

Sarilumab nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19

CTS, 23 settembre 2021

<p>Si forniscono di seguito elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire un rapporto fra i benefici e i rischi del medicinale sul singolo paziente</p>	
<p>Per quali pazienti è raccomandabile?</p>	<p>Alla luce delle attuali conoscenze si ritiene che sarilumab possa essere utilizzato in alternativa a tocilizumab quando quest'ultimo non fosse disponibile, per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica.</p> <p>In particolare, si considerano candidabili al trattamento con sarilumab i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pazienti recentemente ospedalizzati ricoverati in terapia intensiva da meno di 24/48 ore che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi; oppure pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP\geq75 mg/L). • Soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di desametasone, o altri cortisonici. Per rapida progressione clinica si intende fabbisogno di ossigeno in rapido aumento, pur senza necessità di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi (CRP\geq75 mg/L). <p>Non è consentita la co-somministrazione con altri inibitori delle interleuchine o con JAK-inibitori.</p>
<p>A quali dosaggi è preferibilmente prescrivibile e in quali forme?</p>	<p>Dosaggio consigliato</p> <p>Il dosaggio raccomandato di sarilumab per il trattamento del COVID nei pazienti adulti è di pari a 400 mg da somministrare mediante infusione endovenosa della durata di almeno 60 minuti.</p> <p><i>Sarilumab è disponibile come siringa preriempita. Per una dose da 400 mg due siringhe preriempite da 200 mg devono essere iniettate in una sacca per infusione da 100 ml di cloruro di sodio 0,9% (capovolgere la sacca almeno 10 volte per garantire un'accurata miscelazione).</i></p>
<p>Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza</p>	<p>Sarilumab (Kevzara®) è un farmaco ospedaliero con prescrizione limitativa. Per l'indicazione ammessa alla rimborsabilità in L648/96 la prescrizione è limitata ai clinici operanti nei centri indicati dalla Regione per la gestione del COVID-19.</p>

<p>Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?</p>	<p>Avvertenze (da scheda tecnica):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infezioni attive in atto (diverse da COVID-19) che potrebbero peggiorare con l'utilizzo di sarilumab • Tubercolosi latente o attiva • Neutropenia (neutrofili $< 2 \times 10^9/L$) e piastrinopenia (piastrine $< 150 \times 10^3/\mu L$) • Storia di ulcerazione intestinale o diverticolite • Epatopatia attiva e compromissione epatica <p>Per altre informazioni sulla sicurezza si veda la scheda tecnica del prodotto https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kevezara-epar-product-information_it.pdf</p>
<p>Può essere prescritto insieme ad altri farmaci?</p>	<p>Principali Interazioni (da scheda tecnica):</p> <p>Il blocco della segnalazione dell'IL-6 da parte di antagonisti del recettore α dell'interleuchina 6 (IL6Rα) quale sarilumab può invertire l'effetto inibitorio dell'IL-6 e ripristinare l'attività del CYP, portando a concentrazioni alterate dei medicinali. La modulazione dell'effetto dell'IL-6 sugli enzimi CYP da parte di sarilumab può essere clinicamente rilevante per i substrati del CYP con uno stretto indice terapeutico, nei quali la dose viene regolata individualmente. Al momento dell'avvio o dell'interruzione della terapia con Kevzara in pazienti trattati con prodotti medicinali che siano substrato del CYP, è necessario effettuare un monitoraggio terapeutico dell'effetto (ad es. warfarin) o della concentrazione del farmaco (ad es. teofillina) e la dose individuale del prodotto medicinale deve essere regolata secondo necessità.</p> <p>Va esercitata cautela nei pazienti che iniziano il trattamento con Kevzara mentre è in corso la terapia con substrati del CYP3A4 (ad es. contraccettivi orali o statine), dato che Kevzara può invertire l'effetto inibitorio dell'IL-6 e ripristinare l'attività del CYP3A4, portando a una riduzione dell'esposizione al farmaco e dell'attività del farmaco substrato del CYP3A4</p> <p>(Per altre informazioni sulle interazioni farmacologiche si veda la scheda tecnica e si consulti il sito: https://www.covid19-druginteractions.org/.)</p>

Inquadramento

Sarilumab (Kevzara[®]) è un anticorpo monoclonale umano (sottotipo IgG1) che si lega specificamente ai recettori dell'IL-6 (IL-6R α) sia solubili che legati alla membrana e inibisce i segnali da essi mediati.

Sarilumab è autorizzato da EMA per la seguente indicazione: *“Kevzara in combinazione con metotrexato (MTX) è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono risultati intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs). Kevzara può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando il trattamento con MTX non è appropriato.”*

Razionale

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

IL-6 rappresenta il target di una potenziale strategia terapeutica nel trattamento dei casi gravi e critici di pazienti affetti da COVID-19. L'infezione da SARS-CoV-2 induce, infatti, una risposta immunitaria dell'ospite

eccessiva e aberrante, associata a una sindrome da distress respiratorio acuto e, nella maggior parte dei pazienti critici, a una "tempesta di citochine" (aumento dei livelli plasmatici e tissutali di varie citochine che producono danno a lungo termine e fibrosi del tessuto polmonare). Numerosi studi hanno evidenziato una correlazione tra i livelli di IL-6 e una più veloce progressione della malattia da SARS-CoV-2 (Mojtabavi H et al. 2020). È stato ipotizzato che terapie che hanno come bersaglio le citochine coinvolte in questa aberrante risposta infiammatoria (tra cui appunto IL-6) possano avere un importante ruolo terapeutico nel ritardare il danno polmonare nei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2 (Angriman F et al. 2021; Potere N et al. 2021).

Principali evidenze disponibili

Studi clinici randomizzati

- 25/06/2021: (Derde LPG et al. for the REMAP-CAP medRxiv 2021 preprint): In data 25 giugno sono stati resi disponibili in forma di pre-print i risultati finali relativi al domain di terapie immunomodulanti (anti-IL-6, e anti-IL-1) dello studio REMAP-CAP (Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia), ampia piattaforma di trial open-label, multi-domain, adattivo volto a valutare l'efficacia di differenti opzioni terapeutiche per pazienti COVID-19 ricoverati. Il domain relativo alla terapia immunomodulante prevedeva l'arruolamento di soggetti adulti ricoverati in terapia intensiva, che, entro 24 ore dall'inizio di una terapia di supporto d'organo, venivano randomizzati a tocilizumab (8mg/kg; n=952), sarilumab (400 mg; n=485), anakinra (300 mg in loading-dose e a seguire 100 mg ogni 6 ore per 14 giorni; n=373), interferon beta (n=21) o terapia standard non immunomodulante (n=418). Tutti i soggetti, eccetto 4, ricevevano supporto respiratorio all'arruolamento, prevalentemente ventilazione meccanica non invasiva o invasiva rispettivamente nel 42.9% e nel 32.9% dei soggetti. La terapia concomitante con steroidi era assunta nell'81.3% dei partecipanti e il remdesivir nel 28.6% dei casi.

Il numero mediano di giorni senza supporto d'organo era pari, rispettivamente, a 7 (IQR -1, 16), 9 (IQR -1, 17), 0 (IQR -1, 15) e 0 (IQR -1, 15) giorni per tocilizumab, sarilumab, anakinra e braccio di controllo. I corrispondenti OR aggiustati erano pari a 1,46 (95%CrI 1,13, 1,87), 1,50 (95%CrI 1,13, 2,00) e 0,99 (95%CrI 0,74, 1,35) per tocilizumab, sarilumab e anakinra, con probabilità di superiorità a posteriori del 99,8%, 99,8% e 46,6%, rispetto al controllo. Considerando la sopravvivenza, gli OR aggiustati erano 1,42 (95%CrI 1,05,1,93), 1,51 (95%CrI 1,06, 2,20) e 0,97 (95%CrI 0,66, 1,40) per tocilizumab, sarilumab e anakinra rispettivamente, rispetto al controllo, ottenendo 98,8%, 98,8% e 43,6% di probabilità a posteriori di superiorità rispetto al controllo.

I risultati del domain immuno-modulante di REMAP-CAP suggeriscono che, nei pazienti con COVID-19 grave che ricevono supporto d'organo, tocilizumab e sarilumab sono ugualmente efficaci nel migliorare la sopravvivenza e ridurre la durata del supporto d'organo.

- 25/02/2021: Gordon AC et al for the REMAP-CAP Investigators; NEJM 2021: vengono pubblicati i primi risultati relativi al domain di terapie immunomodulanti (anti-IL-6) dello studio REMAP-CAP (Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia), relativi all'arruolamento di soggetti adulti ricoverati in terapia intensiva, che, entro 24 ore dall'inizio di una terapia di supporto d'organo, venivano randomizzati a tocilizumab (8mg/kg ev; n=353), sarilumab (400 mg ev; n=48), o terapia standard non immunomodulante (n=402). Tutti i soggetti, eccetto 3, ricevevano supporto respiratorio all'arruolamento: alti flussi con canula nasale nel 29% dei casi, ventilazione meccanica non invasiva o invasiva rispettivamente nel 42% e 29% dei soggetti. Rispetto all'endpoint primario (rappresentato da una scala ordinale che combinava la mortalità ospedaliera e i giorni privi di supporto d'organo fino al giorno 21 di osservazione), i dati dello studio hanno prodotto un odds ratio stimato di 1.46 (95%CI 1.25-2.24) e di 1.76 (95%CI 1.17-2.91) per una maggiore efficacia associata rispettivamente a tocilizumab e sarilumab rispetto a nessuna modulazione immunitaria, con un alto grado di certezza statistica (con una probabilità di essere superiore rispetto a nessuna modulazione

immunitaria del 99.9% per tocilizumab e del 99.5% per sarilumab). In particolare il numero di giorni privi di supporto d'organo era pari a 10 (IQR, da -1 a 16) nel gruppo trattato con tocilizumab, a 11 (IQR, 0-16) nel gruppo trattato con sarilumab e 0 (IQT, da -1 a 15) nel gruppo placebo. La mortalità ospedaliera era pari al 28% (98/350) per TCZ, 22.2% (10/45) per sarilumab e 35.8% (142/397) per il gruppo di controllo (con una differenza statisticamente significativa).

- 04/03/2021: *Lescure FX et al. Lancet Respir Med 2021*: si tratta di uno studio di fase III, randomizzato, in doppio-cieco, condotto in 45 centri clinici in Argentina, Brasile, Canada, Cile, Francia, Germania, Giappone, Israele, Italia, Russia e Spagna. Nello studio erano arruolabili soggetti adulti con diagnosi confermata di infezione da SARS-CoV-2 e diagnosi di polmonite, con malattia da COVID-19 di grado severo (in ossigenoterapia non ad alti flussi) o critico (in ossigenoterapia ad alti flussi, in ventilazione meccanica o ricoverati in terapia intensiva). Nel periodo marzo-luglio 2020 sono stati arruolati 416 soggetti, randomizzati in rapporto 2:2:1 a sarilumab 400 mg ev (n=173), sarilumab 200 mg ev (n=159) o placebo (n=84). Al baseline la maggior parte (61%) dei partecipanti aveva una malattia severa e non critica, con un rapporto SpO₂/FiO₂ pari a 237,5. La distribuzione delle terapie concomitanti era omogenea nei bracci in studio, con una prevalenza di utilizzo della terapia con corticosteroidi nel corso dello studio (oltre il 60% dei partecipanti aveva assunto almeno una dose di corticosteroidi prima, durante, o dopo l'infusione del farmaco in studio). Nella valutazione dell'endpoint primario dello studio, rappresentato dal tempo al miglioramento di almeno due punti su una scala ordinale a 7 punti, non si sono riscontrate differenze significative (sarilumab 200 mg vs placebo: 10 giorni vs 12 giorni con un HR 1.03; 95%CI 0.75-1.40; sarilumab 400 mg vs placebo: 10 giorni vs 12 con un HR 1.1; 95%CI 0.84-1.54). Anche la proporzione di soggetti vivi al giorno 29 era simile nei tre gruppi (92% [77/84] nel gruppo placebo; 90% [143/159] nel gruppo sarilumab 200 mg; e 92% [159/173] nel gruppo sarilumab 400 mg). Al giorno 29, si riscontrava, per contro, nei pazienti con malattia critica, una differenza numerica, seppur non statisticamente significativa, in termini di sopravvivenza tra sarilumab 400 mg (88%) e placebo (79%; differenza +8,9% [IC 95% da -7,7 a 25,5]; p=0,25). Eventi avversi correlati al trattamento sono stati riportati da 55/84 (65%) soggetti nel gruppo placebo, da 103/159 (65%) nel gruppo sarilumab 200 mg e da 121/173 (70%) nel gruppo sarilumab 400 mg.
- 19/06/2021: *Sivapalasingam S et al. medRxiv 2021*: si tratta di uno studio adattivo, di fase 2/3, randomizzato, in doppio-cieco, al momento disponibile solo in forma di *pre-print*. Lo studio di fase 3 prevedeva una prima coorte in cui i soggetti che ricevevano ventilazione meccanica venivano randomizzati a sarilumab 200 mg (braccio successivamente soppresso dopo un'*interim analysis* dello studio di fase 2), a sarilumab 400 mg o a placebo. L'analisi primaria della fase 3 dello studio è stata condotta nel *subset* di soggetti in ventilazione meccanica (n=298). L'endpoint primario era la proporzione di soggetti con ≥ 1 punto di miglioramento dello stato clinico (equivalente, per la popolazione selezionata, a essere vivi senza ricevere MV) al giorno 22, ed è risultato pari al 43,2% nel braccio sarilumab 400 mg e al 35,5% nel braccio placebo (differenza di rischio [RD] +7,5%; 95%CI da -7,4 a 21,3; P=0,3261), equivalente ad miglioramento del rischio relativo del 21,7%. La mortalità per tutte le cause al giorno 29 è stata del 36,4% nel gruppo sarilumab 400 mg rispetto al 41,9% nel gruppo placebo (RD -5,5%; 95% CI, da -20,2 a 8,7; con una riduzione del rischio relativo 13,3%). Nelle analisi post hoc *pooling* fase 2 e 3 relative ai pazienti critici trattati con MV, il trattamento con sarilumab 400 mg si associava, rispetto al placebo, ad un rischio minore di decesso (HR 0,76; 95% CI, 0,51-1,13); tale effetto era anche più evidente nei pazienti che ricevevano corticosteroidi al basale (HR 0,49; 95%CI, da 0,25 a 0,94). Nell'interpretazione dei risultati di questo studio, peraltro disponibile solo in *pre-print* con un non completo accesso a tutti i risultati citati, bisogna considerare alcune limitazioni importanti quali il fatto che l'analisi primaria riguarda solo un sottogruppo della popolazione arruolata e che la prevalenza di utilizzo dei corticosteroidi era globalmente bassa e, nel sottogruppo di soggetti su cui è stata effettuata l'analisi primaria, non era omogenea tra i gruppi in studio (33.9% nel gruppo placebo; 24.0% nel gruppo sarilumab 200 mg e 28.8% nel gruppo sarilumab 400 mg)

Revisioni scientifiche e meta-analisi

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

- In una delle principali *living systematic review* disponibili, curata dal gruppo Cochrane in collaborazione con numerose istituzioni universitarie e di ricerca (https://covid-nma.com/living_data/index.php), l’analisi dei dati disponibili derivanti da RCT, aggiornata al 17/09/2021, l’utilizzo di sarilumab si associa ad un effetto protettivo considerando come *outcome* il tempo al miglioramento clinico (RR 1.27; 95%CI 1.05-1.53) e il tempo al decesso (RR 0.66; 95%CI 0.52-0.83), mentre per gli *outcome* di mortalità (RR 0.94; 95%CI 0.63-1.41) e di miglioramento a 28 giorni (RR 0.98; 95%CI 0.87-1.10) l’effetto non raggiungeva la significatività statistica.
- 06/07/2021 – WHO REACT Working Group: si tratta di una grossa meta-analisi volta a valutare l’efficacia degli antagonisti dell’IL-6 nei soggetti ospedalizzati per COVID-19, considerando come *outcome* primario la mortalità a 28 giorni. La meta-analisi è stata condotta su di 27 studi (9 dei quali pubblicati), per un totale di 10.930 pazienti (età media, 61 anni; 33% donne). Al follow-up a 28 giorni, si sono riscontrati 1.407 decessi tra 6.449 pazienti trattati con antagonisti dell’IL-6 e 1.158 decessi tra 4.481 pazienti trattati con la terapia SoC o placebo (OR 0,86 [IC 95%, 0,79-0,95]; P = .003). Considerando l’impatto in termini di mortalità dei due principali antagonisti dell’IL-6 in studio, l’effetto era maggiormente marcato per tocilizumab (OR 0,83; IC95%, 0,74-0,92; P <0,001) rispetto a sarilumab (OR 1,08; IC95%, 0,86-1,36; P = 0,52) per sarilumab. Parimenti, la terapia con IL-6 si associava ad un ridotto rischio di progressione alla ventilazione meccanica invasiva o decesso, rispetto alle cure abituali o al placebo (OR 0,77; 95%CI, 0,70-0,85 per la classe cumulata; OR 0,74, 95%CI, 0,66-0,82 per tocilizumab e OR 1,00; 95%CI, 0,74-1,34 per sarilumab). Il rischio di infezioni secondarie entro 28 giorni non era differente in maniera statisticamente significativa tra il gruppo placebo (17,6%) e il gruppo di soggetti trattati con IL-6 antagonisti (21,9%) (OR 0,99; IC95%, 0,85-1,16). Nell’interpretazione dei dati della meta-analisi nel confronto indiretto tra tocilizumab e sarilumab occorre considerare il fatto che gli studi con sarilumab, nel complesso meno numerosi, erano condotti in un’epoca più precoce dell’epidemia, in un periodo antecedente alla raccomandazione sull’uso dei corticosteroidi, la cui prevalenza d’uso era infatti inferiore nei soggetti trattati con sarilumab rispetto a quelli trattati con tocilizumab.

Raccomandazioni di organismi internazionali

- **WHO** (*last update: July 6, 2021; ultimo accesso: 18/09/2021*): Il panel di esperti del WHO ha fornito una raccomandazione forte all’utilizzo degli inibitori dell’IL-6 (senza distinzione tra tocilizumab e sarilumab) per il trattamento di soggetti con COVID-19 grave o critico. Il panel specifica che non ci sono ragioni per differenziare nella pratica i due farmaci ad eccezione della popolazione pediatrica, per la quale tocilizumab è utilizzato nelle indicazioni autorizzate e dovrebbe quindi essere preferito rispetto a sarilumab.
- **US National Institutes of Health (NIH)** (*last update: August 25, 2021; ultimo accesso: 18/09/2021*): l’utilizzo di sarilumab IV viene considerato in alternativa a tocilizumab, quando quest’ultimo non sia disponibile, per il trattamento dei soggetti ospedalizzati che necessitano di ossigenoterapia ad alto flusso o ventilazione meccanica/ECMO, in aggiunta a desametasone.
- **Infectious Diseases Society of America (IDSA)** (*ultimo accesso: 18/09/2021*): Il panel di esperti considera insufficienti i dati disponibili per poter fare raccomandazioni in merito all’utilizzo di sarilumab.
- **UK NHS Interim Position Statement: Interleukin-6 inhibitors (tocilizumab or sarilumab) for patients admitted to ICU with COVID-19 pneumonia (adults) – September 12, 2021**: nell’ultima versione

disponibile, recependo i risultati dello studio REMAP-CAP e della meta-analisi del WHO, sarilumab viene considerato intercambiabile rispetto a tocilizumab in presenza dei seguenti criteri:

Criteri di eleggibilità:

- *infezione da COVID-19 confermata da test microbiologico o fortemente sospetta secondo la valutazione di un team multidisciplinare **AND***
- *non aver ricevuto un trattamento con tocilizumab o sarilumab per lo stesso episodio **AND**;*
- *essere in trattamento con desametasone o un corticosteroide equivalente, salvo controindicazioni **AND***
- **EITHER**
- *Ipossiemia con evidenza di infiammazione ma non ancora in condizioni critiche che richiedono supporto respiratorio definita come:*
 - *livello di proteina C-reattiva di almeno 75 mg/L; AND*
 - *una saturazione di ossigeno <92% in aria ambiente OPPURE fabbisogno di ossigeno supplementare;*
- **Or**
- *Nelle prime fasi della malattia critica che richiede supporto respiratorio (se non è stato già somministrato un inibitore di IL-6 per COVID-19) definito come:*
 - *Entro 48 ore dall'inizio del supporto respiratorio (ossigeno nasale ad alto flusso, pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) o ventilazione non invasiva o ventilazione meccanica invasiva), indipendentemente dal livello di proteina C-reattiva.*

Criteri di esclusione e precauzioni

- *Tocilizumab non deve essere somministrato nelle seguenti circostanze:*
 - *Ipersensibilità nota a tocilizumab*
- *Sarilumab non deve essere somministrato nelle seguenti circostanze:*
 - *Ipersensibilità nota a sarilumab*
 - *Una conta piastrinica al basale <150 x 10⁹/L*

Si deve usare cautela quando si considera il trattamento con inibitori di IL-6 nelle seguenti circostanze:

- *Infezione coesistente che potrebbe essere aggravata dalla terapia con inibitori di IL-6*
- *Livelli di ALT o AST al basale superiore a 5 volte il limite superiore della norma*
- *Condizioni o trattamenti preesistenti che determinano un'immunosoppressione in corso*

È necessaria cautela anche quando si prescrivono inibitori dell'IL-6 a pazienti con neutropenia o trombocitopenia.

Riferimenti bibliografici

- Angriman F, Ferreyro BL, Burry L, et al. Interleukin-6 receptor blockade in patients with COVID-19: placing clinical trials into context. *Lancet Respir Med.* 2021 Jun;9(6):655-664. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00139-9. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33930329; PMCID: PMC8078877.
- Derde LPG for the REMAP-CAP Investigators. Effectiveness of Tocilizumab, Sarilumab, and Anakinra for critically ill patients with COVID-19 The REMAP-CAP COVID-19 Immune Modulation Therapy Domain Randomized Clinical Trial. medRxiv 2021.06.18.21259133; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.18.21259133>
- Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Mar 18;3(3):CD013881. doi: 10.1002/14651858.CD013881. PMID: 33734435; PMCID: PMC8406988.

- Khan FA, Stewart I, Fabbri L, et al. Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19. *Thorax*. 2021 Sep;76(9):907-919. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215266. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33579777; PMCID: PMC7886668.
- Lescure FX, Honda H, Fowler RA, et al; Sarilumab COVID-19 Global Study Group. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 May;9(5):522-532. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00099-0. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33676590; PMCID: PMC8078879.
- Matthay MA, Luetkemeyer AF. IL-6 Receptor Antagonist Therapy for Patients Hospitalized for COVID-19: Who, When, and How? *JAMA*. 2021 Aug 10;326(6):483-485. doi: 10.1001/jama.2021.11121. PMID: 34228779.
- Potere N, Batticciotto A, Vecchié A, Porreca E, Cappelli A, Abbate A, Dentali F, Bonaventura A. The role of IL-6 and IL-6 blockade in COVID-19. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021 Jun;17(6):601-618. doi: 10.1080/1744666X.2021.1919086. Epub 2021 May 27. PMID: 33874829.
- REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1491-1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33631065; PMCID: PMC7953461.
- Sivapalasingam S, Lederer DJ, Bhore R et al. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Sarilumab in Hospitalized Patients with Covid-19. *medRxiv* 2021.05.13.21256973; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.13.21256973>
- WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2021 Aug 10;326(6):499-518. doi: 10.1001/jama.2021.11330. PMID: 34228774; PMCID: PMC8261689.