão (128 pacientes)</p> <p>Análise em 28 dias e acompanhamento de 60 dias</p>	<p>Idade: 1) 56,0±14,3 2) 55,6±14,9</p> <p>Sexo masculino: 1) 60,2% 2) 57,0%</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>a. Morte (28 dias) 26 (10,4%, IC 95% 7,2-14,9%) vs 11 (8,6%, IC 95% 4,9-14,7%) Diferença ponderada 2,0 (IC 95% -5,2 a 7,8)</p> <p>b. Morte (60 dias): 29 (11,6%) vs 15 (11,8%)</p> <p>c. Desfecho composto: ventilação mecânica ou morte (28 dias): 12,0% (IC 95% 8,5-16,9) vs 19,3% (IC 95% 13,3- 27,4) RR 0,56 [0,33-0,97], p = 0,04</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>Tempo mediano para alta hospitalar: 6,0 dias (IC 95% 6,0-7,0 dias) vs 7,5 dias (IC 95% 7,0-9,0 dias), RR 1,16 (0,91-1,48)</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>Tempo mediano para melhora no estado clínico: 6,0 dias (IC 95% 6,0-7,0 dias) vs 7,0 dias (IC 95% 6,0-9,0 dias), RR 1,15 (0,90-1,48)</p> <p>EA: 60 dias: 127 de 250 (50,8%) vs 127 de 187 paciente (52,8%)</p> <p>EA graves: 60 dias: 15,2% dos 250 vs 19,7% dos 127 pacientes</p>
<p>Salvarani et al, 2020 (119)</p> <p>NCT04346355</p>	<p>1) Terapia padrão + tocilizumabe (8mg/kg até um máximo de 800 mg – seguido por uma segunda dose após 12 horas) (60 pacientes)</p> <p>2) Terapia padrão (63 pacientes)</p> <p>Acompanhamento de 14 dias, e de 30 dias para os desfechos secundários</p>	<p>Idade: 1) 61,5 (51,5-73,5) 2) 60,0 (54,0-69,0)</p> <p>Sexo masculino: 1) 66,7% 2) 56,1%</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>a. Desfecho composto: ventilação mecânica ou morte (14 dias) 15 de 57 (26,3%) vs 17 de 56 (30,4%) RR 0,87 [0,48-1,56]</p> <p>b. Morte (14 dias) 1 (1,7%) vs 1 (1,6%) RR 1,05 [0,07-16,4]</p> <p>c. Morte (30 dias) 2 (3,3%) vs 1 (1,6%) RR 2,10 [0,20-22,6]</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>d. Alta hospitalar (14 dias): 34 (56,7%) vs 36 (57,1%) RR 0,99 [0,73-1,35]</p> <p>e. Alta hospitalar (30 dias): 54 (90,0%) vs 58 (92,1%) RR 0,89 [0,87-1,09]</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>f. Piora clínica (14 dias) 16 de 60 (28,3%) vs 17 de 63 (27,05%) RR 1,05 [0,59 a 1,86], p=0,87</p> <p>g. Admissão na UTI (30 dias) 6 (10,0%) vs 5 (7,9%) RR 1,26 [0,41-3,91]</p> <p>h. EA gerais: 21 (17,1%) vs 14 (23,3%)</p>
<p>Soin et al, 2021 (120)</p> <p>CONVICTOC CTRI/2020/05/025369</p>	<p>1) Terapia padrão + tocilizumabe 6 mg/Kg (máximo de 480 mg – podem ter dose adicional de 6 mg/kg – máximo de 480 mg- 1 dose podendo repetir se necessário) (91 pacientes)</p>	<p>Idade: 1) 56 (47-63) 2) 54 (43-63)</p> <p>Sexo masculino: 1)84% 2) 86%</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>a. Morte (7 dias) 2 (2%) vs 2 (2%), p=0,97</p> <p>b. Morte (14 dias) 8 (9%) vs 9 (10%), p=0,74</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>e. Tempo permanência UTI: 8,2±6,2 vs 8,4±6,5, p=0,91</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>f. Dias sem ventilação mecânica: 24,3±9,2 vs 23,2 ±10,6, p=0,45</p> <p>g. Progressão de COVID-19 de moderado a grave ou de grave a óbito (14 dias): 8 (9%) vs 11 (13%), p=0,42</p>

	<p>2) Terapia padrão (88 pacientes)</p> <p>Tempo de seguimento de 28 dias</p>		<p>c. Morte (28 dias) 11 (12%) vs 15 (17%), p=0,35</p> <p>d. Ventilação mecânica: 14 (15%) vs 13 (15%), p=0,91</p>		<p>h. Progressão de COVID-19 de moderado a grave ou de grave a óbito (28 dias): 11 (12%) vs 16 (18%), p=0,25</p> <p>i. Admissão UTI: 71 (78%) vs 64 (73%), p=0,41</p> <p>j. EA gerais : 33 (36%) vs 22 (25%)</p> <p>k. EA graves: 18 (20%) vs 15 (17%)</p> <p>l. EA de grau ≥3: 2 (2%) vs 5 (6%)</p>
<p>Stone et al, 2021 (121)</p> <p>BACC-Bay NCT04356937</p>	<p>1) Terapia padrão + tocilizumabe 8mg/Kg (máximo de 800 mg - dose única) (161 pacientes)</p> <p>2) Terapia padrão (81 pacientes)</p> <p>Tempo de acompanhamento de 28 dias</p>	<p>Idade: 1) 61,6 (46,4–69,7) 2) 56,5 (44,7–67,8)</p> <p>Sexo masculino: 1) 60% 2) 55%</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>a. Morte (14 dias): 4,4% (IC 95% 2,1 a 8,9%) vs 1,3% (IC 95% 0,2 a 8,7%)</p> <p>b. Morte (28 dias): 5,6% (IC 95% 3,0 a 10,5%) vs 3,8% (IC 95% 1,2 a 11,3%) HR 1,52 [0,41-5,61]</p> <p>c. Desfecho composto: ventilação mecânica ou morte (14 dias) 9,9% (IC 95% 6,2% a 15,7%) vs 10,0% (5,1% a 18,9%)</p> <p>d. Desfecho composto: ventilação mecânica ou morte (28 dias) 10,6% (IC 95% 6,7 a 16,6) vs 12,5% (6,9%-22,0%) HR 0,83 [0,38 a 1,81, p=0,64]</p> <p>e. Ventilação mecânica: 11 (6,8%) vs 8 (10,0%) HR 0,65 [0,26-1,62]</p>	<p>----</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>f. Piora clínica (28 dias) 19,3% (IC 95% 14,0 a 26,2%) vs 17,4% (IC 95% 10,7% a 27,7%) HR 1,11 [0,59 a 2,10, p=0,73]</p> <p>g. Admissão na UTI ou óbito: 25 (15,9%) vs 12 (15,8%) HR 0,97 [0,50-1,88]</p> <p>h. Tempo médio para a melhora clínica: 6,0 dias (IC 95% 5,0 a 6,0) vs 5,0 dias (IC 95% 4,0 a 7,0)</p> <p>i. Descontinuação do oxigênio suplementar (14 dias) 75,4% (IC 95% 67,9 a 82,2%) vs 78,8% (IC 95% 68,3 a 87,7%),</p> <p>j. Descontinuação do oxigênio suplementar (28 dias) 82,6% (IC 95% 75,0 a 88,4%) vs 84,9% (IC 95% 75,2 a 92,2%) HR 0,94 [0,67 a 1,30], p=0,69</p> <p>k. EA graves: 36 eventos (28 pacientes) vs 38 eventos (12 pacientes)</p>

<p>Veiga et al, 2021 (122)</p> <p>TOCIBRAS NCT04403685</p>	<p>1) Terapia padrão + tocilizumabe 8mg/Kg (máximo de 800 mg - dose única) (65 pacientes)</p> <p>2) Terapia padrão (64 pacientes)</p> <p>Estudo interrompido em 15 dias no grupo 1 devido ao número de mortes</p>	<p>1) 57,4±15,7 2) 57,5±13,5</p> <p>Sexo masculino: 1) 68% 2) 69%</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2:</p> <p>a. Morte (15 dias): 11 (17%) vs 2 (3%) OR 6,42 [1,59 a 43,2]</p> <p>b. Morte (28 dias): 14(21%) vs 6 (9%) OR 2,70 [0,97 a 8,35], p=0,07</p> <p>c. Desfecho composto: ventilação mecânica ou morte (15 dias) 18 de 65 (28%) vs 13 de 64 (20%) OR 1,54 [0,66 a 3,66] p = 0,32</p> <p>d. Ventilação mecânica (14 dias): 7 de 65 vs 11 de 64</p> <p>e. Ventilação mecânica (28 dias): 19 (29%) e 24 (37%)</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2:</p> <p>f. Tempo de internação: 11,3±8,0 vs 14,7±8,2, RR 0,70 (IC 95% 0,55 a 0,87) <u>Análise de sensibilidade com pacientes que receberam alta:</u> 11,9±8,4 vs 14,8±8,6, RR 0,75 (IC 95% 0,58 a 0,94)</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2:</p> <p>g. EA gerais: 2 9 (43%) vs 21 (34%), p=0,26</p> <p>h. EA graves: 11 (16%) vs 7 (11%), p=0,45</p> <p>i. EA não graves: 24 (36%) vs 15 (24%), p=0,18</p>
<p>Wang et al, 2021 (123)</p> <p>ChiCTR2000029765</p>	<p>1) Terapia padrão + tocilizumabe (400 mg, podendo ser administrado segunda dose após 24 horas) (33 pacientes)</p> <p>2) Terapia padrão (32 pacientes)</p> <p>Desfechos em 14 dias</p>	<p>Idade: 1) 63,5 (58-71) 2) 63 (54-69)</p> <p>Sexo masculino: 1) 52,94% 2) 48,39%</p>	<p>----</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>a. Tempo mediano de hospitalização: 26 (IIQ 17-27) vs 24 (14-28) Diferença mediana IC 95% 7,52 a 55,82 dias), p>0,05</p> <p><u>Subanálise:</u> COVID-19 Moderado: 26 (21-27,5) dias vs 25 (19-28) dias Diferença IC 95% -4 a 5 dias</p> <p>COVID-19 Grave: 26 (21-27,5) dias vs 25 (19-28) dias</p>	<p>Tratamento 1 vs tratamento 2</p> <p>b. Taxa de cura: 32 de 34 (94,12%) vs 27 de 31 (87,10%) Diferença da taxa IC 95% -7,19 a -21,23%, p=0,4133</p> <p><u>Subanálise:</u> COVID-19 Moderado: 19 de 20 (95%) vs 15 de 17 (88,24%), Diferença de taxa IC 95% -11,29 a 24,81%</p> <p>COVID-19 Grave: 13 de 14 (92,86%) vs 12 de 14 (85,71%)</p>

			<p>24 (14-27) dias vs 22,5 (12-27) dias Diferença IC 95% -7 a 10 (58,82%) vs 4 de 31 (12,90%)</p>	<p>Diferença de taxa IC 95% -15,62 a 29,90%</p> <p>c. Taxa de recuperação de hipóxia: 22 de 24 (91,67%) vs 12 de 20 (60,0%) Diferença da taxa IC 95% 7,52 a 55,82%- diferença significativa a partir do 12º dia (p<0,05)</p> <p><u>Subanálise:</u> COVID-19 Moderado: 12 de 12 (100%) vs 2 de 6 (33,33%) Diferença de taxa IC 95% 28,95 a 100%</p> <p>COVID-19 Grave: 10 de 12 (83,33%) vs 10 de 14 (71,43%) Diferença de taxa IC 95% -19,79 a 43,60%</p> <p>d. Taxa de piora da hipóxia: diferença de taxa IC 95%I – 99,17% a – 17,50%, p = 0,0217</p> <p>e. EA severos: 0 de 34 (0%) vs 1 de 31 (3,23%)</p> <p>f. EA não severos: 20 de 34 (58,82%) vs 4 de 31 (12,90%)</p>
--	--	--	--	--

Nota: IIQ, intervalo interquartil; UTI, unidade de terapia intensiva; IC, intervalo de confiança; OR, *odds ratio*; RR, risco relativo; HR, *Hazard ratio*; EA, evento adverso

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

O NATS avaliou a qualidade metodológica das revisões sistemáticas com meta-análises incluídas neste parecer através da ferramenta AMSTAR 2 checklist - *Quality Assessment for Systematic Reviews* (124). Essa ferramenta é composta por 16 itens que avaliam o cumprimento de atributos metodológicos para esse tipo de estudo. A confiança nos resultados é graduada como: alta, moderada, baixa ou criticamente baixa. Os ECR incluídos para análise foram submetidos a uma avaliação de qualidade metodológica por meio da ferramenta revisada de risco de viés da Colaboração Cochrane (RoB 2.0: *A revised tool to assess risk of bias in randomized trials*). Essa ferramenta avalia potenciais vieses de seleção, desempenho, detecção, atrito e reporte. Os resultados são graduados como baixo, incerto ou alto risco de viés (125). Essas avaliações foram realizadas para os desfechos mais reportados.

6.4 Análise de risco de viés das revisões sistemáticas com meta-análise

As RSMA selecionadas para síntese aprofundada foram consideradas como de qualidade metodológica variável entre criticamente baixa (n=3; 23%), baixa (n=5; 39%), moderada (n=2; 15%) e alta (n=3; 23%) de acordo com a ferramenta AMSTAR 2 (ver **Quadro 14**). As meta-análise de ECR publicados por Yu et al. 2022 (18) e Zhang et al. 2022 (14) e a RSMA de estudos observacionais de Kyriakopoulos et al. 2021 (87) foram julgadas como de alta qualidade, uma vez que cumpriram minimamente com os padrões de condução e reporte de publicações. Apesar de todas as RSMA definirem a questão de pesquisa e critérios de elegibilidade com base no PICO ou acrônimos similares (item Q1), conduzirem o estudo em duplicata (com dois revisores independentes) (itens Q5-Q6) e definirem uma ferramenta apropriada para avaliação do risco de viés dos estudos primário (item Q8), nenhum autor reportou as fontes de financiamento dos registros primários incluídos na revisão (item Q10) e somente uma parte (n=7; 53%) cumpriu ainda que parcialmente com a apresentação da lista de estudos excluídos após elegibilidade com as respectivas justificativas de exclusão (item Q7). Os estudos de Gupta et al. 2022 (19), Vela et al. 2022 (17), Zhang et al. 2022b (20) e Tleyjeh et al. 2021(66,67) não apresentaram plano de pesquisa/registo do estudo (p. ex. PRSOPERO) ou protocolo publicado (item Q2). Cinco RSMA (39%) trouxeram a estratégia de busca completa e replicável utilizada para busca dos estudos nas bases de dados; as demais citam somente os termos/descriptores empregados. Metade das RSMA (n=7; 53%) consideraram o impacto do risco de viés dos estudos primários na interpretação e discussão dos resultados ou realizaram análises de sensibilidade com remoção hipotética de estudos de menor qualidade metodológica (item Q13).

Quadro 14. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas – AMSTAR 2

Estudo	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Q15	Q16	Confiança [#]
Principais meta-análises de ECR																	
Gupta 2022 (19)	S	N	S	S	S	S	PS	S	S	N	S	N	S	S	S	S	Baixa
Mutua 2022 (15)	S	S	S	OS	S	S	N	S	S	N	S	N	N	S	S	S	Criticamente baixa

Estudo	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Q15	Q16	Confiança [#]
Ngampras. 2022 (13)	S	S	S	S	S	S	PS	S	S	N	S	S	S	S	S	S	Moderada
Selvarajan 2022 (16)	S	S	S	OS	S	S	N	PS	S	N	S	S	N	S	S	S	Baixa
Vela 2022 (17)	S	N	S	OS	S	S	N	PS	S	N	S	S	S	S	S	S	Baixa
Yu 2022 (18)	S	S	S	S	S	S	PS	S	S	N	S	S	S	S	S	S	Alta
Zhang 2022 (14)	S	S	S	S	S	S	PS	S	S	N	S	S	S	S	S	S	Alta
Zhang 2022b (20)	S	N	S	OS	S	S	N	S	S	N	S	N	N	S	S	S	Criticamente baixa
Principais meta-análises de estudos observacionais																	
Alkofide 2021 (107)	S	S	S	OS	S	S	PS	S	S	N	S	S	N	S	S	S	Moderada
Chen 2022 (100)	S	S	S	OS	S	S	N	S	S	N	S	S	N	S	S	S	Baixa
Conti 2021 (97)	S	S	S	OS	S	S	PS	S	S	N	N	S	N	S	S	S	Baixa
Kyriakopoulou 2021 (87)	S	S	S	S	S	S	PS	S	S	N	S	S	S	S	S	S	Alta
Tleyjeh 2021 (66,67)	S	N	S	OS	S	S	N	S	S	N	S	N	S	S	S	S	Criticamente baixa

Legenda: N: não; P/S: parcialmente sim; S: sim; NA: não aplicável. As questões Q1-Q16 estão descritas no AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions (126)

#Confiança nos resultados

6.5 Análise de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados

A ferramenta *Risk of Bias* versão 2 (Rob.2) da colaboração Cochrane (41) foi utilizada para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática. Foram realizadas avaliações para cada desfecho primário dos dezesseis estudos referentes aos 15 ECR (**Tabela 16**).

Percebe-se que a maioria das avaliações foram classificadas como de baixo risco. A maior parte dos estudos, foram considerados como risco incerto somente para o domínio 2, por serem ensaios clínicos do tipo *open-label*, enquanto o estudo de Rosas et al (2021/2022) e Soin et al (2021) para o domínio 3, devido ao número de perdas de paciente nos estudos.

Tabela 16. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática

Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Risco global
Abani et al, 2021 (108)	Morte	+	+	+	+	+	+
Abani et al, 2021 (108)	Progressão para VMI	+	?	+	+	+	+
Broman et al, 2022 (109)	Morte	+	+	+	+	+	+
Broman et al, 2022 (109)	Progressão para VMI	+	?	+	+	+	+
Broman et al, 2022 (109)	EA	+	?	+	+	+	+
Declercq et al, 2021 (110)	Morte	+	+	+	+	+	+
Gordon et al, 2021 (111)	Morte	+	+	+	+	+	+

Gordon et al, 2021 (111)	Progressão para VMI	+	?	+	+	+	+
Gordon et al, 2021 (111)	EA	+	?	+	+	+	+
Hermine et al, 2021 (112)	Morte	+	+	+	+	+	+
Hermine et al, 2021 (112)	Progressão para VMI	+	?	+	+	+	+
Hermine et al, 2021 (112)	EA	+	?	+	+	+	+
Hermine et al, 2022 (a)(113)	Morte	+	+	+	+	+	+
Hermine et al, 2022 (a)(113)	Progressão para VMI	+	?	+	+	+	+
Hermine et al, 2022 (a)(113)	EA	+	?	+	+	+	+
Hermine et al, 2022 (b) (114)	Morte	+	?	+	+	+	+
Rosas et al, 2021 (116)	Morte	+	+	?	+	+	+
Rosas et al, 2021 (116)	Progressão para VMI	+	+	?	+	+	+
Rosas et al, 2021 (116)	EA	+	+	?	+	+	+
Rosas et al, 2022 (115)	Morte	+	+	?	+	+	+
Rosas et al, 2022 (115)	Progressão para VMI	+	+	?	+	+	+
Rosas et al, 2022 (115)	EA	+	+	?	+	+	+
Rutgers et al, 2021 (117)	Progressão para VMI	+	?	+	+	+	+
Rutgers et al, 2021 (117)	EA	+	?	+	+	+	+
Salama et al, 2021 (118)	Morte	+	+	+	+	+	+
Salama et al, 2021 (118)	Progressão para VMI	+	+	+	+	+	+
Salama et al, 2021 (118)	EA	+	+	+	+	+	+
Salvarani et al, 2020 (119)	Morte	+	+	+	+	+	+
Salvarani et al, 2020 (119)	Progressão para VMI	+	?	+	+	+	+
Salvarani et al, 2020 (119)	EA	+	?	+	+	+	+
Soin et al, 2021 (120)	Morte	+	?	?	+	+	?
Soin et al, 2021 (120)	Progressão para VMI	+	?	?	+	+	?
Soin et al, 2021 (120)	EA	+	?	?	+	+	?
Stone et al, 2021 (121)	Morte	+	+	+	+	+	+
Stone et al, 2021 (121)	Progressão para VMI	+	+	+	+	+	+
Stone et al, 2021 (121)	EA	+	+	+	+	+	+
Veiga et al, 2021 (122)	Morte	+	+	+	+	+	+
Veiga et al, 2021 (122)	Progressão para VMI	+	?	+	+	+	+
Veiga et al, 2021 (122)	EA	+	?	+	+	+	+
Wang et al, 2021(123)	EA	+	?	+	+	+	+

LEGENDA: D1: domínio 1 (randomização); D2: domínio 2 (desvios intencionais das intervenções); D3: domínio 3 (dados de resultados faltantes); D4: domínio 4 (medidas do desfecho); D5: domínio 5 (reporte de desfechos seletivos).

Nota: EA, evento adverso; VMI, ventilação mecânica invasiva;

8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

Efeitos desejáveis da tecnologia

A avaliação dos efeitos da tecnologia teve como foco os resultados sumarizados nas principais RSMA apresentadas neste parecer e nos ECR de interesse. Os desfechos clínicos reportados de maneira comparativa e considerados como de maior relevância foram: redução da mortalidade, progressão para ventilação mecânica, tempo de internação, eventos adversos gerais e sérios.

Ressalta-se, que no presente parecer não foram encontrados estudos comparativos (diretos ou indiretos) entre os efeitos de tocilizumabe vs. baricitinibe (terapia aprovada no Brasil e recentemente incorporada pela CONITEC para essa indicação), o que pode prevenir algumas conclusões mais assertivas sobre o perfil comparativo destas tecnologias.

Redução da mortalidade

Um total de trezes ECR mencionaram o número de pacientes que vieram a óbito em 28 dias (**Figura 3**), enquanto três estudos abordaram este desfecho em 60 dias (**Figura 4**). De acordo com a meta-análise conduzida pelos pareceristas, tocilizumabe + terapia padrão reduziu, apesar de marginalmente, o número de óbitos na população adulta hospitalizada em 28 dias (sem distinção da gravidade da doença) (OR 0,84, IC 95% 0,75-0,94, $p=0,002$), em especial nos pacientes com doença grave (OR 0,68 [IC 95% 0,50-0,93]). Já para os demais subgrupos populacionais (doença moderada, crítica) e para mortalidade em 60 dias não houve diferença significativa entre tocilizumabe + terapia padrão vs. terapia padrão.

O resultado obtido na meta-análise de mortalidade em 28 dias em pacientes hospitalizados está em concordância com outras RSMA de Ngamprasertchai 2022 (13) (RR 0,88 [IC 95% 0,82-0,96]), Zhang et al. 2022(14) (OR 0,89 [IC 95% 0,82-0,95]) e Zhang et al. 2022b (2) (OR 0,85 [IC 95% 0,77-0,95]), que também demonstraram haver redução nas taxas deste desfecho com uso de tocilizumabe vs. terapia padrão. Contudo, é importante destacar que as RSMA de Mutua et al. 2022 (15) (OR 0,87 [IC 95% 0,73-1,04]) e Selvarajan et al. 2022 (16) (RR 1,18 [IC 95% 0,88-1,58]) não encontraram diferenças entre tratamentos, provavelmente devido ao número de estudos incluídos, tipos de métodos/modelos estatísticos empregados e análises de acordo com subgrupo populacional.

Para a população com COVID-19 grave-crítico, Vela et al. 2022 (17) (RR 0,96 [IC 95% 0,83-1,10]) e Yu et al. 2022 (18) (RR 0,90 [0,69-1,17]) e Gupta et al. 2022 (19) (RR 0,90 [IC 95% 0,76-1,07]) não reportaram diferenças entre tratamentos. Em contrapartida, alguns dos autores verificaram um benefício no uso de tocilizumabe para os pacientes com doença moderada-grave: Vela et al. 2022 (17) (RR 0,85 [IC 95% 0,78-0,93]), Yu et al. 2022 (18) (RR 0,89 [IC 95% 0,81-0,96]) e Zhang et al. 2022b (2) (OR 0,84 [IC 95% 0,76-0,94]).

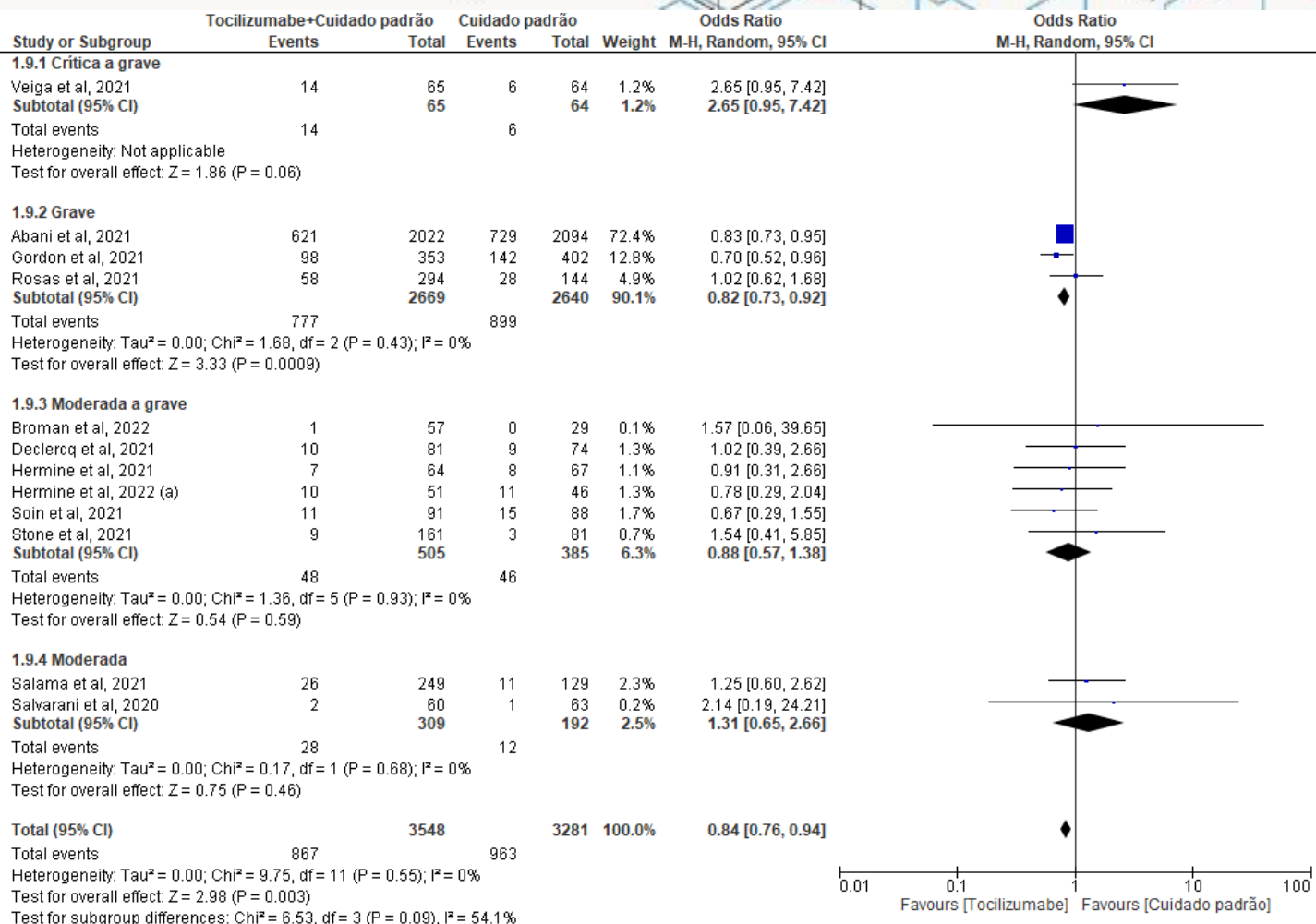


Figura 3. Meta-análise para mortalidade em 28 dias
(Fonte: Os autores, 2022)

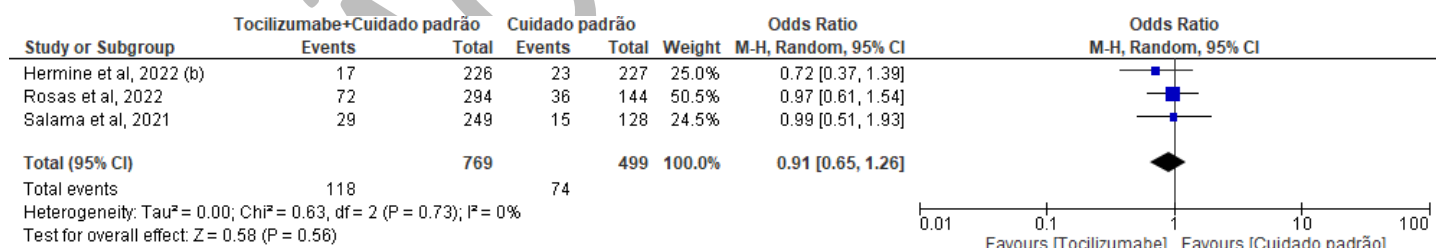


Figura 4. Meta-análise para mortalidade em 60 dias
(Fonte: Os autores, 2022)

Progressão para ventilação mecânica invasiva

Oito ECR abordaram este desfecho de necessidade de ventilação mecânica invasiva em 28/30 dias. Por meio da meta-análise realizada pelos pareceristas, observou-se uma redução significativa no número de pacientes adultos hospitalizados (qualquer gravidade) que necessitaram de ventilação mecânica invasiva no grupo de tocilizumabe +

terapia padrão comparado a terapia padrão (OR 0,77, [IC 95% 0,67-0,89]) (**Figura 5**). Este resultado está de acordo com o obtido nas seguintes RSMA: Mutua et al. 2022 (15) (OR 0,74 [IC 95% 0,64-0,86]), Ngamprasertchai 2022 (13) (RR 0,78 [IC 95% 0,70-0,87]), Vela et al. 2022 (17) (RR 0,79 [IC 95% 0,71-0,88]), Yu et al. 2022 (18) (RR 0,79 [IC 95% 0,71-0,88]), Zhang et al. 2022(14) (RR 0,79 [IC 95% 0,71-0,89]) e Zhang et al. 2022b (2)RR 0,79 [IC 95% 0,71-0,89].

Os pareceristas evidenciaram que o benefício do uso do tocilizumabe foi significativo na subpopulação com doença grave (OR 0,74 [IC 95% 0,64-0,87]). Este resultado diferiu do apresentado na revisão de Yu et al. 2022 (18) (RR 0,64 [IC 95% 0,32-1,30]), provavelmente pelas diferenças nas populações incluídas e análises estatísticas realizadas. Não foram encontrados benefícios do uso do tocilizumabe para este desfecho nas populações com doença crítica ou moderada.

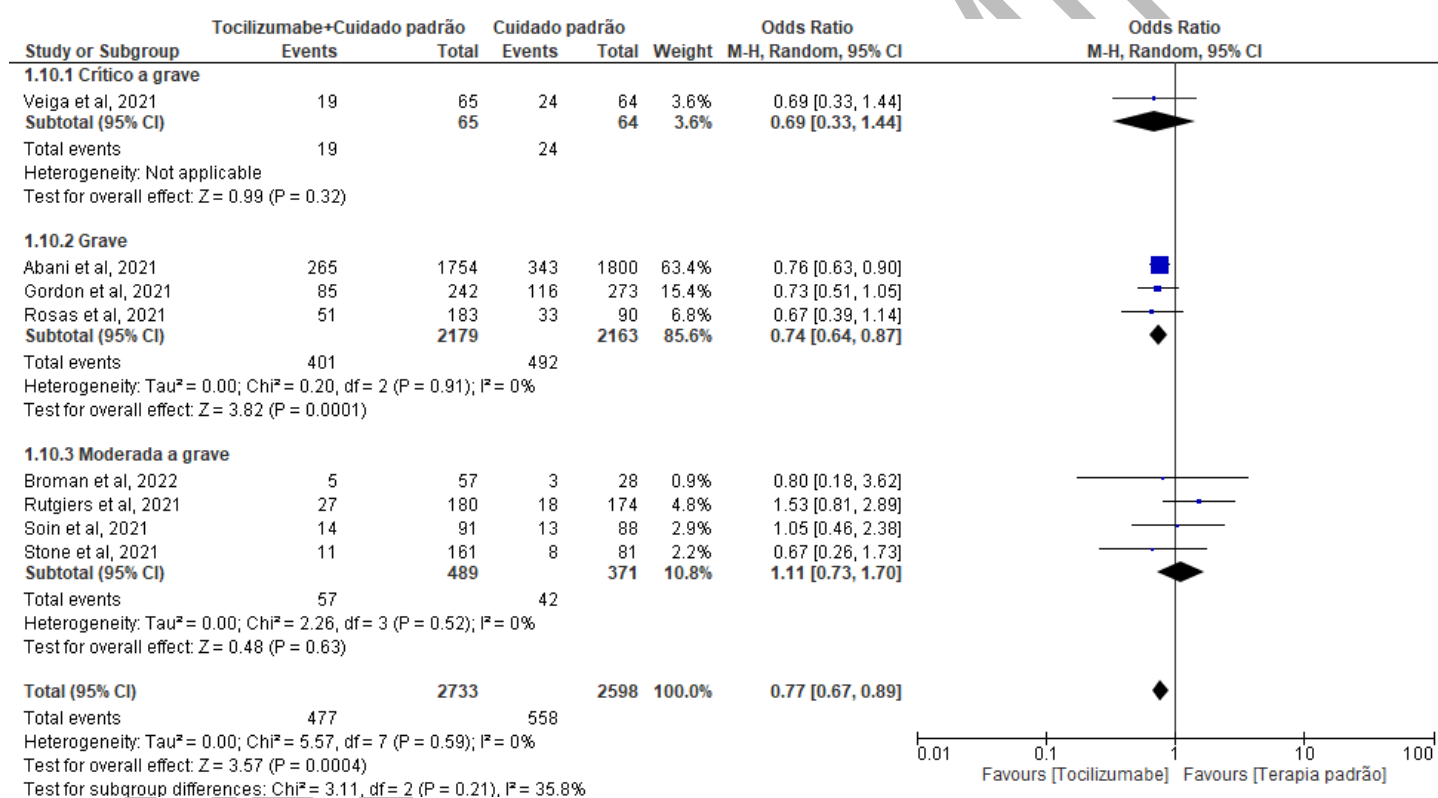


Figura 5. Meta-análise para progressão para ventilação mecânica em 28 dias

(Fonte: Os autores, 2022)

Alguns ECR trouxeram estes desfechos primários agrupados (mortalidade e progressão para ventilação mecânica invasiva). A meta-análise conduzida pelos pareceristas evidenciou haver redução no número destes eventos com uso de tocilizumabe + terapia padrão vs terapia padrão (OR 0,75 [IC 95% 0,67-0,84]) (**Figura 6**).

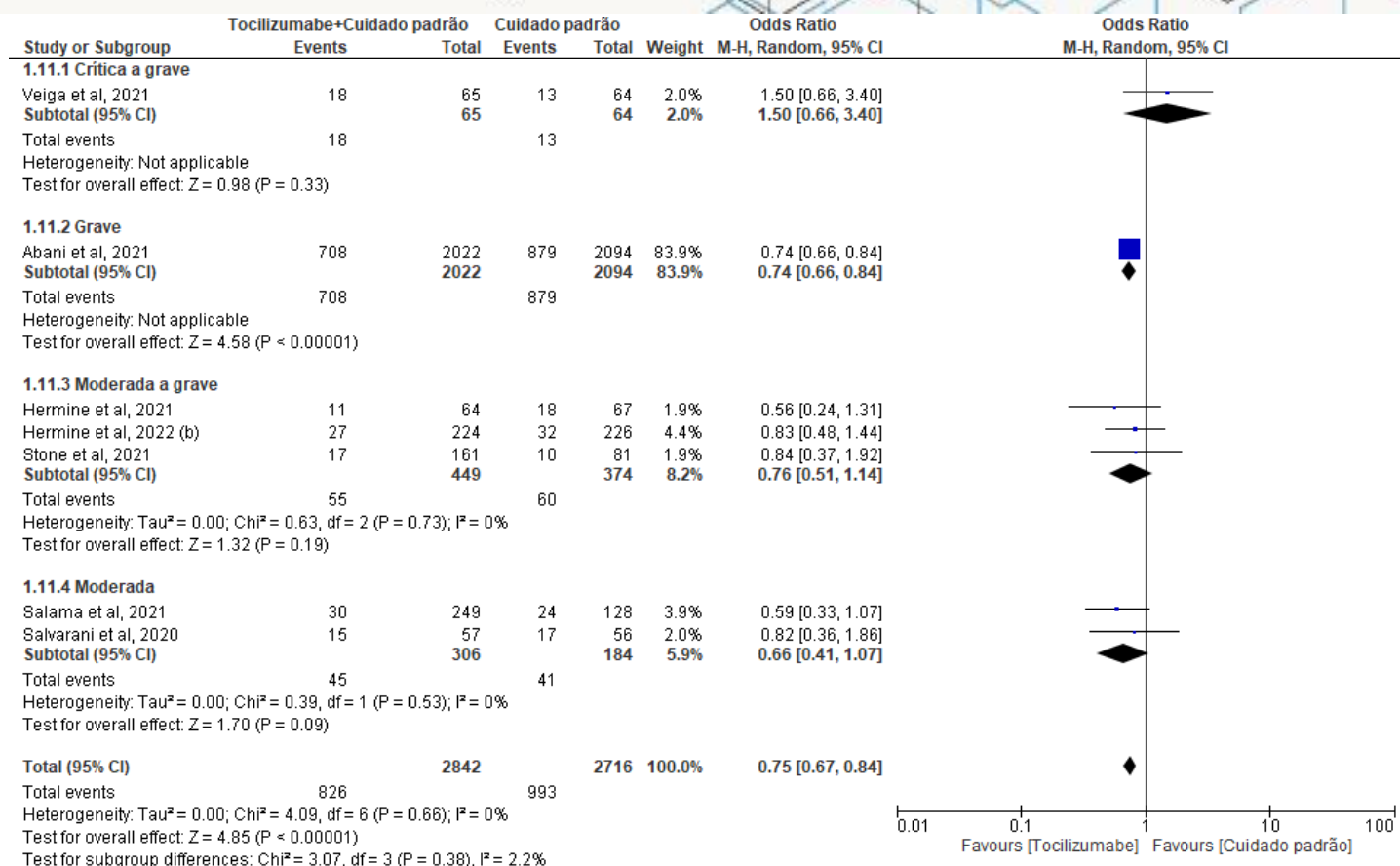


Figura 6. Meta-análise para progressão para mortalidade e ventilação mecânica invasiva (desfecho composto)

(Fonte: Os autores, 2022)

Redução do tempo de internamento

Sete ECR abordaram o tempo de internamento dos pacientes (**Tabela 17**), sendo que destes 6 estudos apresentaram o tempo de internação geral, enquanto outros 3 apresentaram dados referentes a permanência na UTI. Nota-se que houve uma redução no tempo de internamento nos pacientes hospitalizados (qualquer gravidade) que utilizaram tocilizumabe + terapia padrão vs terapia padrão isolada (**Figura 7**) (DM -2,27, IC 95% -3,67 a -0,86, p=0,002), em especial na população com doença grave-crítica (DM -3,40, IC 95% -6,20 a -0,60).

Tabela 17. Tempo de internamento dos pacientes com tocilizumabe + terapia padrão e terapia padrão

Autor, ano	Tempo de internação
Tempo de internamento	
Broman et al, 2022 (109) COVIDSTORM - NCT04577534	Tempo de internação hospitalar: 9 dias (7-12 dias) vs 12 dias (9-15 dias), p=0,014
Abani et al, 2021 (108) Recovery - ISRCTN: 50189673 Clinical trial: NCT04381936	Tempo médio para recebimento de alta (dias): 19 vs >28

Rosas et al, 2021 (116) COVACTA - NCT04320615	Tempo mediano para alta hospitalar: 20,0 dias (IC 95% 17,0-27,0 dias) vs 28,0 dias (IC 95% 20,0-não especificado), p=0,94
Rutgers et al, 2021 (117)	Tempo mediano para alta hospitalar: 11 dias (IIQ 6-24 dias) vs 10 dias (IIQ 6-17 dias), p=0194
Salama et al, 2021 (118) EMPACTA - NCT04372186	Tempo mediano para alta hospitalar: 6,0 dias (IC 95% 6,0-7,0 dias) vs 7,5 dias (IC 95% 7,0-9,0 dias), RR 1,16 (0,91-1,48)
Veiga et al, 2021 (122) TOCIBRAS - NCT04403685	Tempo de internação: 11,3±8,0 vs 14,7±8,2, RR 0,70 (IC 95% 0,55 a 0,87), <u>Análise de sensibilidade considerando somente os que receberam alta:</u> 11,9±8,4 vs 14,8±8,6, RR 0,75 (IC 95% 0,58 a 0,94)
Wang et al, 2021(123) ChiCTR2000029765	Tempo mediano de hospitalização: 26 (IIQ 17-27) vs 24 (14-28), (diferença mediana IC 95% 7,52 a 55,82 dias), p>0,05 <u>Subanálise:</u> Moderado: 26 (21-27,5) dias vs 25 (19-28) dias, Diferença IC 95% -4 a 5 dias; Grave: 24 (14-27) dias vs 22,5 (12-27) dias. Diferença IC 95% -7 a 10 (58,82%) vs 4 de 31 (12,90%)
Broman et al, 2022 (109) COVIDSTORM - NCT04577534	Tempo de internação hospitalar: 9 dias (7-12 dias) vs 12 dias (9-15 dias), p=0,014
Tempo de UTI	
Broman et al, 2022 (109) COVIDSTORM - NCT04577534	Tempo de UTI: 6 dias (4-12 dias) vs 5 dias (3,5-24)
Rosas et al, 2021 (116) COVACTA - NCT04320615	Tempo mediano de dia na UTI: 9,8 dias (IC 95% 7,0 a 15,7) vs 15,5 (IC 95 8,7 a 25,5)
Rutgers et al, 2021 (117)	Tempo mediano de dia na UTI: 16 dias (IIQ 18-30 dias) vs 9 (IIQ 5 a 16 dias), p=0,18
Soin et al, 2021 (120) CONVICOC - CTRI/2020/05/025369	Tempo de permanência na UTI: 8,2±6,2 vs 8,4±6,5, p=0,91

Nota: UTI, unidade de terapia intensiva; IIQ, intervalo interquartil; IC, intervalo de confiança

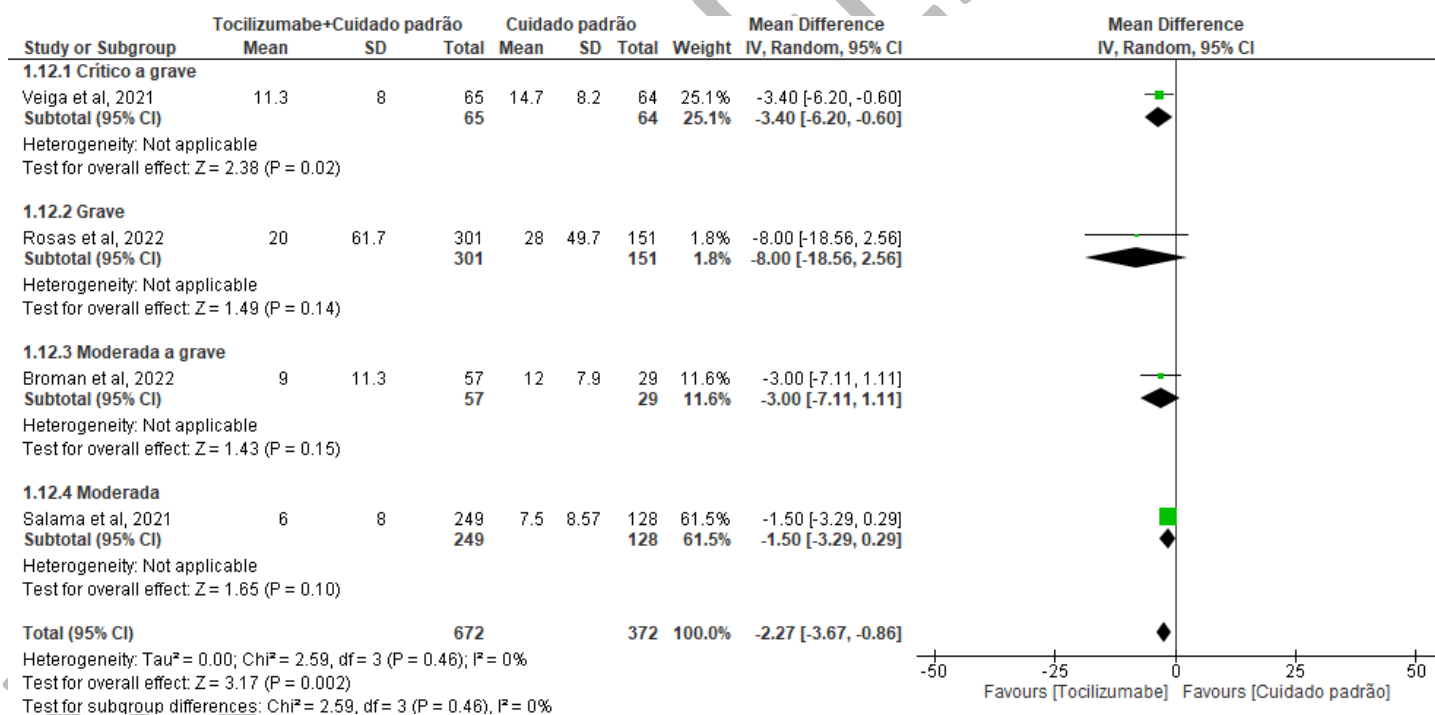


Figura 7. Meta-análise para tempo de internamento

(Fonte: Os autores, 2022)

Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos gerais e sérios

A maioria dos estudos avaliou a ocorrência de eventos adversos gerais e sérios (**Tabela 18**). Em geral, para ambos os desfechos não houve diferença entre os grupos de tocilizumabe + terapia padrão e terapia padrão (**Figura 8 e Figura 9**). Estes resultados estão de acordo com os resultados obtidos por Vela et al. 2022 (17); Zhang et al. 2022b (20) e Gupta et al (2022) e diferindo dos estudos de Mutua et al. 2022 (15), Selvarajan et al. 2022 (16) e Yu et al (2022), que demonstraram haver menos eventos adversos com tocilizumabe + terapia padrão do que com o grupo controle.

Tabela 18. Eventos adversos para Tocilizumabe + terapia padrão vs terapia padrão

Autor, ano	Eventos adversos gerais (Tocilizumabe + terapia padrão vs terapia padrão)	Eventos adversos sérios (Tocilizumabe + terapia padrão vs terapia padrão)
Broman et al, 2022 (109) COVIDSTORM- NCT04577534	----	EA graves: 2 vs 1
Gordon et al, 2021 (111) REMAP - NCT02735707	----	EA sérios: 9 de 353 (2,5%) vs 11 de 402 (2,7%), OR 1,10 (IC 95% 0,48-2,58)
Hermine et al, 2021 (112) CORIMUNO-TOCI 1 - NCT04331808	EA: 28 (44%) vs 36 (54%)	EA graves: 20 (32%) vs 29 (43%), p=0,21
Hermine et al, 2022 (a)(113) CORIMUNO-TOCIDEX - NCT04476979	Com pelo menos um EA: 147 (66%) vs 139 (62%), p=0,38	Com pelo menos um EA grave: 48 (21%) vs 56 (25%), p=0,43
Rosas et al, 2021 (116) COVACTA - NCT04320615	EA: 228 de 295 (77,3%) vs 116 de 143 (81,1%)	EA graves: 103 de 295 (34,9%) vs 55 de 143 (38,5%)
Rosas et al, 2022 (115) COVACTA - NCT04320615	EA: 240 (81,4%) vs 118 (82,5%)	EA graves: 116 (39,3%) vs 64 (44,8%)
Rutgers et al, 2021 (117)	-----	EA grau >4: 53 (29%) vs 45 (26%), p=0,45
Salama et al, 2021 (118) EMPACTA - NCT04372186	EA: 60 dias: 127 de 250 (50,8%) vs 127 de 187 paciente (52,8%)	EA graves: 60 dias: 15,2% dos 250 vs 19,7% dos 127 pacientes
Soin et al, 2021 (120) CONVICTOC - CTRI/2020/05/025369	EA: 33 (36%) vs 22 (25%)	EA graves: 18 (20%) vs 15 (17%) EA de grau ≥3: 2 (2%) vs 5 (6%)
Stone et al, 2021 (121) BACC-Bay - NCT04356937	----	EA graves: 36 eventos em 28 pacientes vs 38 eventos em 12 pacientes
Veiga et al, 2021 (122) TOCIBRAS- NCT04403685	EA gerais: 29 (43%) vs 21 (34%), p=0,26 EA não graves: 24 (36%) vs 15 (24%), p=0,18	EA graves: 11 (16%) vs 7 (11%), p=0,45
Wang et al, 2021(123) ChiCTR2000029765	EA não severos: 20 de 34 (58,82%) vs 4 de 31 (12,90%)	EA severos: 0 de 34 (0%) vs 1 de 31 (3,23%)

Nota: EA, eventos adversos

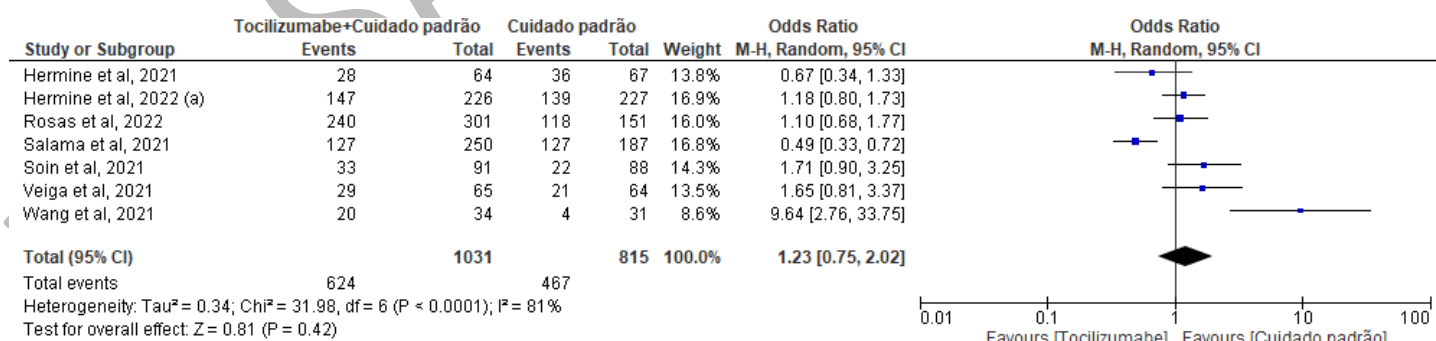


Figura 8. Meta-análise para eventos adversos gerais (Fonte: Os autores, 2022)

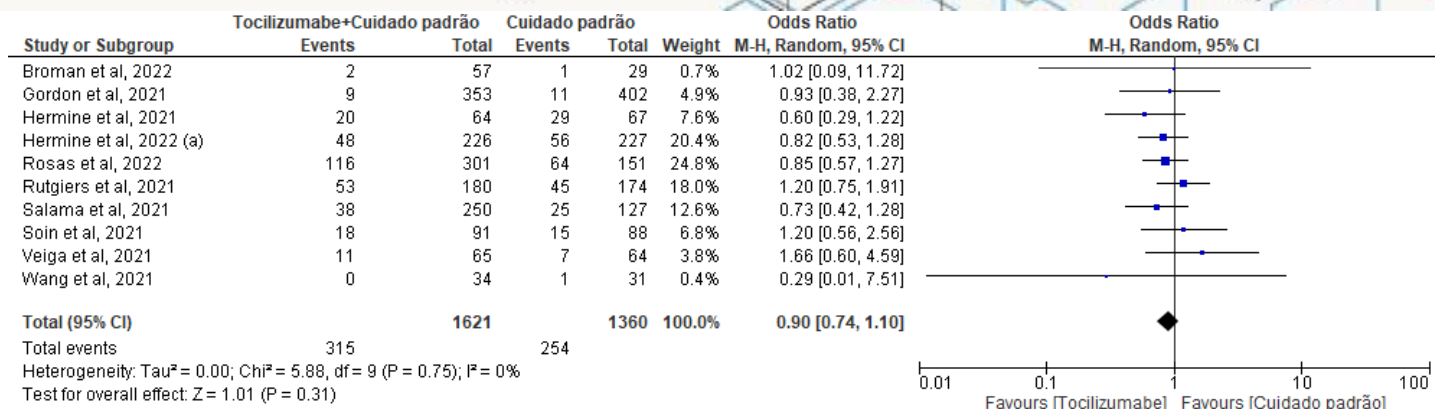


Figura 9. Meta-análise para eventos adversos sérios
(Fonte: Os autores, 2022)

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A avaliação da qualidade geral da evidência final foi feita seguindo o GRADE (*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) como recomendado pelo Ministério da Saúde (32). A confiabilidade na evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito (muito baixa, baixa, moderada ou alta). Ou seja, se uma evidência é de alta qualidade é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se uma evidência é de muito baixa qualidade, estudos futuros com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados. As evidências foram classificadas como altas (**Quadro 15**).

Quadro 15. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Tocilizumabe + terapia padrão	Terapia padrão	Relativo (95% CI)		
Mortalidade em 28 dias											
13	ECR	Não grave ^a	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	n	3548	3281	OR 0,84 (IC 95% 0,76-0,94)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Mortalidade em 60 dias											
3	ECR	Não grave ^a	Sem inconsistência grave	Não grave ^b	Sem imprecisão grave	n	769	499	OR 0,91 (IC 95% 0,65-1,26)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Progressão para ventilação mecânica em 28 dias											
8	ECR	Não grave ^a	Sem inconsistência grave	Não grave ^b	Sem imprecisão grave	n	2733	2598	OR 0,77 (IC 95% 0,67-0,89)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Progressão para ventilação mecânica em 28 dias e mortalidade											
8	ECR	Não grave ^a	Sem inconsistência grave	Grave ^c	Sem imprecisão grave	N	2244	2227	OR 0,77 (IC 95% 0,67-0,89)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Progressão para ventilação mecânica invasiva e morte (qualquer tempo)											
6	ECR	Não grave	Sem inconsistência grave	Grave ^c	Sem imprecisão grave	N	2842	2716	OR 0,75 (IC 95% 0,67-0,84)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Eventos adversos gerais											
7	ECR	Não grave ^a	Sem inconsistência grave	Não grave ^b	Grave ^d	n	1031	815	OR 1,23 (IC 95% 0,75-2,02)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Eventos adversos sérios											

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Avaliação da Qualidade				Nº de pacientes		Efeito Relativo (95% CI)	Qualidade da evidência	Importância
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Tocilizumabe + terapia padrão	Terapia padrão			
10	ECR	Não grave ^a	Sem inconsistência grave	Não grave ^b	Sem imprecisão grave	n	1621	1360	OR 0,90 (IC 95% 0,74-1,10)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; EA: eventos adversos; ECR: ensaio clínico randomizado; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio

a. Potencial risco de viés em função do cegamento e reporte de desfecho dos estudos primários incluídos; heterogeneidade entre populações. Entretanto, não foi reduzida a confiança na evidência por se considerar que o número de ECR disponíveis e com reporte de qualidade moderada-alta é suficiente para geração de evidência

b. Potencial evidência indireta por diferenças nas características entre populações incluídas nos ECR (2020-2021) vs. população-alvo da demanda (2022) em termos de cobertura de vacinação, tratamentos prévios, variantes COVID-19. Não foi reduzida a confiança na evidência.

c. Desfecho composto, sujeito a viés de evidência indireta (difícil mensurar qual componente do desfecho é mais impactado pela tecnologia)

d. Sem diferenças entre tratamentos com um intervalo de confiança (IC 95%) mais alargado (>1,5), sujeito a imprecisão

8. EVIDÊNCIA COMPLEMENTAR: REVISÃO NARRATIVA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS

Com a finalidade de complementar a evidência já apresentada proveniente de RSMA e ECR, O NATS conduziu uma revisão narrativa em busca de estudos observacionais comparativos com maior número amostral (>500 pacientes) que não tenham sido contemplados nas RSMA. O **Quadro 16** apresenta um resumo comparativo dos resultados encontrados nas 5 RSMA de estudos observacionais previamente descritos na seção anterior e dos 3 estudos primários adicionais reunidos na revisão (dois deles reportando dados de pacientes com COVID-19 em estado moderado-grave e um incluindo pacientes hospitalizados em estado crítico).

Quadro 16. Avaliação comparativa das RSMA de estudos observacionais descritas na seção anterior e dos estudos observacionais adicionais encontrados na revisão narrativa

Autor, ano	Estudos primários incluídos	Três desfechos principais	Resultado [95% IC]	Resultado favorável ao uso de tocilizumabe?
Meta-análises de estudos OBSERVACIONAIS				
Alkofide et al. 2021 (107)	13	Mortalidade	RR 0,62 [0,42-0,91] RRa 0,58 [0,42-0,81]	Sim
Chen et al. 2022 (100)	15		RR 0,62 [0,44-0,83] HR 0,61 [0,51-0,72]	Sim
Conti et al. 2021 (97)	40		Log OR -0,52 [-0,82; -0,22] Log ORa -0,61 [-0,76; -0,45]	Sim
Kyriakopoulos et al. 2021 (87)	43		RR 0,69 [0,58-0,83] RR-PI 0,69 [0,28-1,73]	Não
Tleyjeh 2020 / 2021 (66,67)	28		RR 0,53 [0,43-0,67] RRa 0,59 [0,53-0,89]	Sim
Alkofide et al. 2021 (107)	13	Progressão para ventilação mecânica	RR 0,67 [0,45-0,98] RRa 0,61 [0,45-0,83]	Sim
Kyriakopoulos et al. 2021 (87)	43		RR 0,81 [0,57-1,14] RR-PI 0,81 [0,28-2,29]	Não
Alkofide et al. 2021 (107)	13	Superinfecção	RR 1,11 [0,81-1,53]	Não
Evidência adicional: estudos observacionais não incluídos nas meta-análises				
Cardona-Pascual 2022 (127)	Estudo retrospectivo na Espanha (n=554 adultos, COVID-19 moderada-grave)	Mortalidade	OR 1,03 [0,63-1,68], p=0,067	Não
Mohzari et al. 2022 (128)	Estudo retrospectivo na Arábia Saudita (n=556 adultos, COVID-19 crítico)	Mortalidade	HR 0,82 [0,62-1,10]	Não
Vivarelli et al. 2022 (129)	Estudo retrospectivo na Itália (n=508 adultos, COVID-19 moderada-grave)	Mortalidade	HR 0,54 [0,33-0,58] HRa 0,72 [0,43-1,20]	Não

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; ORa: odds ratio ajustado; OR: odds ratio; RRa: risco relativo ajustado; RR: risco relativo; RR-IP: risco relativo com intervalo de predição (PI – prediction interval)

Em todas as RSMA reportando medidas de desfechos com IC 95%, o uso de tocilizumabe foi associado a uma redução da mortalidade dos pacientes hospitalizados. Entretanto, ressalta-se que nenhuma RSMA realizou análises por subgrupo populacional de acordo com a gravidade de COVID-19 (moderado-grave vs. grave-crítico). A RSMA mais

completa e atualizada de Kyriakopoulos et al. 2021 (87) (n=43 estudos) chama atenção para a elevada heterogeneidade entre os estudos observacionais (imprecisão de evidência) que pode impactar diretamente sobre as conclusões dos benefícios ou riscos do tocilizumabe. Essa heterogeneidade se deve, provavelmente, às diferenças entre populações (origem/país), estados de saúde dos pacientes (comorbidades, gravidade da COVID-19) e condições de tratamentos ou terapia padrão empregadas (diferentes protocolos de tratamentos). Quando calculado o intervalo real das medidas de efeito (intervalo de predição - PI), não são encontradas diferenças entre tocilizumabe vs. controle (terapia padrão) para o desfecho mortalidade e progressão para ventilação mecânica (RR 0,69 PI [0,28-1,73] e RR 0,81 [95% IC 0,57-1,14; PI 0,28-2,29], respectivamente).

De maneira similar, os estudos observacionais primários aqui reunidos – todos com número amostral superior a 500 pacientes e publicados em 2022 por Cardona-Pascual et al 2022, Mohzari et al. 2022 e Vivarelli et al. 2022 (127–129), não evidenciaram diferenças significativamente estatísticas entre tocilizumabe e controle para redução de mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19 (casos moderado-graves ou críticos). Os autores apontam que, possivelmente, pode existir um benefício no uso de tocilizumabe em pacientes com doença menos crítica e não admitidos em UTI (casos moderado-graves):

- Cardona-Pascual et al. 2022 (127): um estudo observacional retrospectivo com pacientes hospitalizados admitidos no hospital Vall d’Hebron (Barcelona, Espanha) foi conduzido entre Março-Abril 2020. Ao todo, 197 pacientes foram tratados com tocilizumabe; 347 foram incluídos no grupo controle. Os autores não encontraram diferenças entre grupos para redução da mortalidade global (OR 1,03 [95% IC 0,63-1,68]; p=0,067), independente do tempo de administração de tocilizumabe, em pacientes com COVID-19 moderado-grave. No entanto, tocilizumabe foi associado à uma redução do período de internação em UTI (-4,27 dias [95% IC -6,63 a -1,92]; p=0,001).
- Mohzari et al. 2022 (128): os autores conduziram um estudo multicêntrico retrospectivo (Arábia Saudita) para avaliar a efetividade do tocilizumabe em pacientes adultos COVID-19 críticos (com ventilação mecânica basal) (n=193 tocilizumabe; n=363 controle). O uso de tocilizumabe nessa população não foi associada a redução da mortalidade com um HR de 0,82 [95% IC 0,62-1,10]. Entretanto, o fármaco foi associado com um aumento das taxas de extubação (33,6%) vs. controle (11,9%) (HR 3,1 [95% IC 1,86-5,16]).
- Vivarelli et al. 2022 (129): trata-se de um estudo observacional retrospectivo realizado em Florença (Itália) para avaliação da efetividade do tocilizumabe (n=88) vs. terapia padrão (n=420) em pacientes hospitalizados diagnosticados com COVID-19 em estado moderado-grave. Apesar de as análises iniciais demonstraram um potencial do tocilizumabe em reduzir a mortalidade (HR 0,54 [95% IC 0,33-0,88], o modelo ajustado às variáveis revelou não haver diferença estatisticamente significativa entre comparadores (HRa 0,72 [95% IC 0,43-1,20]). Entretanto, em análises de acordo com diferentes subgrupos populacionais, resultados mais favoráveis ao uso do tocilizumabe foram observados em pacientes com baixa razão SpO₂/FiO₂ (HR 0,35 [95% IC 0,21-0,61] vs. HR 1,61

[95% 0,54-4,82]) e naqueles não admitidos em UTI (HRa 0,39 [95% IC 0,17-0,91]). Não foram encontrados benefícios no uso do tocilizumabe em pacientes em UTI (HRa 0,95 [95% IC 0,54-1,58]).

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a condução desta revisão sistemática, 58 artigos foram incluídos na presente revisão, sendo 16 deles referentes a 15 ECRs e 42 RSMA. Além disso, evidências adicionais de estudos observacionais recentes foram revisadas. De maneira geral, o uso de tocilizumabe associado à terapia padrão impactou significativamente em uma redução da mortalidade em 28-30 dias e progressão para ventilação mecânica em 28-30 dias em pacientes adultos hospitalizados, em especial naqueles com COVID-19 grave, quando comparado a terapia padrão. A redução destes desfechos foi considerada marginal, porém significativa. Para os demais subgrupos populacionais analisados (pacientes com doença moderada ou crítica), não houve benefício adicional no uso de tocilizumabe para estes mesmos desfechos e em tempos superiores a 30 dias. O tocilizumabe foi bem tolerado pelos pacientes (poucas diferenças vs. terapia padrão para incidência de eventos adversos sérios). É importante destacar que o risco de viés dos estudos primários foi considerado de baixo-moderado e que as RSMA foram consideradas com qualidade variando de muito baixa a alta (dependendo dos padrões de condução e reporte dos resultados). No GRADE, a força da evidência, avaliada através do GRADE, foi julgada como de confiança moderada para o desfecho de progressão para ventilação mecânica e eventos adversos gerais, e alta para os desfechos de mortalidade e eventos adversos sérios. Neste contexto clínico, o tocilizumabe pode representar uma estratégia adicional para a redução da duração ou gravidade da infecção causada por SARS-CoV-2 em pacientes adultos hospitalizados.

Com relação às ATS, as instituições National Institute of Health e Infectious Diseases Society of America (Estados Unidos), National Health and Medical Research Council (Austrália) e National Institute for Health and Care Excellence (Inglaterra) apresentam recomendações favoráveis, porém condicionais, para o uso de tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 elegíveis ao tratamento (casos moderados-graves e críticos). Além disso, a OMS recomenda o uso de tocilizumabe em pacientes com COVID-19 grave ou crítico no guia: *Therapeutics and COVID-19: living guideline*.

Ressalta-se também a importância de se considerar o cenário atual de tecnologias disponíveis para essa população (terapia padrão composta por corticoesteroides e anticoagulantes; baricitinibe). No presente parecer não foram encontrados estudos comparativos (diretos ou indiretos) entre os efeitos de tocilizumabe vs. baricitinibe (terapia aprovada no Brasil e recentemente incorporada pela CONITEC para essa indicação), o que pode prevenir algumas conclusões mais assertivas sobre o perfil comparativo destas tecnologias. O tocilizumabe e baricitinibe são medicamentos imunomoduladores que, apesar de apresentarem pequenas diferenças nos mecanismos de ação (inibidor IL-6 e inibidor JAK quinase, respectivamente), modulam a resposta inflamatória da infecção por SARS-CoV-2. Ambos os medicamentos já estão aprovados pela ANVISA e em uso no Brasil para outras indicações terapêuticas, incluindo doenças autoimunes e

reumatológicas (perfil de segurança e posologia/administração conhecidos. Potenciais diferenças podem advir da via de administração (injetável vs. oral, respectivamente) e custos de tratamento).

VERSÃO PRELIMINAR

10. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2022. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Brandão SCS, Godoi ETAM, Ramos J de OX, de Melo LMMP, Sarinho ESC. Severe COVID-19: Understanding the role of immunity, endothelium, and coagulation in clinical practice. Vol. 19, *Jornal Vascular Brasileiro*. 2020. p. 1–11.
3. National Institutes of Health. Overview of COVID-19 [Internet]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/overview-of-covid-19/>
4. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. 2022. Available from: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
5. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19-Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso.
6. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Baricitinibe para tratamento de pacientes adultos com Covid- 19. 2022.
7. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. Vol. 92, *Journal of Medical Virology*. 2020. p. 2283–5.
8. Ministério da Saúde - Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. 2020. Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatrio_Artrite_Reumatoide_CP_21_2020.pdf
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Tocilizumabe (Actemra) - Bula do medicamento. 2022.
10. European Medicines Agency. Tocilizumab [Internet]. 2021. Available from: www.ema.europa.eu
11. US Food and Drug Administration. Tocilizumab [Internet]. 2021. Available from: www.fda.gov
12. Lilly E, Fuhs JV, Advisor P. Baricitinib EUA Letter of Authorization. 2021;
13. Ngamprasertchai T, Kajeekul R, Sivakorn C, Ruenroegnboon N, Luvira V, Siripoon T, et al. Efficacy and Safety of Immunomodulators in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Infect Dis Ther*. 11(1):231–48.
14. Zhang C, Jin H, Wen YF, Yin G. Efficacy of COVID-19 Treatments: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Public Health*. 2021;9:729559.
15. Mutua V, Henry BM, von Csefalvay C, Cheruiyot I, Vikse J, Lippi G, et al. Tocilizumab in addition to standard of care in the management of COVID-19: a meta-analysis of RCTs. *Acta Biomedica*. 2022;93(1).
16. Selvarajan S, An, aradje A, Shivabasappa S, Sadan M, an D, et al. Efficacy of pharmacological interventions in COVID-19: A network meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2022;
17. Vela D, Vela-Gaxha Z, Rexhepi M, Olloni R, Hyseni V, Nallbani R. Efficacy and safety of tocilizumab versus standard care/placebo in patients with COVID-19; a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2022;88(5):1955–63.
18. Yu SY, Koh DH, Choi M, Ryoo S, Huh K, Yeom JS, et al. Clinical efficacy and safety of interleukin-6 receptor antagonists (tocilizumab and sarilumab) in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Emerging Microbes and Infections*. 2022;11(1):1154–65.
19. Gupta S, Padappayil RP, Bansal A, Daouk S, Brown B. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Investig Med*. Jan;70(1):55–60.
20. Zhang J, Chen C, Yang Y, Yang J. Effectiveness of tocilizumab in the treatment of hospitalized adults COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 4AD Mar;101(9):e28967.
21. NIH. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. National Institute of Health and Care Excellence. 2022;1–78.

22. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health. Tocilizumab and sarilumab: evidence review and appraisal. 2021.
23. Scottish Medicines Consortium. Two more COVID-19 treatments available through UK-wide initiative involving SMC [Internet]. 2021. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/about-us/latest-updates/two-more-covid-19-treatments-available-through-uk-wide-initiative-involving-smc/>
24. NZ's Pharmac to fund tocilizumab for moderate-to-severe cases of COVID-19. *PharmacoEconomics & Outcomes News*. 2021;888(1):37–37.
25. Infectious Disease Society of America. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/#toc-10>
26. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines [Internet]. 2021. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
27. National Institutes of Health. Therapeutic Management of Hospitalized Adults With COVID-19 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/hospitalized-adults--therapeutic-management/>
28. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [Internet]. 2022. Available from: <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/LrpogE>
29. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.3>
30. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico].
31. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. 2020;
32. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
33. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2019 Jan;1–694.
34. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLOS Medicine*. 2021 Mar;18(3):e1003583.
35. Wang Y, Zhu K, Dai R, Li R, Li M, Lv X, et al. Specific Interleukin-1 Inhibitors, Specific Interleukin-6 Inhibitors, and GM-CSF Blockades for COVID-19 (at the Edge of Sepsis): A Systematic Review. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;12.
36. Viswanatha GL, Anjana Male C, Shylaja H. Efficacy and safety of tocilizumab in the management of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Exp Rheumatol*. 40(3):634–46.
37. Tom J, Bao M, Tsai L, Qamra A, Summers D, Carrasco-Triguero M, et al. Prognostic and Predictive Biomarkers in Patients with Coronavirus Disease 2019 Treated with Tocilizumab in a Randomized Controlled Trial*. *Critical Care Medicine*. 2022;50(3):398–409.
38. Tharmarajah E, Buazon A, Patel V, Hannah JR, Adas M, Allen VB, et al. IL-6 inhibition in the treatment of COVID-19: A meta-analysis and meta-regression. *Journal of Infection*. 2021;82(5):178–85.
39. Siordia JA, Bernaba M, Yoshino K, Ulhaque A, Kumar S, Bernaba M, et al. Systematic and Statistical Review of Coronavirus Disease 19 Treatment Trials. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2020;2(8):1120–31.
40. Rubio-Rivas M, Forero CG, Mora-Luján JM, Montero A, Formiga F, Homs NA, et al. Beneficial and harmful outcomes of tocilizumab in severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 41(11):884–906.
41. Rivera K, Cordovez RA, Patricio M, Permejo C. Treatment of Tocilizumab in Addition to Corticosteroid Improves Outcome in Hospitalized Patients with COVID-19: A Meta-analysis. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2021;9.

42. Pozo JS, Galindo MF, Nava E, Jordán J. A systematic review on the efficacy and safety of IL-6 modulatory drugs in the treatment of COVID-19 patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020;24(13):7475–84.
43. Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB. Interleukin-6 (IL-6) inhibitors as therapeutic agents for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health*. 14(8):1001–9.
44. Petrelli F, Cherri S, Ghidini M, Perego G, Ghidini A, Zaniboni A. Tocilizumab as treatment for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *World J Methodol*. 11(3):95–109.
45. Peng TR, Wu TW, Wu AJ. Effect of Subcutaneous Tocilizumab on Mortality in Patients with COVID-19: A Meta-analysis of Retrospective Cohort Studies. *American Journal of Therapeutics*. 2021;28(5):E584–5.
46. Peng J, Fu M, Mei H, Zheng H, Liang G, She X, et al. Efficacy and secondary infection risk of tocilizumab, sarilumab and anakinra in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*. 2022;32(3).
47. Nct. Clinical Efficacy of Heparin and Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Infection: a Randomized Clinical Trial. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04600141>. 2020;
48. Mojtabavi H, Saghazadeh A, Rezaei N. Interleukin-6 and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *European Cytokine Network*. 2020;31(2):44–9.
49. Luo L, Luo T, Du M, Mei H, Hu Y. Efficacy and safety of tocilizumab in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 84(3):418–67.
50. Kumar PN, Hern, ez-Sanchez J, Nagel S, Feng Y, Cai F, et al. Safety and Efficacy of Tocilizumab 4 or 8 mg/kg in Hospitalized Patients with Moderate to Severe Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: a Randomized Clinical Trial. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(1).
51. Kaye AG, Siegel R. The efficacy of IL-6 inhibitor Tocilizumab in reducing severe COVID-19 mortality: a systematic review. *PeerJ*. 2020;8.
52. Declercq J, Van Damme KFA, De Leeuw E, Maes B, Bosteels C, Tavernier SJ, et al. Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factorial, randomised, controlled trial. *Lancet respiratory medicine*. 2021;9(12):1427–1438.
53. Cantini F, Goletti D, Petrone L, Najafi Fard S, Niccoli L, Foti R. Immune Therapy, or Antiviral Therapy, or Both for COVID-19: A Systematic Review. *Drugs*. 2020;80(18):1929–46.
54. Boregowda U, Perisetti A, Nanjappa A, Gajendran M, Kutti Sridharan G, Goyal H. Addition of Tocilizumab to the Standard of Care Reduces Mortality in Severe COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*. 2020;7.
55. Bokharee N, Khan YH, Khokhar A, Mallhi TH, Alotaibi NH, Rasheed M. Pharmacological interventions for COVID-19: a systematic review of observational studies and clinical trials. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 19(10):1219–44.
56. Belletti A, Campochiaro C, Marmiere M, Likhvantsev V, Yavorovskiy A, Dagna L, et al. Efficacy and safety of IL-6 inhibitors in patients with COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis of multicentre, randomized trials. *Ann Intensive Care*. 11(1):152.
57. Antwi-Amoabeng D, Kanji Z, Ford B, Beutler BD, Riddle MS, Siddiqui F. Clinical outcomes in COVID-19 patients treated with tocilizumab: An individual patient data systematic review. *J Med Virol*. 92(11):2516–22.
58. Alzghari SK, Acuña VS. Supportive Treatment with Tocilizumab for COVID-19: A Systematic Review. *Journal of Clinical Virology*. 2020;127.
59. Alunno A, Najm A, Mariette X, Emmel J, Mason L, De Marco G, et al. Immunomodulatory therapies for severe forms of COVID-19: A systematic literature review to inform eular points to consider. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80:175.

60. Alunno A, Najm A, Mariette X, De Marco G, Emmel J, Mason L, et al. Immunomodulatory therapies for the treatment of SARS-CoV-2 infection: An update of the systematic literature review to inform EULAR points to consider. *RMD Open*. 2021;7(3).
61. Abubakar AR, Sani IH, Godman B, Kumar S, Islam S, Jahan I, et al. Systematic review on the therapeutic options for COVID-19: Clinical evidence of drug efficacy and implications. *Infection and Drug Resistance*. 2020;13:4673–95.
62. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)*. 2021;397(10285):1637-1645.
63. Wei Q, Lin H, Wei RG, Chen N, He F, Zou DH, et al. Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 18AD;10(1):71.
64. Wang D, Fu B, Peng Z, Yang D, Han M, Li M, et al. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. *Front Med*. 2021;15(3):486-494.
65. Veiga VC, Prats J, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ*. 2021;372:n84.
66. Tleyjeh IM, Kashour Z, Riaz M, Hassett L, Veiga VC, Kashour T. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis, first update. *Clin Microbiol Infect*. 27(8):1076–82.
67. Tleyjeh IM, Kashour Z, Damlaj M, Riaz M, Tlayjeh H, Altannir M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 27(2):215–27.
68. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fern, es AD, Harvey L, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *New England journal of medicine*. 2020;383(24):2333-2344.
69. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet respiratory medicine*. 2021;9(5):511-521.
70. Snow TAC, Saleem N, Ambler G, Nastouli E, Singer M, Arulkumaran N. Tocilizumab in COVID-19: a meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression of randomized-controlled trials. *Intensive Care Med*. Jun;47(6):641–52.
71. Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, Spiga F, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *Jama*. 10AD;326(6):499–518.
72. Selvaraj V, Khan MS, Bavishi C, Dapaah-Afriyie K, Finn A, Lal A, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with COVID-19: A Meta Analysis of Randomized Controlled Trials. *Lung*. Jun;199(3):239–48.
73. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: a Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):24-31.
74. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(1):20-30.
75. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Malhotra A, Hunter BD, et al. Tocilizumab in patients hospitalised with COVID-19 pneumonia: Efficacy, safety, viral clearance, and antibody response from a randomised controlled trial (COVACTA). *EClinicalMedicine*. 47:101409.
76. Rezaei S, Fatemi B, Karimi Majd Z, Minaei H, Peikanpour M, Anjidani N, et al. Efficacy and safety of Tocilizumab in severe and critical COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 17(5):499–511.

77. Peng J, She X, Mei H, Zheng H, Fu M, Liang G, et al. Association between tocilizumab treatment and clinical outcomes of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 17AD Jan;14(2):557–71.
78. Nugroho CW, Suryantoro SD, Yuliasih Y, Rosyid AN, Asmarawati TP, Andrianto L, et al. Optimal use of tocilizumab for severe and critical COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *F1000Res*. 2021;10:73.
79. Moosazadeh M, Mousavi T. Combination therapy of tocilizumab and steroid for COVID-19 patients: A meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2022;94(4):1350–6.
80. Misra S, Nath M, Hadda V, Vibha D. Efficacy of various treatment modalities for nCOV-2019: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Investigation*. 2020;50(11).
81. Maraolo AE, Crispo A, Piezzo M, Di Gennaro P, Vitale MG, Mallardo D, et al. The use of tocilizumab in patients with covid-19: A systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled studies. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(21).
82. Malgie J, Schoones JW, Pijls BG. Decreased Mortality in Coronavirus Disease 2019 Patients Treated with Tocilizumab: A Rapid Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(11):E742–9.
83. Mahroum N, Watad A, Bridgewood C, Mansour M, Nasr A, Hussein A, et al. Systematic review and meta-analysis of tocilizumab therapy versus standard of care in over 15,000 covid-19 pneumonia patients during the first eight months of the pandemic. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(17).
84. Lin WT, Hung SH, Lai CC, Wang CY, Chen CH. The effect of tocilizumab on COVID-19 patient mortality: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Immunopharmacology*. 2021;96.
85. Lim PC, Wong KL, Rajah R, Chong MF, Chow TS, Subramaniam S, et al. Comparing the efficacy of tocilizumab with corticosteroid therapy in treating COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022;30(1):211–28.
86. Lan SH, Lai CC, Huang HT, Chang SP, Lu LC, Hsueh PR. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;56(3).
87. Kyriakopoulos C, Ntritsos G, Gogali A, Milionis H, Evangelou E, Kostikas K. Tocilizumab administration for the treatment of hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. Nov;26(11):1027–40.
88. Kow CS, Hasan SS. The effect of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 77(8):1089–94.
89. Klopfenstein T, Gendrin V, Gerazime A, Conrozier T, Balblanc JC, Royer PY, et al. Systematic Review and Subgroup Meta-analysis of Randomized Trials to Determine Tocilizumab's Place in COVID-19 Pneumonia. *Infect Dis Ther*. 10(3):1195–213.
90. 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*. 17(12):e1003501.
91. Khan FA, Stewart I, Fabbri L, Moss S, Robinson K, Smyth AR, et al. Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19. *Thorax*. 76(9):907–19.
92. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P. 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;181(1):32-40.
93. Hermine O, Mariette X, Porcher R, Resche-Rigon M, Tharaux PL, Ravaud P. Effect of Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Adult Patients with COVID-19 Pneumonia: two Randomised Controlled Trials of the CORIMUNO-19 Collaborative Group. *Eur Respir J*. 2022;

94. Hermine O, Mariette X, Porcher R, Djossou F, Nguyen Y, Arlet JB, et al. Tocilizumab plus dexamethasone versus dexamethasone in patients with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia: a randomised clinical trial from the CORIMUNO-19 study group. *EClinicalMedicine*. 2022;46.
95. Hariyanto TI, Hardyson W, Kurniawan A. Efficacy and Safety of Tocilizumab for Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drug Res (Stuttg)*. 71(5):265–74.
96. Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, Davidson M, Graña C, Schmucker C, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 18AD Mar;3(3):Cd013881.
97. Conti V, Corbi G, Sellitto C, Sabbatino F, Maci C, Bertini N, et al. Effect of tocilizumab in reducing the mortality rate in covid-19 patients: A systematic review with meta-analysis. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(7).
98. Cheng Q, Zhao G, Chen J, Jia Q, Fang Z. Efficacy and safety of current treatment interventions for patients with severe COVID-19 infection: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Medical Virology*. 2022;94(4):1617–26.
99. Chen CX, Hu F, Wei J, Yuan LT, Wen TM, Gale RP, et al. Systematic review and meta-analysis of tocilizumab in persons with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Leukemia*. Jun;35(6):1661–70.
100. Chen CC, Yang YP, Tsai HL, Tung TH. Effects of Tocilizumab on Adults With COVID-19 Pneumonia: A Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*. 2022;9.
101. Broman N, Feuth T, Vuorinen T, Valtonen M, Hohenthal U, Loyttyniemi E, et al. Early administration of tocilizumab in hospitalized COVID-19 patients with elevated inflammatory markers; COVIDSTORM - A prospective, randomized, single center, open label study. *Clinical microbiology and infection*. 2022;
102. Boppana TK, Mittal S, Madan K, Mohan A, Hadda V, Guleria R. Tocilizumab for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2022;
103. Berardicurti O, Ruscitti P, Ursini F, D’Andrea S, Ciaffi J, Meliconi R, et al. Mortality in tocilizumab-treated patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(6):1247–54.
104. Aziz M, Haghbin H, Abu Sitta E, Nawras Y, Fatima R, Sharma S, et al. Efficacy of tocilizumab in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. Mar;93(3):1620–30.
105. Avni T, Leibovici L, Cohen I, Atamna A, Guz D, Paul M, et al. Tocilizumab in the treatment of COVID-19-a meta-analysis. *Qjm*. 5AD Nov;114(8):577–86.
106. Alunno A, Najm A, Mariette X, De Marco G, Emmel J, Mason L, et al. Immunomodulatory therapies for SARS-CoV-2 infection: A systematic literature review to inform EULAR points to consider. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80(6):803–15.
107. Alkofide H, Almohaizeie A, Almuhaiani S, Alotaibi B, Alkharfy KM. Tocilizumab and Systemic Corticosteroids in the Management of Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;110:320–9.
108. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial RECOVERY Collaborative Group* [Internet]. 2021. Available from: www.recoverytrial.net
109. Broman N, Feuth T, Vuorinen T, Valtonen M, Hohenthal U, Löyttyniemi E, et al. Early administration of tocilizumab in hospitalized COVID-19 patients with elevated inflammatory markers; COVIDSTORM—a prospective, randomized, single-centre, open-label study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022 Jun;28(6):844–51.
110. Declercq J, van Damme KFA, de Leeuw E, Maes B, Bosteels C, Tavernier SJ, et al. Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factorial, randomised, controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021 Dec 1;9(12):1427–38.

111. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Apr 22;384(16):1491–502. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2100433>
112. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized with COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*. 2021 Jan 1;181(1):32–40.
113. Hermine O, Mariette X, Porcher R, Djossou F, Nguyen Y, It Arlet JB, et al. Tocilizumab plus dexamethasone versus dexamethasone in patients with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia: A randomised clinical trial from the CORIMUNO-19 study group Articles. *eClinicalMedicine* [Internet]. 2022;46:101362. Available from: <https://doi.org/10.1016/j>.
114. Hermine O, Mariette X, Porcher R, Resche-Rigon M, Tharaux PL, Ravaud P. Effect of Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Adult Patients with COVID-19 Pneumonia: two Randomised Controlled Trials of the CORIMUNO-19 Collaborative Group. *European Respiratory Journal*. 2022 Feb 3;2102523.
115. Rosas IO, Br€ N, Waters M, Go RC, Malhotra A, Hunter BD, et al. Tocilizumab in patients hospitalised with COVID-19 pneumonia: Efficacy, safety, viral clearance, and antibody response from a randomised controlled trial (COVACTA). *eClinicalMedicine* [Internet]. 2022;47:101409. Available from: <https://doi.org/10.1016/j>.
116. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2021 Apr 22;384(16):1503–16.
117. Rutgers A, Westerweel PE, van der Holt B, Postma S, van Vonderen GA, Piersma DP, et al. Timely administration of tocilizumab improves survival of hospitalized COVID-19 patients [Internet]. Available from: <https://ssrn.com/abstract=3834311>
118. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2021 Jan 7;384(1):20–30.
119. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized with COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*. 2021 Jan 1;181(1):24–31.
120. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021 May 1;9(5):511–21.
121. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 10;383(24):2333–44.
122. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: Randomised controlled trial. *The BMJ*. 2021 Jan 20;372.
123. Wang D, Fu B, Peng Z, Yang D, Han M, Li M, et al. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. *Frontiers of Medicine*. 2021 Jun 1;15(3):486–94.
124. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358.
125. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in a randomized trial. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2019 Jan;205–28.
126. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358.

127. Cardona-Pascual I, Berlana D, Martinez-Valle F, Company-Herrero D, Montoro-Ronsano JB. Effect of tocilizumab versus standard of care in adults hospitalized with moderate-severe COVID-19 pneumonia. *Medicina Clinica*. 2022;158(7):301–7.
128. Mohzari YA, Alamer A, Alattas M, Alrashed AA, Alshehab NA, Alkhaldi TK, et al. Tocilizumab effectiveness in mechanically ventilated COVID-19 patients (T-MVC-19 Study): a multicenter real-world evidence. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2022;
129. VIVARELLI E, MATUCCI A, LUCENTEFORTE E, BORMIOLI S, VIRGILI G, TROTTA M, et al. Effectiveness of Tocilizumab in hospitalized moderate-to-severe COVID-19 patients: a real life study. *Panminerva Medica*. 2022;

VERSÃO PRELIMINAR

APÊNDICE I

Lista dos estudos excluídos após leitura na íntegra e respectivas justificativas de exclusão

Referência	Motivo de exclusão
Abubakar AR, Sani IH, Godman B, Kumar S, Islam S, Jahan I, et al. Systematic review on the therapeutic options for COVID-19: Clinical evidence of drug efficacy and implications. Infect Drug Resist [Internet]. 2020;13:4673–95	Tipo de estudo Sem meta-análise
Alunno A, Najm A, Mariette X, De Marco G, Emmel J, Mason L, et al. Immunomodulatory therapies for the treatment of SARS-CoV-2 infection: An update of the systematic literature review to inform EULAR points to consider. RMD Open [Internet]. 2021;7(3).	Tipo de estudo Sem meta-análise
Alunno A, Najm A, Mariette X, Emmel J, Mason L, De Marco G, et al. Immunomodulatory therapies for severe forms of COVID-19: A systematic literature review to inform eular points to consider. Ann Rheum Dis [Internet]. 2021;80:175.	Tipo de estudo Sem meta-análise
Alzghari SK, Acuña VS. Supportive Treatment with Tocilizumab for COVID-19: A Systematic Review. J Clin Virol [Internet]. 2020;127.	Tipo de estudo Sem meta-análise
Antwi-Amoabeng D, Kanji Z, Ford B, Beutler BD, Riddle MS, Siddiqui F. Clinical outcomes in COVID-19 patients treated with tocilizumab: An individual patient data systematic review. J Med Virol. 92(11):2516–22.	Tipo de estudo Sem meta-análise
Belletti A, Campochiaro C, Marmiere M, Likhvantsev V, Yavorovskiy A, Dagna L, et al. Efficacy and safety of IL-6 inhibitors in patients with COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis of multicentre, randomized trials. Ann Intensive Care. 11(1):152.	Intervenção avalia a classe de medicamentos
Bokharee N, Khan YH, Khokhar A, Mallhi TH, Alotaibi NH, Rasheed M. Pharmacological interventions for COVID-19: a systematic review of observational studies and clinical trials. Expert Rev Anti Infect Ther. 19(10):1219–44.	Tipo de estudo Sem meta-análise
Boregowda U, Perisetti A, Nanjappa A, Gajendran M, Kutti Sridharan G, Goyal H. Addition of Tocilizumab to the Standard of Care Reduces Mortality in Severe COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Med [Internet]. 2020;7.	Intervenção avalia a classe de medicamentos
Cantini F, Goletti D, Petrone L, Najafi Fard S, Niccoli L, Foti R. Immune Therapy, or Antiviral Therapy, or Both for COVID-19: A Systematic Review. Drugs [Internet]. 2020;80(18):1929–46.	Tipo de estudo Sem meta-análise
Kaye AG, Siegel R. The efficacy of IL-6 inhibitor Tocilizumab in reducing severe COVID-19 mortality: a systematic review. PeerJ [Internet]. 2020;8.	Tipo de estudo Sem meta-análise
Kumar PN, Hern ez-Sanchez J, Nagel S, Feng Y, Cai F, et al. Safety and Efficacy of Tocilizumab 4 or 8 mg/kg in Hospitalized Patients with Moderate to Severe Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: a Randomized Clinical Trial. Open forum Infect Dis [Internet]. 2022;9(1).	Comparador não compara com terapia padrão
Luo L, Luo T, Du M, Mei H, Hu Y. Efficacy and safety of tocilizumab in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. J Infect. 84(3):418–67.	Tipo de estudo Comentário
Mojtabavi H, Saghazadeh A, Rezaei N. Interleukin-6 and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Eur Cytokine Netw [Internet]. 2020;31(2):44–9.	Intervenção avalia a classe de medicamentos
Nct. Clinical Efficacy of Heparin and Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Infection: a Randomized Clinical Trial. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04600141 [Internet]. 2020	Falta de dados Não publicados
Peng J, Fu M, Mei H, Zheng H, Liang G, She X, et al. Efficacy and secondary infection risk of tocilizumab, sarilumab and anakinra in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol [Internet]. 2022;32(3).	Intervenção avalia a classe de medicamentos
Peng TR, Wu TW, Wu AJ. Effect of Subcutaneous Tocilizumab on Mortality in Patients with COVID-19: A Meta-analysis of Retrospective Cohort Studies. Am J Ther [Internet]. 2021;28(5):E584–5.	Tipo de estudo Comentário
Petrelli F, Cherri S, Ghidini M, Perego G, Ghidini A, Zaniboni A. Tocilizumab as treatment for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. World J Methodol. 11(3):95–109.	Comparador não compara com terapia padrão
Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB. Interleukin-6 (IL-6) inhibitors as therapeutic agents for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. J Infect Public Heal. 14(8):1001–9.	Intervenção avalia a classe de medicamentos
Pozo JSJD, Galindo MF, Nava E, Jordán J. A systematic review on the efficacy and safety of IL-6 modulatory drugs in the treatment of COVID-19 patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci [Internet]. 2020;24(13):7475–84.	Tipo de estudo Sem meta-análise
Rivera K, Cordovez RA, Patricio M, Permejo C. Treatment of Tocilizumab in Addition to Corticosteroid Improves Outcome in Hospitalized Patients with COVID-19: A Meta-analysis. Intensive Care Med Exp [Internet]. 2021;9.	Comparador não compara com terapia padrão

Rubio-Rivas M, Forero CG, Mora-Luján JM, Montero A, Formiga F, Homs NA, et al. Beneficial and harmful outcomes of tocilizumab in severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. <i>Pharmacotherapy</i> . 41(11):884–906.	Comparador não compara com terapia padrão
Siordia JA, Bernaba M, Yoshino K, Ulhaque A, Kumar S, Bernaba M, et al. Systematic and Statistical Review of Coronavirus Disease 19 Treatment Trials. <i>SN Compr Clin Med [Internet]</i> . 2020;2(8):1120–31.	Comparador não compara com terapia padrão
Tharmarajah E, Buazon A, Patel V, Hannah JR, Adas M, Allen VB, et al. IL-6 inhibition in the treatment of COVID-19: A meta-analysis and meta-regression. <i>J Infect [Internet]</i> . 2021;82(5):178–85.	Intervenção avalia a classe de medicamentos
Tom J, Bao M, Tsai L, Qamra A, Summers D, Carrasco-Triguero M, et al. Prognostic and Predictive Biomarkers in Patients with Coronavirus Disease 2019 Treated with Tocilizumab in a Randomized Controlled Trial*. <i>Crit Care Med [Internet]</i> . 2022;50(3):398–409.	Tipo de estudo análise exploratória
Viswanatha GL, Anjana Male C, Shylaja H. Efficacy and safety of tocilizumab in the management of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. <i>Clin Exp Rheumatol</i> . 40(3):634–46.	Comparador não compara com terapia padrão
Wang Y, Zhu K, Dai R, Li R, Li M, Lv X, et al. Specific Interleukin-1 Inhibitors, Specific Interleukin-6 Inhibitors, and GM-CSF Blockades for COVID-19 (at the Edge of Sepsis): A Systematic Review. <i>Front Pharmacol [Internet]</i> . 2022;12.	Comparador não compara com terapia padrão

Análise de Custo-Efetividade

Tocilizumabe para o tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados

Brasília – DF
Julho de 2022

1. APRESENTAÇÃO

Esta avaliação econômica, demandada pelo Ministro de Estado da Saúde, foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná (NATS/UFPR), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, cujo objetivo é avaliar a relação de custo-efetividade de tocilizumabe para o tratamento de COVID-19 em pacientes adultos hospitalizados, no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-efetividade incremental do uso de tocilizumabe combinado ao cuidado padrão comparada ao cuidado padrão somente, para o tratamento de pacientes adultos hospitalizados com Covid-19. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (3). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos foram sumarizados conforme o *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report* (4) no **quadro 17**.

Quadro 17. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Pacientes adultos hospitalizados com Covid-19
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Tocilizumabe + cuidado padrão
Comparador	Cuidado padrão
Horizonte temporal	1 ano
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade ganhos (QALY) Óbitos evitados
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Safety Assessment – PSA</i>).

4. MÉTODOS

A presente análise econômica foi realizada no Microsoft® Excel® e seguiu as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (3).

4.1. População-alvo

Foram avaliados pacientes adultos (>18 anos) com Covid-19 hospitalizados. Essa população foi considerada como de base para cálculo dos custos dos tratamentos e desfechos.

4.2. Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.3. Comparador

O comparador escolhido para esta análise de custo-efetividade foi o cuidado padrão. Sendo o tratamento recomendado recentemente pela Conitec e disponibilizado pelo SUS. Além disso, conforme apresentado no capítulo de síntese das evidências, considerando as tecnologias disponíveis no SUS, este foi o único comparador direto identificado nos estudos clínicos.

Baricitinibe foi recentemente recomendado pela Conitec como uma opção para tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva (5). No entanto, não foram identificados estudos de comparação direta, bem como meta-análise indiretas comparando tocilizumabe e baricitinibe, de forma não combinada com outras terapias. Um ECR comparando baricitinibe e tocilizumabe foi recém postado (7) em formato *preprint* (critério de exclusão), no entanto os desfechos foram avaliados de forma agregada, não sendo possível utilizar para inclusão no modelo proposto para esta avaliação econômica. Além disso, o ECR incluído no relatório de recomendação do Baricitinibe, apresentou desfechos compostos, não sendo passível de utilização dos dados na forma bruta (8).

4.4. Horizonte temporal

A Covid-19 é uma doença recente, ainda em curso e com ausência de dados de longo prazo, portanto, foi selecionado um horizonte temporal de 12 meses (um ano).

4.5. Desfechos de saúde

Os desfechos avaliados para medir a efetividade das tecnologias foram anos de vida ajustados pela qualidade (*quality-adjusted life-year* - QALY) e óbitos evitados

As utilidades de acordo com os estados de alta pós internação em enfermaria (correspondendo a Covid-19 moderada) e alta pós internação em UTI (correspondendo a Covid-19 grave) foram extraídas relatório de recomendação das vacinas (9,10) e está apresentados na **Tabela 19**.

Tabela 19. Valores de utilidade utilizados no modelo.

Parâmetros	Valor utilizado	Distribuição	Referência
Utilidade para pacientes com alta pós COVID-19 hospitalizados em enfermaria	0,724	Beta	Relatório das vacinas
Utilidade para pacientes com alta pós COVID-19 hospitalizados em UTI	0,693	Beta	Relatório das vacinas

As probabilidades de transição para ambas as alternativas foram estimadas com base nos resultados das meta-análises, bem como nos estudos primários quando necessário, ambos apresentados no capítulo anterior deste documento e estão dispostos na **Tabela 20**, a seguir.

Tabela 20. Parâmetros de efetividade utilizados no modelo.

Parâmetros	Valor utilizado	Distribuição	Referência
Probabilidade de óbito Covid-19 geral - grupo tocilizumabe	0,2444	Beta	Meta-análise*
Probabilidade de óbito Covid-19 geral – grupo cuidado padrão	0,2935	Beta	Meta-análise*
Probabilidade de VM Covid-19 geral – grupo tocilizumabe	0,1745	Beta	Meta-análise*
Probabilidade de VM Covid-19 geral – grupo cuidado padrão	0,2148	Beta	Meta-análise*
Tempo de internação – grupo tocilizumabe (Covid-19 geral)	9 [7-12]	Gama	Broman, 2022
Tempo de internação – grupo cuidado padrão (Covid-19 geral)	12 [9-15]	Gama	Broman, 2022
Tempo de internação UTI – grupo tocilizumabe (Covid-19 geral)	6 [4-12]	Gama	Broman, 2022
Tempo de internação UTI – grupo cuidado padrão (Covid-19 geral)	5 [3,5-24]	Gama	Broman, 2022
Probabilidade de óbito Covid-19 grave - grupo tocilizumabe	0,2911	Beta	Meta-análise
Probabilidade de óbito Covid-19 grave – grupo cuidado padrão	0,3405	Beta	Meta-análise
Probabilidade de VM Covid-19 grave – grupo tocilizumabe	0,1840	Beta	Meta-análise
Probabilidade de VM Covid-19 grave – grupo cuidado padrão	0,2275	Beta	Meta-análise
Tempo mediano de internação – grupo tocilizumabe (Covid-19 grave)	20 [17-27]	Gama	Rosas, 2021
Tempo mediano de internação – grupo cuidado padrão (Covid-19 grave)	28 [20-NR]	Gama	Rosas, 2021
Tempo mediano de internação UTI – grupo tocilizumabe (Covid-19 grave)	9,8 [7-15,7]	Gama	Rosas, 2021
Tempo de internação UTI – grupo cuidado padrão (Covid-19 grave)	15,5 [8,7-25,5]	Gama	Rosas, 2021

VM=ventilação mecânica; UTI=Unidade de Terapia Intensiva.

* conduzida pelos pareceristas do Nats.

4.6. Estimativa de recursos e custos

O modelo considerou apenas custos médicos diretos. A composição do custo do tratamento do paciente hospitalizado com COVID-19, considerou custos relacionados a procedimentos identificados em um estudo de microcusteio brasileiro (11), bem como no registro brasileiro de COVID-19 (12). Além disso, custo relacionados a cuidados hospitalares recuperados no relatório da vacina, foram adicionados a este modelo (9). Adicionalmente, foram considerados custos com tratamento medicamentoso, conforme recomendação das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Farmacológico (13). Os custos estão dispostos de forma detalhada na **Tabela 21**.

Os custos dos medicamentos avaliados foram extraídos do Banco de Preços em Saúde (disponível em <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>) das compras praticadas nos anos de 2021/2022. Ademais, custos de exames, consultas e procedimentos foram extraídos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS (SIGTAP).

Tabela 21. Custos utilizados no modelo

Recurso	Valor utilizado, em R\$	Fonte
Tocilizumabe 20mg/mL IV - ampola de 4mL Uso de 7,5 ampolas considerando dose média de 600mg*	7,5 fracos: 1.235,63 (valor por frasco: 164,75)	SIASG/BPS (compra DLOG – menor preço = Contrato 157/2021) (14)
<u>Anticoagulantes: (85,1%)</u> Heparina não fracionada 5000UI SC 8/8h Enoxaparina 40mg SC 1x/dia	Frasco 5mL – uso de 60%/dia durante toda internação: 22,61 frasco Seringa 0,4mL 100mg/mL durante toda internação: 22,73 seringa	SIASG/BPS
<u>Dexametasona (40,5%)</u> Dexametasona 6mg 1x dia VO por 10 dias Dexametasona 6mg 1x dia IV por 10 dias	0,26 por comprimido 4mg: 1,32 por ampola 2mg/mL c/1mL	SIASG/BPS
<u>Outro corticóide (21,6%)</u> Hidrocortisona 50mg IV 6/6h por 10 dias Metilprednisolona 40mg IV 1x dia por 10 dias Prednisona 40mg VO 1x dia por 10 dias	16,12 frasco de 5mg c/ 100 mL 12,75 frasco-ampola 40mg 0,15 por comprimido 20mg	SIASG/BPS
<u>Pacotes de tratamento (100%)</u> Tratamento de pneumonias ou influenza (gripe) Tratamento de outras doenças do aparelho respiratório	582,42 – permanência média 4 dias** 480,87 – permanência média 4 dias**	SIGTAP/Datasus
<u>Procedimentos</u> Hemodiálise para pacientes renais agudos (18,8%) Traqueostomia (4,6%) Nutrição enteral (para pacientes em VM)	265,41 (3 sessões) + 163,89 (implante do cateter) 227,63 (único) 30,00/dia	SIGTAP/Datasus
<u>Exames de imagem</u> Tomografia computadorizada de tórax (30%) Ecocardiografia transtorácica (30% enfermaria; 70% UTI) Ultrassonografia doppler venoso (30% enfermaria; 70% UTI)	136,41 (único) 67,86 (único) 39,60 (único)	SIGTAP/Datasus
Atendimento Fisioterapêutico em pacientes com transtorno respiratório <u>sem</u> complicações sistêmicas Atendimento Fisioterapêutico em pacientes com transtorno respiratório <u>com</u> complicações sistêmicas	4,67 (diária) 6,35 (diária)	SIGTAP/Datasus
Diária de UTI adulto II Consulta médica em atenção especializada	600,00 10,00	SIGTAP/Datasus
Reabilitação de pacientes pós-COVID-19	21,79 (mensal)	SIGTAP/Datasus

IV=intravenoso; SIASG= Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; BPS=Banco de Preços em Saúde; DLOG=Departamento de Logística do Ministério da Saúde; SC=subcutâneo; VO=via oral; VM=ventilação mecânica.

* Dose recomendada por administração: 8mg/kg. Foi estabelecido uma dose média de 600mg, sendo que 29% pode receber uma segunda dose, conforme identificado no estudo RECOVERY.

**Quantidade máxima permitida: 01.

Os procedimentos 03.03.01.022-3 (Tratamento de infecção pelo coronavírus – COVID-19: R\$1.500,00) e 08.02.01.029-6 (Diária de UTI II adulto – síndrome respiratória aguda grave (SRAG) – COVID-19 – R\$1.600,00), utilizados especificamente para COVID-19 foram excluídos pela Portaria nº 177 de 25/05/2022, portanto foram utilizados os pacotes de tratamento: 03.03.14.015-1 (Tratamento de pneumonias ou influenza (gripe)) para pacientes com necessidade de UTI e 03.03.14.013-5 (Tratamento de outras doenças do aparelho respiratório) para pacientes hospitalizados em enfermaria (41,4% e 58,6%, respectivamente, conforme Registro brasileiro de COVID-19 (12)).

A dose recomendada de tocilizumabe é de 8mg/kg em dose única (8 mg/kg se peso ≤ 40 kg; 800 mg se peso > 90 kg; 600 mg se peso > 65 e ≤ 90 kg; 400 mg se peso > 40 e ≤ 65 kg), com possibilidade de uma segunda dose em 12 a 24 horas se necessário, sendo considerada uma dose média considerada de 600mg.

5.7. Modelo econômico

Um modelo de árvore de decisão foi realizado com o objetivo de avaliar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para tocilizumabe combinado a cuidado padrão comparado ao cuidado padrão somente. O modelo de árvore de decisão simples foi escolhido por ser um tipo de modelo amplamente utilizado, aceito e de fácil compreensão das relações de influências e transições.

Foram considerados dois cenários: o cenário base compreende todos os pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 enquanto um segundo cenário, chamado aqui de cenário alternativo corresponde apenas a pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 grave.

A **figura 10** apresenta o racional do modelo utilizado para a condução da análise de custo-efetividade, com as respectivas transições. Todos os indivíduos são pacientes hospitalizados com COVID-19, recebendo cuidado padrão, podendo ou não receber tocilizumabe. Após a decisão de usar ou não o tocilizumabe, as probabilidades de evoluir para ventilação mecânica, óbito ou alta seguiram os parâmetros apresentados anteriormente na **Tabela 20**.

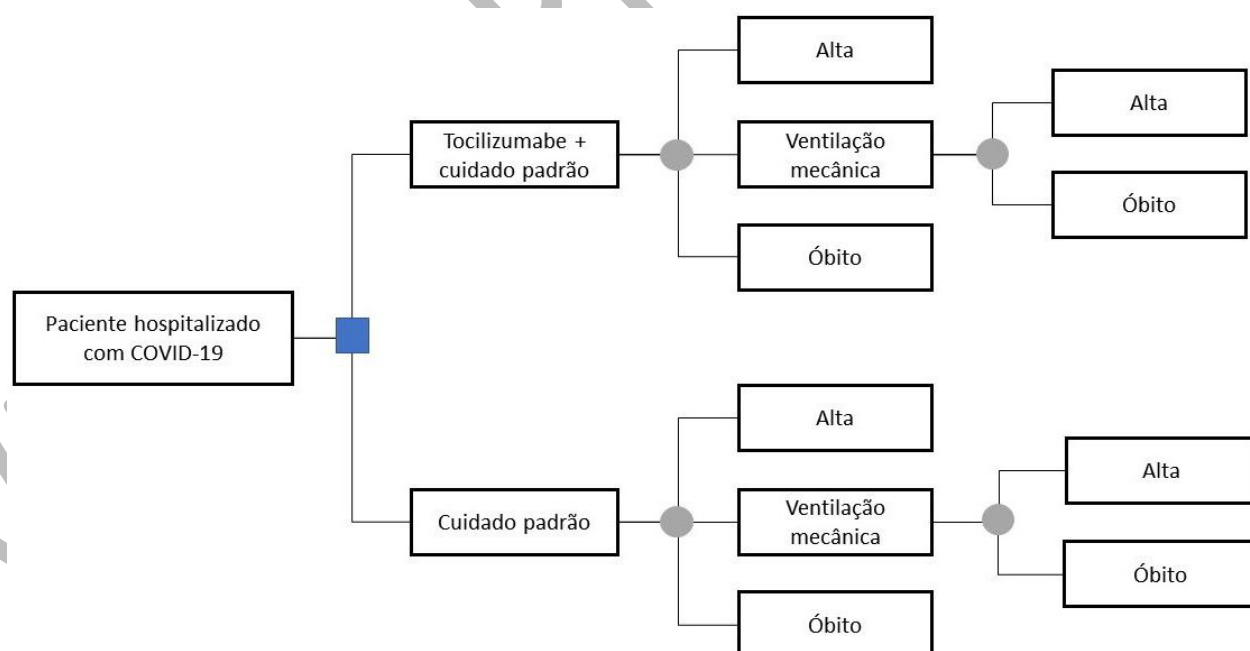


Figura 10. Árvore de decisão
Fonte: elaboração própria.

5.9. Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade probabilística multivariada foi conduzida para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros utilizando simulação de Monte Carlo de segunda ordem. As variáveis do modelo foram associadas com distribuições probabilísticas. Para cada análise, 1.000 simulações foram realizadas.

Além disso, a análise de sensibilidade determinística univariada foi apresentada em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi definida como $\pm 20\%$, exceto para o custo do estado inicial (contendo tocilizumabe), onde a variação correspondeu ao valor do tocilizumabe considerando o preço das compras descentralizadas (Tocilizumabe 200mg/10mL - R\$1.759,78 cada ampola – necessário 3 ampolas para a dose média utilizada).

5.9. Premissas do modelo

- Três transições foram consideradas: alta, óbito, progressão para ventilação mecânica.
- O custo do Tocilizumabe considerado é o custo de compras públicas, realizadas para outras indicações presentes na bula.
- Para a composição do custo dos pacientes hospitalizados, foram considerados os dados clínicos de apresentação dos pacientes avaliados no Registro brasileiro de COVID-19 (12), como uso de ventilação de alto fluxo (5,1%), ventilação mecânica (8,7%) e internação em UTI durante a hospitalização (41,4%).
- Taxas de pacientes que necessitaram do uso de hemodiálise (18,8%) e traqueostomia (4,6%) foram identificadas no estudo de microcusteio brasileiro conduzido por Miethke-Morais et al., 2021 (11).
- Foi considerada uma segunda dose de Tocilizumabe para 29% dos pacientes, conforme reortado no estudo RECOVERY. (15)
- Foram incluídos custos com reabilitação para 50% dos pacientes, por um prazo de sete meses, conforme identificado por Meije et al., 2021 (16).

6. RESULTADOS

Cenário base

O resultado do caso-base demonstrou que tocilizumabe + cuidado padrão em pacientes hospitalizados com COVID-19 apresentou maior benefício clínico e maior custo total de tratamento em relação ao cuidado padrão somente, com um valor de razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$24.468,79 e R\$17.932,02, considerando respectivamente os desfechos ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) e óbitos evitados. Os valores de QALY e óbitos evitados com uso de tocilizumabe + cuidado padrão foram de respectivamente 0,512 e 0,713, conforme apresentado na

Tabela 22.

Tabela 22. Análise de custo-efetividade (caso-base).

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade 1 (QALY)	Efetividade incremental 1 (QALY)	Efetividade 2 (óbitos evitados)	Efetividade incremental 2 (óbitos evitados)	RCEI 1 QALY (R\$)	RCEI 2 Óbito evitado (R\$)
Cuidado padrão	2.972,86		0,461		0,643			
Tocilizumabe + cuidado padrão	4.219,77	1.246,91	0,512	0,051	0,713	0,070	24.468,79	17.932,02

Legenda: QALY, ano de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

O resultado da análise de sensibilidade probabilística após 1.000 simulações pelo Método de Monte Carlo corrobora os resultados iniciais, mostrando que tocilizumabe + cuidado padrão apresenta um maior custo total de tratamento, porém com maior benefício clínico em relação ao comparador para os desfechos QALY e óbitos evitados, como demonstrado nas **Figuras 11 e 12**.

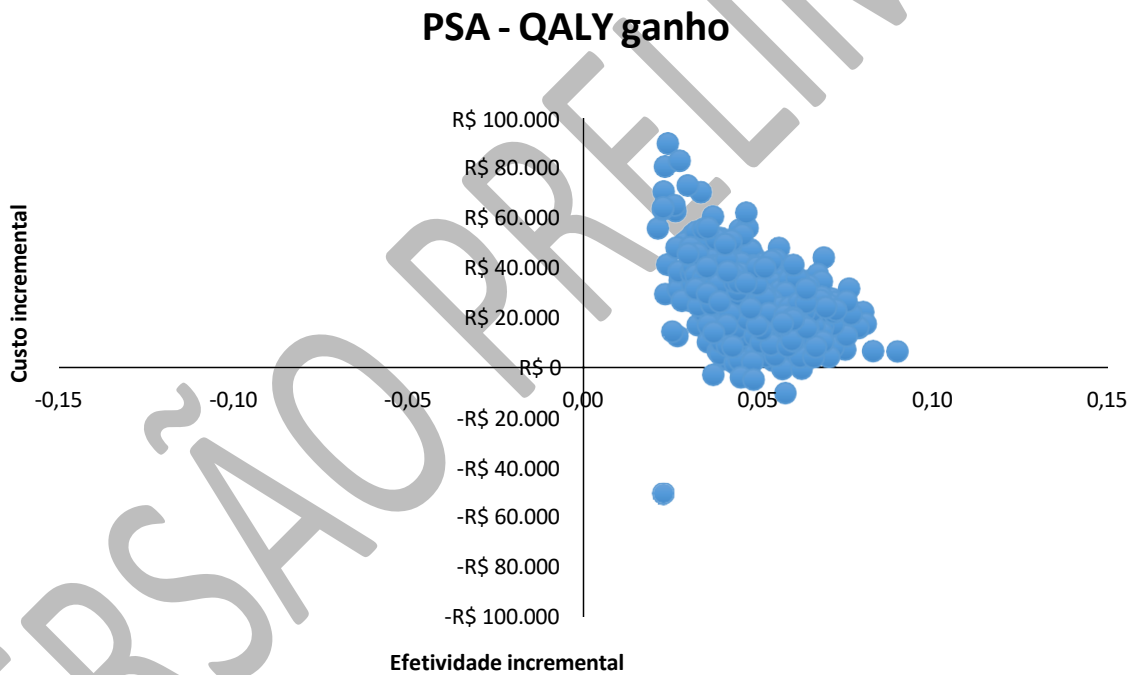


Figura 11. Gráfico de dispersão (desfecho: anos de vida ajustados a qualidade - QALY).
Fonte: elaboração própria.

PSA - óbito evitado

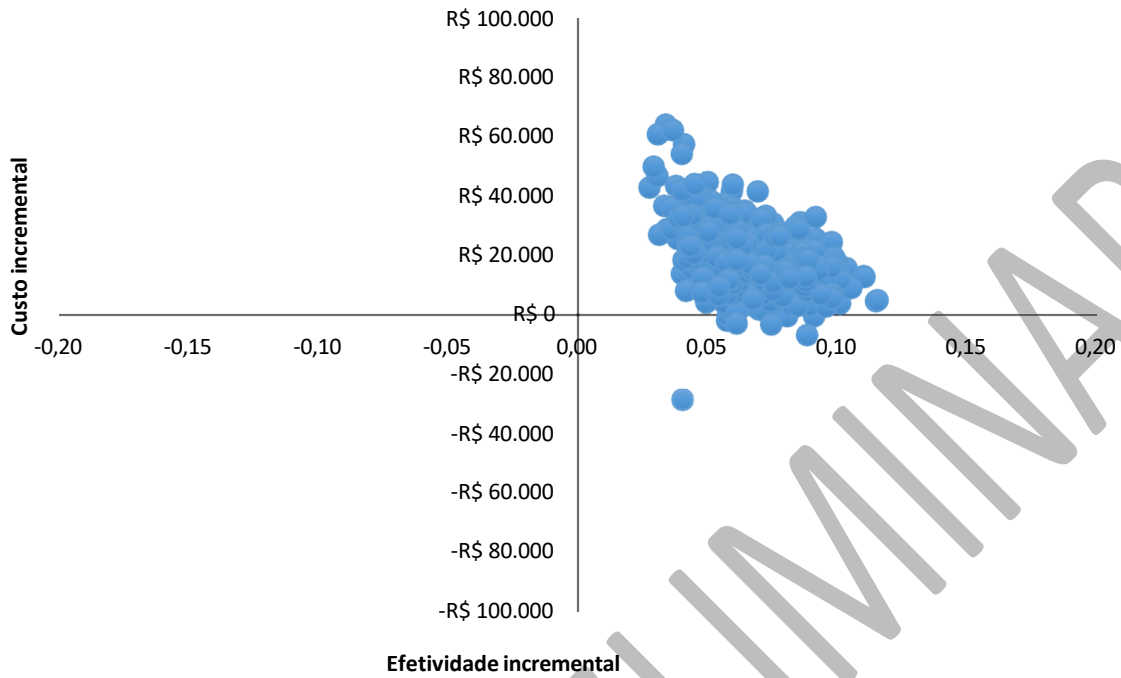


Figura 12. Gráfico de dispersão (desfecho: óbito evitado).
Fonte: elaboração própria.

Além disso, nos gráficos de curva de aceitabilidade, apresentados a seguir, é possível observar que o tocilizumabe alcança uma probabilidade de custo-efetividade superior a 50% considerando um limiar de disposição a pagar de aproximadamente R\$ 25,0 mil e R\$ 20,0 mil por desfecho QALY e óbito evitado, respectivamente (**Figuras 13 e 14**, respectivamente).

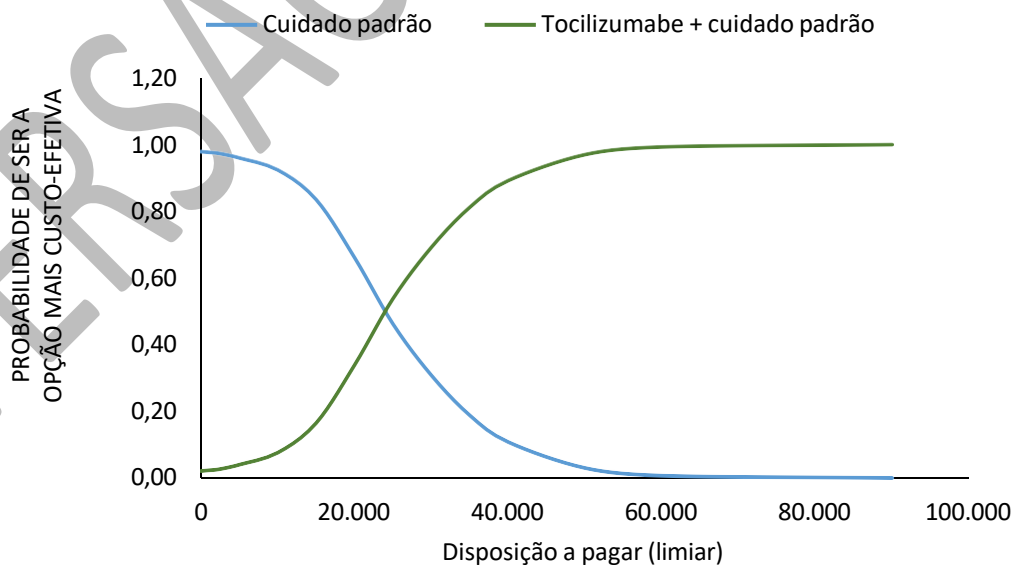


Figura 13. Curva de aceitabilidade (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade - QALY).
Fonte: elaboração própria.

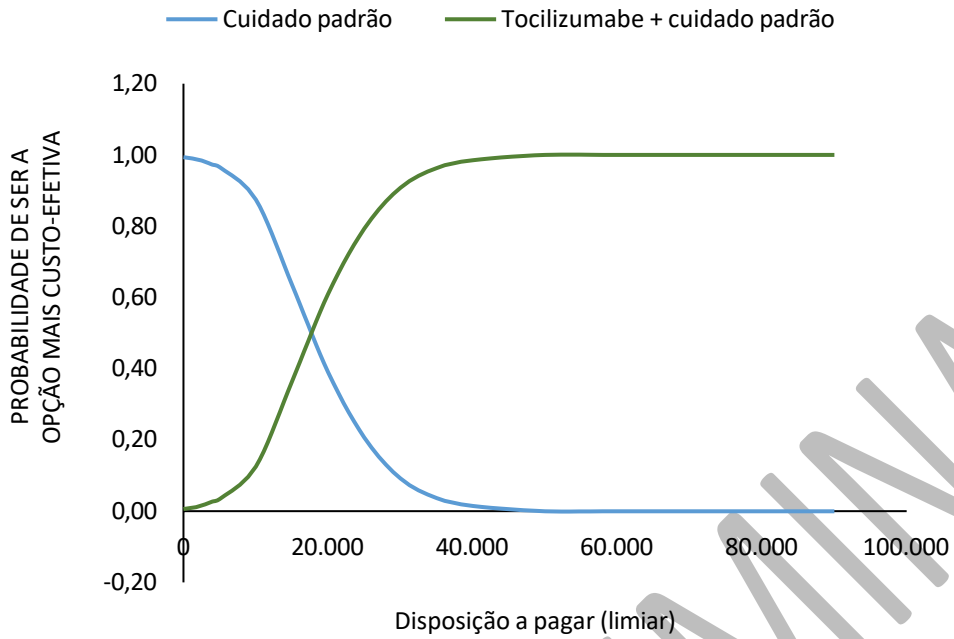


Figura 14. Curva de aceitabilidade (desfecho: óbito evitado).
Fonte: elaboração própria.

A sensibilidade do modelo para o desfecho QALY, foi avaliada por meio da análise univariada determinística, mostrando as alterações dos parâmetros mais críticos ao modelo, sendo que apenas a diminuição da probabilidade de óbito em pacientes utilizando apenas cuidado padrão foi capaz de alterar de forma mais relevante o resultado. Na **Figura 15** está apresentado o diagrama de tornado e os parâmetros mais relevantes para a alteração do RCEI.

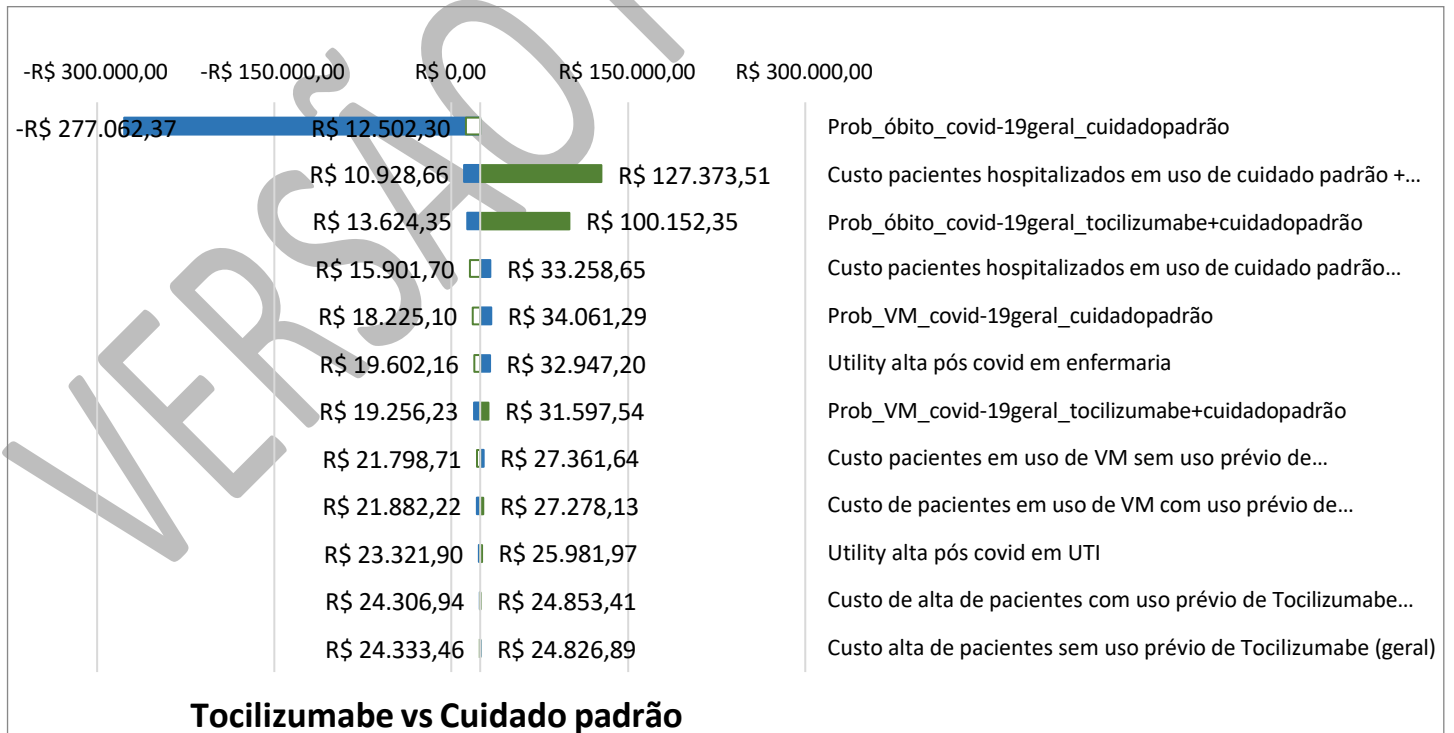


Figura 15. Diagrama de tornado (desfecho: QALY ganho).
Fonte: elaboração própria.

Cenário alternativo

Considerando apenas pacientes hospitalizados com COVID-19 grave a análise de custo-efetividade de tocilizumabe + cuidado padrão continua demonstrando maior benefício clínico e um menor custo total de tratamento em relação ao cuidado padrão somente, com um valor de RCEI dominante, com valores de - R\$1.866,64 e -R\$1.366,88, considerando respectivamente os desfechos ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) e óbitos evitados. Os valores de QALY e óbitos evitados com uso de tocilizumabe + cuidado padrão foram de respectivamente 0,470 e 0,655, conforme apresentado na **Tabela 23**.

Tabela 23. Análise de custo-efetividade (cenário alternativo).

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade 1 (QALY)	Efetividade incremental 1 (QALY)	Efetividade 2 (óbitos evitados)	Efetividade incremental 2 (óbitos evitados)	RCEI 1 QALY (R\$)	RCEI 2 Óbito evitado (R\$)
Cuidado padrão	5.637,65		0,417		0,582			
Tocilizumabe + cuidado padrão	5.537,47	-100,18	0,470	0,054	0,655	0,073	-1.866,64	-1.366,88

Legenda: QALY, ano de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

7. LIMITAÇÕES

É inerente a qualquer modelo econômico a presença de determinadas limitações. Algumas destas são apontadas a seguir e são referentes ao modelo desenvolvido neste documento:

- Os valores de utilidade considerados foram retirados do relatório da vacina que utilizou dados nacionais, combinados a dados de estudos internacionais para elaboração do utility;
- Não foram considerados custos de administração dos medicamentos, visto que o Código SIGTAP 03.01.10.019-5 - ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR VIA ENDOVENOSA apresenta valor total =R\$ 0,00;
- O custo utilizado para tocilizumabe representa compras realizadas para outras condições de saúde e pode ter o valor alterado em contratos específicos para COVID-19;
- O modelo não incluiu dados de eventos adversos, no entanto, os estudos mostraram não haver diferença significativa entre as tecnologias avaliadas, assim não teria grande impacto no modelo;
- Não foram identificados dados suficientes para comparar tocilizumabe a baricitinibe, opção incorporada recentemente pela Conitec.

8. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide [Internet]. 2020. Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_Artrite_Reumatoide_CP_21_2020.pdf
2. Zhang J, Chen C, Yang Y, Yang J. Effectiveness of tocilizumab in the treatment of hospitalized adults COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Med*. 4AD Mar;101(9):e28967.
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasília; 2014.
4. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Repo.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação: Baricitinibe para tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva. 2022.
6. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população. 2021.
7. Karampitsakos T, Papaioannou O, Tsiri P, Katsaras M, Katsimpris A, Kalogeropoulos AP, et al. Tocilizumab versus baricitinib in hospitalized patients with severe COVID-19: an open label, randomized controlled trial. *Medrxiv*. 2022;preprint.
8. Marconi VC, Ramanan A V, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Dec;9(12):1407–18.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação: Vacina da Fiocruz [ChAdOx-1 (Vacina Covid-19 recombinante)] e da Pfizer/Wyeth [BNT162b2 (Vacina Covid-19)] para prevenção da Covid-19. Vol. 634. 2021.
10. Fernandes RRA, Santos M da S, Magliano CA da S, Tura BR, Macedo LSDN, Padila MP, et al. Cost Utility of Vaccination Against COVID-19 in Brazil. *Value Heal Reg Issues*. 2022 Sep;31:18–24.
11. Miethke-Morais A, Cassenote A, Piva H, Tokunaga E, Cobello V, Rodrigues Gonçalves FA, et al. COVID-19-related hospital cost-outcome analysis: The impact of clinical and demographic factors. *Brazilian J Infect Dis*. 2021 Jul;25(4):101609.
12. Marcolino MS, Ziegelmann PK, Souza-Silva MVR, Nascimento IJB, Oliveira LM, Monteiro LS, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 registry. *Int J Infect Dis*. 2021 Jun;107:300–10.
13. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Farmacológico. Conitec. 2021;
14. Contrato nº 157/2021 - Processo nº 25000.142242.2020.52. 2021;
15. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (london, england)* [Internet]. 2021;397(10285):1637-1645. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02285764/full>
16. Meije Y, Duarte-Borges A, Sanz X, Clemente M, Ribera A, Ortega L, et al. Long-term outcomes of patients following hospitalization for coronavirus disease 2019: a prospective observational study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(8):1151–7.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Brasília : Ministério da Saúde, 2012.



Análise de Impacto Orçamentário

Tocilizumabe para o tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados

Brasília – DF
Julho de 2022

1. APRESENTAÇÃO

Esta análise de impacto orçamentário, demandada pelo Ministro de Estado da Saúde, foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná (NATS/UFPR), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, cujo objetivo é avaliar a relação de custo-efetividade de tocilizumabe para o tratamento de COVID-19 em pacientes adultos hospitalizados, no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

VERSÃO PRELIMINAR



3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação para estimar o impacto orçamentário com a simulação da incorporação de tocilizumabe, comparado ao cuidado padrão somente ou baricitinibe, para o tratamento pacientes adultos hospitalizados com COVID-19, no SUS.

5. MÉTODOS

5.1. Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

5.2. Horizonte temporal

O tempo horizonte estabelecido foi de cinco anos, de acordo com a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (17).

5.3. Cenário e comparadores

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário referente à incorporação do tocilizumabe, em associação com cuidado padrão (cenário proposto), para o tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, no SUS. No cenário atual foi considerada: cuidado padrão e baricitinibe. A diferença entre os custos do cenário proposto e o cenário atual representaram o impacto orçamentário incremental.

5.4. Custos de tratamento

Foram considerados apenas os custos médicos diretos, apresentados no tópico 5.6 do Material suplementar 2 – Análise de custo-efetividade.

Adicionalmente, para Baricitinibe, foi considerado custo de RCEI por QALY identificado no cenário base do Relatório de Recomendação do baricitinibe (R\$ 1.909,00) (5).

5.5. População

Para o cálculo da população elegível, considerou-se a população brasileira adulta de 2022 e as estimativas para os anos seguintes, segundo IBGE (6). Em seguida, foram realizadas estimativas, através dos números de casos de Síndrome Respiratória aguda grave (SRAG) e COVID-19, através de boletim epidemiológico semanal da COVID-19 do Ministério da Saúde. Para estimativa da porcentagem de casos de COVID-19 para os próximos 5 anos, foram considerados dois cenários. O cenário base, estimando uma estabilização a partir da semana 17 de 2022, mostra uma taxa de 0,104% casos/anos. Um

segundo cenário considerou o surgimento de uma nova variante, com baixa resposta vacinal, sendo estimado um novo aumento de 20% no primeiro ano, 10% no segundo ano e voltando a estabilizar no ao três.

Para o cálculo de pacientes com COVID-19 grave, foi considerado a porcentagem de pacientes hospitalizados que são admitidos em UTI (41,4%), desconsiderando a taxa de pacientes que são admitidos já em ventilação mecânica (COVID-19 crítico – 8,7%) (12). Os dados de forma desagregada estão apresentados na **Tabela 24**.

Tabela 24. Parâmetros e população utilizados no modelo de impacto orçamentário.

Estimativa epidemiológica da população	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População adulta do Brasil (IBGE)	162.213.202	163.263.347	164.271.820	165.237.398	166.158.926
Incidência de SRAG	360.571	362.906	365.147	367.294	369.342
Incidência de COVID-19	168.387	169.477	170.524	171.526	172.483
População elegível cenário base	168.387	169.477	170.524	171.526	172.483
Incidência de COVID-19*	202.064	186.425	170.524	171.526	172.483
População elegível cenário alternativo 1	202.064	186.425	170.524	171.526	172.483
Taxa de COVID-19 grave	55.062	55.419	55.761	56.089	56.402
População elegível cenário alternativo 2	55.062	55.419	55.761	56.089	56.402
Taxa de COVID-19 grave*	66.075	60.961	55.761	56.089	56.402
População elegível cenário alternativo 3	66.075	60.961	55.761	56.089	56.402

Legenda: SRAG, síndrome respiratória aguda grave.

*Considerando o surgimento de uma nova variante com baixa resposta vacinal.

5.6. Market share

O cenário atual está representado na **Tabela 25**. O *market share* utilizado para o cenário proposto no caso base foi retirado da sugestão da análise crítica do Relatório de Recomendação do Baricitinibe, iniciando em 30%, com aumento de 20% ao an e estabilizando a partir do terceiro ano em 70%, conforme **Tabela 26**.

Tabela 25. Cenário atual do *market share* para caso-base e cenário alternativo 1.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cuidado padrão	100%	100%	100%	100%	100%
Tocilizumabe + cuidado padrão	0%	0%	0%	0%	0%

Tabela 26. Cenário proposto de *market share* para o caso-base e cenário alternativo 1.

Cenário proposto – caso base	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cuidado padrão	70%	50%	30%	30%	30%
Tocilizumabe + cuidado padrão	30%	50%	70%	70%	70%

Para o cenário alternativo, considerando apenas pacientes hospitalizados com COVID-19 grave, um *market share* considerando um cenário atual com o baricitinibe já incorporado e para o cenário proposto uma divisão entre baricitinibe e tocilizumabe. Sendo utilizado para o cenário proposto no caso base, a difusão sugerida na análise crítica do Relatório de Recomendação do Baricitinibe, iniciando em 30%, com aumento de 20% ao ano e estabilizando a partir do terceiro ano em 70%, conforme **Tabela 27 e 28**.

Tabela 27. Cenário atual do *market share* para cenário alternativo 2 e 3.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cuidado padrão	70%	50%	30%	30%	30%
Baricitinibe + cuidado padrão	30%	50%	70%	70%	70%
Tocilizumabe + cuidado padrão	0%	0%	0%	0%	0%

Tabela 28. Cenário proposto de *market share* para o cenário alternativo 2 e 3.

Cenário proposto – caso base	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cuidado padrão	70%	50%	30%	30%	30%
Baricitinibe + cuidado padrão	15%	25%	35%	35%	35%
Tocilizumabe + cuidado padrão	15%	25%	35%	35%	35%

5.7. Análise de sensibilidade

Para o impacto orçamentário foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística (PSA) avaliando o impacto da incerteza dos parâmetros utilizando simulação de Monte Carlo de segunda ordem. Todos os parâmetros do modelo foram associados com distribuições probabilísticas, sendo que para cada análise, 1.000 simulações foram realizadas.

5.8. Pressupostos

- A análise de impacto orçamentário utilizou o modelo de custo-efetividade como base. Dessa forma, foram consideradas as mesmas transições da árvore de decisão.
- Para o caso-base, foi considerado um crescimento de *market share* para o tocilizumabe no cenário proposto entre o ano 1 e o ano 3 de 30% para 70%, estabilizando para os anos seguintes.
- Um cenário alterativo considerou o surgimento de uma nova variante, com baixa resposta vacinal, simulando um aumento de 20% dos casos no ano 1 e 10% no ano 2, estabilizando novamente no ano 3 em diante.
- Foram considerados dois cenários apenas com pacientes hospitalizados com COVID-19 grave. Um deles considerando a estabilização da pandemia e o outro considerando o surgimento de uma nova variante.

- Para o cálculo de pacientes com COVID-19 grave, foi considerado a porcentagem de pacientes hospitalizados que são admitidos em UTI (41,4%), desconsiderando a taxa de pacientes que são admitidos já em ventilação mecânica (COVID-19 crítico – 8,7%) (12).
- Para Baricitinibe, foi considerado custo de RCEI por QALY identificado no cenário base do Relatório de Recomendação do baricitinibe (R\$ 1.909,00) (5), sendo o custo do tratamento para o braço de Baricitinibe + cuidado padrão, o de R\$ 43.735,00.

6. RESULTADOS

Utilizando os dados do caso-base, observa-se que a incorporação de tocilizumabe no SUS tem como resultado um incremento orçamentário, ou seja, um impacto econômico positivo. O impacto orçamentário inicia em R\$ 63 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 150,5 milhões no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 617,8 milhões em cinco anos, conforme **Tabela 29**.

Tabela 29. Resultado do Impacto orçamentário (caso-base).

	Custos (R\$)					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total (5 anos)
Cenário atual	R\$ 500.590.206,52	R\$ 503.830.954,94	R\$ 506.943.105,04	R\$ 509.922.879,56	R\$ 512.766.716,48	R\$ 2.534.053.862,55
Cenário proposto	R\$ 563.579.138,64	R\$ 609.492.143,83	R\$ 655.782.502,29	R\$ 659.637.143,91	R\$ 663.315.936,40	R\$ 3.151.806.865,06
Impacto orçamentário	R\$ 62.988.932,12	R\$ 105.661.188,88	R\$ 148.839.397,24	R\$ 149.714.264,34	R\$ 150.549.219,92	R\$ 617.753.002,51

A análise de sensibilidade probabilística corrobora os resultados do caso base. O impacto orçamentário variou entre R\$ 18,8 milhões e R\$ 109,5 milhões no primeiro ano, chegando a variar entre R\$ 44,8 milhões e R\$ 261,6 milhões no quinto ano de análise. Os resultados dessa análise estão apresentados a seguir, na **Tabela 30**.

Tabela 30. Resultados da análise de sensibilidade probabilística (caso-base).

	Custos (R\$)				
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário Atual	R\$496.972.621,96	R\$500.189.950,66	R\$503.279.610,38	R\$506.237.851,14	R\$509.061.136,68
Cenário proposto	R\$561.066.827,43	R\$607.705.187,44	R\$654.730.708,04	R\$658.579.167,29	R\$662.252.059,46
Impacto incremental	R\$64.094.205,48	R\$107.515.236,78	R\$151.451.097,67	R\$152.341.316,15	R\$153.190.922,78
Intervalo de confiança inferior	R\$18.736.227,07	R\$31.429.204,49	R\$44.272.678,56	R\$44.532.910,13	R\$44.781.269,91
Intervalo de confiança superior	R\$109.452.183,88	R\$183.601.269,08	R\$258.629.516,77	R\$260.149.722,17	R\$261.600.575,65

Cenário alternativo 1: pacientes hospitalizados com COVID-19 – considerando o surgimento de nova variante

Considerando o cenário alternativo 1, baseado na premissa do aparecimento de uma nova variante do coronavírus, com baixa resposta vacinal, observa-se que a incorporação de tocilizumabe no SUS, tem como resultado um incremento que inicia em R\$ 75,6 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 150,5 milhões no quinto ano de análise, totalizando R\$ 640,9 milhões em cinco anos no caso alternativo 1 (**Tabela 31**).

Tabela 31. Resultado do Impacto orçamentário (cenário alternativo 1).

	Custos (R\$)					Total (5 anos)
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	
Cenário Atual	R\$ 600.708.247,82	R\$ 554.214.050,43	R\$ 506.943.105,04	R\$ 509.922.879,56	R\$ 512.766.716,48	R\$ 2.684.554.999,35
Cenário proposto	R\$ 676.294.966,36	R\$ 670.441.358,21	R\$ 655.782.502,29	R\$ 659.637.143,91	R\$ 663.315.936,40	R\$ 3.325.471.907,17
Impacto incremental	R\$ 75.586.718,54	R\$ 116.227.307,77	R\$ 148.839.397,24	R\$ 149.714.264,34	R\$ 150.549.219,92	R\$ 640.916.907,82

Cenário alternativo 2: pacientes hospitalizados com COVID-19 grave – considerando estabilização da pandemia

Considerando o cenário alternativo 2, considerando somente pacientes com COVID-19 grave hospitalizados, num cenário de estabilização do número de casos de infecção e incluindo Baricitinibe na análise, observa-se que a incorporação de tocilizumabe no SUS, tem como resultado uma economia ao sistema que inicia em -R\$ 315,5 milhões no primeiro ano, chegando a -R\$ 754 milhões no quinto ano de análise, totalizando uma economia de -R\$ 3,1 bilhões em cinco anos no cenário alternativo 2, conforme apresentado na **Tabela 32**.

Tabela 32. Resultado do Impacto orçamentário (cenário alternativo 2).

	Custos (R\$)					Total (5 anos)
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	
Cenário Atual	R\$ 939.743.750,53	R\$ 1.368.090.575,34	R\$ 1.801.412.601,05	R\$ 1.812.001.172,66	R\$ 1.822.106.692,61	R\$ 7.743.354.792,18
Cenário proposto	R\$ 624.256.072,43	R\$ 838.873.742,70	R\$ 1.055.932.494,19	R\$ 1.062.139.188,21	R\$ 1.068.062.732,25	R\$ 4.649.264.229,78
Impacto incremental	-R\$ 315.487.678,10	-R\$ 529.216.832,64	-R\$ 745.480.106,87	-R\$ 749.861.984,45	-R\$ 754.043.960,35	-R\$ 3.094.090.562,41

Cenário alternativo 3: pacientes hospitalizados com COVID-19 grave – considerando o surgimento de nova variante

Por fim, considerando o cenário alternativo 3, baseado na premissa do aparecimento de uma nova variante do coronavírus e incluindo apenas pacientes hospitalizados com COVID-19 grave, observa-se que a incorporação de tocilizumabe no SUS, mantém o resultado com economia ao sistema, de -R\$ 378,6 milhões no primeiro ano, chegando a -R\$ 754 milhões no quinto ano de análise, totalizando -R\$ 3,2 bilhões em cinco anos (**Tabela 33**).

Tabela 33. Resultado do Impacto orçamentário (cenário alternativo 3).

Custos (R\$)

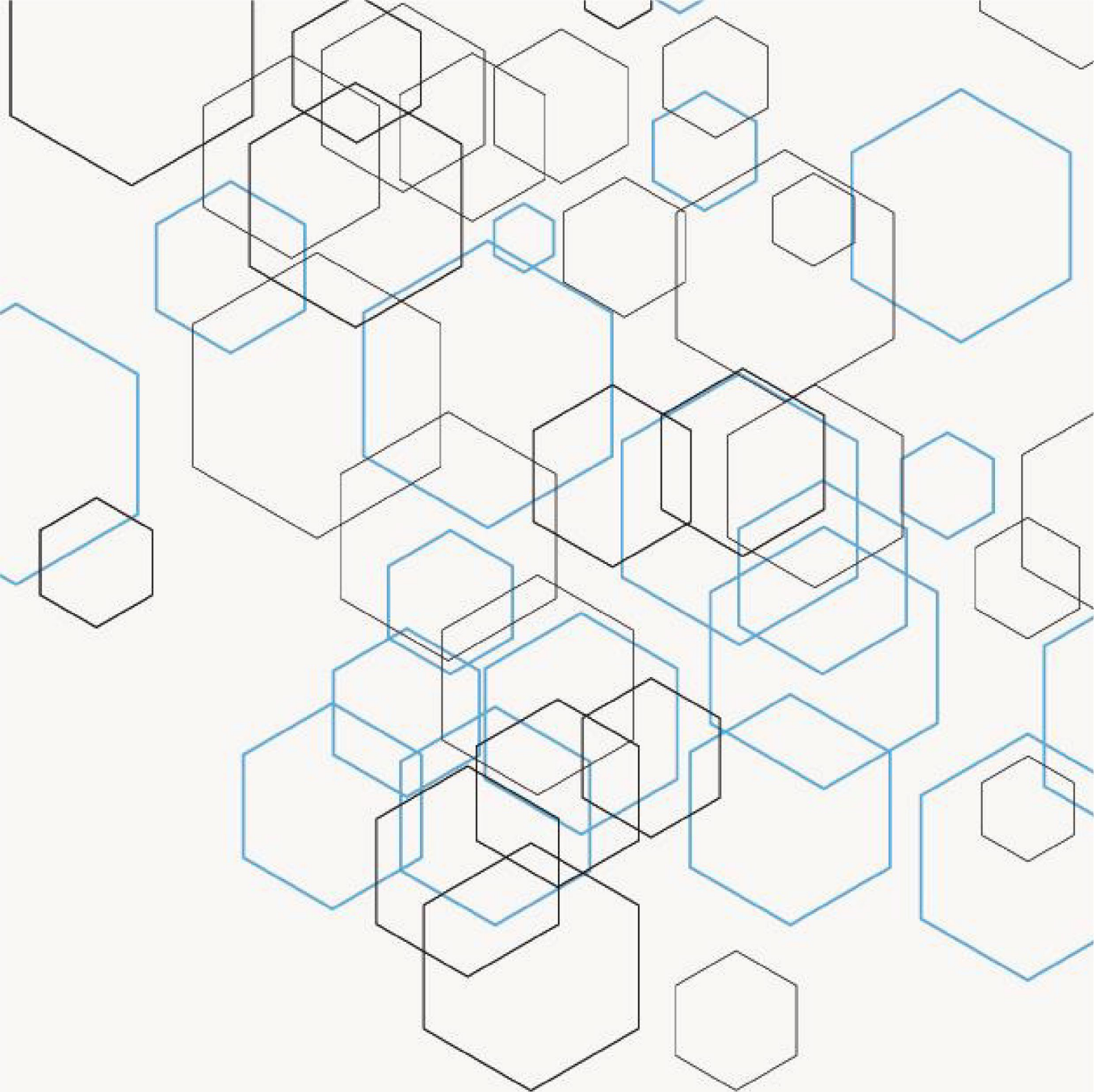
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total (5 anos)
Cenário Atual	R\$ 1.127.692.500,64	R\$ 1.504.899.632,87	R\$ 1.801.412.601,05	R\$ 1.812.001.172,66	R\$ 1.822.106.692,61	R\$ 8.068.112.599,82
Cenário proposto	R\$ 749.107.286,92	R\$ 922.761.116,97	R\$ 1.055.932.494,19	R\$ 1.062.139.188,21	R\$ 1.068.062.732,25	R\$ 4.858.002.818,53
Impacto incremental	-R\$ 378.585.213,72	-R\$ 582.138.515,90	-R\$ 745.480.106,87	-R\$ 749.861.984,45	-R\$ 754.043.960,35	-R\$ 3.210.109.781,29

7. LIMITAÇÕES

- As limitações apontadas na análise de custo-efetividade também estiveram presentes na análise de impacto orçamentário: 1) Os valores de utilidade considerados foram retirados do relatório da vacina que utilizou dados nacionais, combinados a dados de estudos internacionais para elaboração do utility; 2) Não foram considerados custos de administração dos medicamentos, visto que o Código SIGTAP 03.01.10.019-5 - ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR VIA ENDOVENOSA apresenta valor total =R\$ 0,00; 3) O custo utilizado para tocilizumabe representa compras realizadas para outras condições de saúde e pode ter o valor alterado em contratos específicos para COVID-19;
- Não foram identificados dados suficientes para comparar tocilizumabe a baricitinibe, opção incorporada recentemente pela Conitec, mas foi utilizado o custo de tratamento do braço 'baricitinibe + cuidado padrão' no cenário base do Relatório de Recomendação do Baricitinibe. No entanto, é importante salientar que esses dados podem não ser comparáveis, visto que os desfechos avaliados, o modelo utilizado e os dados provenientes dos estudos primários possuem significativas diferenças.
- Embora seja preconizado que as análises de impacto orçamentário tenham horizonte temporal de 5 anos, no contexto da COVID-19 é importante considerar que até mesmo o segundo ano da análise pode apresentar importante incerteza.
- Apesar de serem propostos três cenários alternativos, ainda existem incertezas e possíveis divergências com os dados de vida real, caso o tocilizumabe seja incorporado ao SUS, divergências essas já identificadas desde os estudos primários.

8. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide [Internet]. 2020. Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_Artrite_Reumatoide_CP_21_2020.pdf
2. Zhang J, Chen C, Yang Y, Yang J. Effectiveness of tocilizumab in the treatment of hospitalized adults COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Med*. 4AD Mar;101(9):e28967.
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasília; 2014.
4. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Repo.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação: Baricitinibe para tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva. 2022.
6. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população. 2021.
7. Karampitsakos T, Papaioannou O, Tsiri P, Katsaras M, Katsimpris A, Kalogeropoulos AP, et al. Tocilizumab versus baricitinib in hospitalized patients with severe COVID-19: an open label, randomized controlled trial. *Medrxiv*. 2022;preprint.
8. Marconi VC, Ramanan A V, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Dec;9(12):1407–18.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação: Vacina da Fiocruz [ChAdOx-1 (Vacina Covid-19 recombinante)] e da Pfizer/Wyeth [BNT162b2 (Vacina Covid-19)] para prevenção da Covid-19. Vol. 634. 2021.
10. Fernandes RRA, Santos M da S, Magliano CA da S, Tura BR, Macedo LSDN, Padila MP, et al. Cost Utility of Vaccination Against COVID-19 in Brazil. *Value Heal Reg Issues*. 2022 Sep;31:18–24.
11. Miethke-Morais A, Cassenote A, Piva H, Tokunaga E, Cobello V, Rodrigues Gonçalves FA, et al. COVID-19-related hospital cost-outcome analysis: The impact of clinical and demographic factors. *Brazilian J Infect Dis*. 2021 Jul;25(4):101609.
12. Marcolino MS, Ziegelmann PK, Souza-Silva MVR, Nascimento IJB, Oliveira LM, Monteiro LS, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 registry. *Int J Infect Dis*. 2021 Jun;107:300–10.
13. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Farmacológico. Conitec. 2021;
14. Contrato nº 157/2021 - Processo nº 25000.142242.2020.52. 2021;
15. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (london, england)* [Internet]. 2021;397(10285):1637-1645. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02285764/full>
16. Meije Y, Duarte-Borges A, Sanz X, Clemente M, Ribera A, Ortega L, et al. Long-term outcomes of patients following hospitalization for coronavirus disease 2019: a prospective observational study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(8):1151–7.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Brasília : Ministério da Saúde, 2012.



VER