



### **SUPERVISÃO**

Vania Cristina Canuto Santos – Ministério da Saúde  
Clementina Corah Lucas Prado – Ministério da Saúde  
Luciene Fontes Schluckebier Bonan – Ministério da Saúde

### **ELABORAÇÃO**

Erica Tatiane da Silva - PEPTS/Fiocruz Brasília  
Mariá Gonçalves Pereira da Silva - PEPTS/Fiocruz Brasília  
Milene Rangel da Costa - NECTES/Faculdade de Farmácia/UFRJ  
Túlio Eduardo Nogueira - PEPTS/Fiocruz Brasília

### **REVISÃO INTERNA**

Aline do Nascimento – Ministério da Saúde  
Ana Carolina de Freitas Lopes - Ministério da Saúde  
Lais Lessa Neiva Pantuzza – Ministério da Saúde  
Pollyanna Teresa Cirilo Gomes - Ministério da Saúde

### **REVISÃO EXTERNA**

Marisa Santos - Instituto Nacional de Cardiologia (NATS/INC)

### **PROJETO GRÁFICO**

Leonard Galvão – Ministério da Saúde  
Patricia Gandara – Ministério da Saúde

### **CONTATOS**

Tel.: (61) 3315-3502

E-mail: [mht.conitec@saude.gov.br](mailto:mht.conitec@saude.gov.br)

Site: [conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias](http://conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias)

## APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com base nas evidências disponíveis, com a finalidade de informar a sociedade quanto aos potenciais impactos de tecnologias emergentes (em estágio de desenvolvimento) para o tratamento da COVID-19. O material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

## SUMÁRIO

<b>1. A TECNOLOGIA .....</b>	<b>5</b>
1.1 Descrição da tecnologia .....	5
1.2 Condição clínica .....	6
<b>2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS.....</b>	<b>7</b>
2.1 Informações sobre registro.....	7
2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) .....	8
<b>3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO .....</b>	<b>11</b>
3.1 Estratégia de busca.....	11
3.2. Ensaio clínico identificado.....	12
3.3. Resultados dos ensaios clínicos.....	18
<b>4. PANORAMA DA TECNOLOGIA .....</b>	<b>25</b>
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>26</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>28</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>32</b>

## 1. A TECNOLOGIA

### 1.1 Descrição da tecnologia

O sarilumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano, do tipo imunoglobulina G (IgG1), que se liga à subunidade alfa dos receptores da interleucina 6 (IL-6) solúveis e associados à membrana, levando ao bloqueio da transdução do sinal dessa citocina (1). A IL-6 é a principal citocina envolvida no processo de ativação da resposta inflamatória durante infecções (2). Sua ativação desencadeia a produção de outras citocinas que, por sua vez, potencializam a resposta inflamatória e ativam o sistema imunológico (3). Assim, por meio do bloqueio da IL-6, o sarilumabe é capaz de inibir a hiperativação inflamatória que é observada em algumas doenças, fato que levou à sua investigação como potencial opção terapêutica para o tratamento de pacientes com COVID-19 (4).

A empresa Sanofi-Aventis é detentora da patente do sarilumabe, que é comercializado com o nome comercial Kevzara®. A apresentação disponível no mercado é a solução injetável para administração subcutânea em seringas ou canetas pré-preenchidas nas concentrações de 150 mg e 200 mg.

Não há registro para comercialização do sarilumabe no Brasil. Entretanto, o medicamento é registrado em diversos países, como Estados Unidos, Canadá, Japão, Austrália e, também, na União Européia para tratamento de pacientes com artrite reumatoide moderada a severa (5–9). Em nenhum desses locais, o sarilumabe possui autorização específica para tratamento da COVID-19. Porém, estudos clínicos de fase 2 e 3 estão em andamento para avaliar o uso desse medicamento no tratamento de adultos com COVID-19 hospitalizados em estado moderado a grave (10–12).

## 1.2 Condição clínica

A COVID-19 é uma doença infectocontagiosa, causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), o “novo coronavírus”. A doença foi reconhecida como pandemia pela Organização Mundial de Saúde em março de 2020. Até 05 de junho de 2021, estima-se que mais de 172 milhões de casos tenham ocorrido no mundo, e que cerca de 3,7 milhões de pessoas morreram em decorrência da doença (13).

No Brasil, o primeiro caso de COVID-19 foi confirmado em fevereiro de 2020 e até 03 de junho de 2021 já haviam sido registrados cerca de 16,4 milhões de casos da doença e 469 mil óbitos (14).

A COVID-19 é uma doença que afeta o trato respiratório e pode causar um amplo espectro de sintomas, incluindo febre ou calafrios, tosse, dificuldade respiratória, fadiga, dores musculares, dor de cabeça, anosmia, dor de garganta, congestão nasal e sintomas gastrointestinais (15). Apesar de a maioria das pessoas infectadas apresentar apenas sintomas leves da doença, entre 15 e 20% dos infectados evoluem para quadros graves (16). Para esses pacientes, um dos objetivos principais do tratamento é reduzir a necessidade de ventilação mecânica invasiva, bem como o risco de óbito (17). No Brasil, o estudo de Ranzani et al. (18) identificou que, entre fevereiro e agosto de 2020, cerca de 250 mil pacientes com idade a partir de 20 anos foram hospitalizados por complicações da COVID-19 e, desses, 23% necessitaram de ventilação mecânica invasiva e 38% foram a óbito.

Os mecanismos patológicos que culminam no agravamento da doença são complexos e ainda não estão totalmente compreendidos. Estudos demonstraram que, em alguns indivíduos, a infecção viral é capaz de levar a uma resposta excessiva do sistema imunológico e causar uma reação denominada “tempestade de citocinas”. O efeito resultante é um extenso dano tecidual que, associado a distúrbios da coagulação e infecções subjacentes, pode levar à falência múltipla de órgãos e ao óbito (19,20). De fato, já foi demonstrado que maiores níveis circulantes de citocinas, dentre elas a IL-6,

estão associados a piores prognósticos em pacientes com COVID-19 (21–23). Dessa forma, medicamentos que atuam suprimindo a citocina inflamatória IL-6, como é o caso do sarilumabe, vêm sendo estudados como uma potencial estratégia terapêutica para pacientes com COVID-19 grave (4,24).

Em 14 de maio de 2021 foi disponibilizada pela CONITEC uma consulta pública para manifestação da sociedade civil relativa à proposta de aprovação das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19 - Capítulo 2: Tratamento Farmacológico (25). Dentre as alternativas terapêuticas avaliadas nesta proposta (corticoesteroides, anticoagulantes, antimicrobianos, tocilizumabe, cloroquina e hidroxicloroquina, azitromicina, casirivimabe associada ao imdevimabe, rendesivir, plasma convalescente, ivermectina, colchicina e lopinavir/ritonavir) apenas corticoesteroides e anticoagulantes receberam recomendação a favor de seu uso. A consulta pública se encerrou em 27 de maio de 2021 e até a data de 04 de junho de 2021 a versão final ainda não havia sido publicada.

## 2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS

### 2.1 Informações sobre registro

O sarilumabe foi desenvolvido por uma parceria entre as empresas Regeneron Pharmaceuticals e Sanofi, sendo lançado no Canadá em 2017 (1) para o tratamento de adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave, com respostas insuficiente ou intolerância aos medicamentos antirreumáticos modificadores de curso da doença (1). Ainda em 2017, o medicamento recebeu aprovação para tal indicação nos Estados Unidos, União Européia e Japão (5,6,26). Nos anos subsequentes o sarilumabe foi registrado para essa indicação clínica na Rússia, Israel, Japão, Hong Kong, Taiwan, Austrália e Argentina (27).

No Brasil, o sarilumabe ainda não possui registro para qualquer indicação. Entretanto, já teve sua designação publicada de acordo com as Denominações Comuns Brasileiras (DCB) em fevereiro de 2021 (28). Além

disso, o medicamento passou a ter prioridade em seu pedido de patente junto ao Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) em maio de 2020, a pedido do Ministério da Saúde, assim como outros medicamentos com potencial uso no tratamento da COVID-19 (29).

Até a data desta pesquisa, 02 de junho de 2021, não foi identificado registro do sarilumabe para o tratamento da COVID-19 em nenhum dos países pesquisados, a saber Brasil, Estados Unidos, Canadá, países da União Européia, Austrália e Japão. Da mesma forma, não foi identificada aprovação para uso emergencial ou recomendação de aprovação acelerada sobre o uso do medicamento para essa indicação. No entanto, em 21 fevereiro de 2021, foi instituída no Reino Unido uma política de comissionamento clínico provisório recomendando o uso off label do sarilumabe para o tratamento de pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 em estado crítico (30). Em 23 de março de 2021, a Agência de Saúde Pública do Canadá emitiu parecer contrário ao uso do sarilumabe para tratamento de pacientes com COVID-19, incluindo aqueles que estejam hospitalizados.

## **2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS)**

Com o objetivo de identificar avaliações sobre o uso do sarilumabe no tratamento de pacientes com COVID-19, foram consultados os sítios eletrônicos de agências de ATS, bem como de órgãos governamentais ou institutos internacionais que realizam ATS. A pesquisa, realizada no dia 20 de abril de 2021 e atualizada em 02 de junho de 2021, incluiu as instituições listadas no Apêndice 1. Foram encontradas seis avaliações sobre o uso do sarilumabe para tratamento do COVID-19, as quais estão apresentadas no Quadro 1.

Os documentos elaborados pelo National Institute for Health Technology (NICE) da Inglaterra, National Institute of Health (NIH) dos Estados Unidos e National Health and Medical Research Council (NHMRC) da Austrália são diretrizes clínicas sobre o manejo de pacientes com COVID-19. O NIH americano conclui que não há evidências suficientes para a recomendação favorável ou

contrária à utilização do sarilumabe no tratamento de adultos hospitalizados em estado grave (32). Já o NICE, recomenda o uso off label do sarilumabe, sob critérios específicos (33). Além disso, ambos, NIH e NICE, dão preferência ao uso do inibidor de IL-6 tocilizumabe já que as evidências sobre este medicamento são de melhor qualidade (32,33). Por outro lado, o governo australiano faz recomendação condicional do uso do sarilumabe em pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 que requerem oxigênio de alto fluxo, ventilação mecânica invasiva ou não invasiva (34). De acordo com o documento, o sarilumabe provavelmente reduz o risco de morte nestes pacientes mas a qualidade da evidência sobre este desfecho é moderada devido à grande imprecisão dos resultados dos estudos.

Os outros três documentos identificados são relatórios de monitoramento de horizonte tecnológico ou sínteses de evidências sobre a tecnologia (35–37). De forma geral, todos versam sobre a heterogeneidade dos ensaios clínicos, realizados e em andamento, sobre o uso do sarilumabe no tratamento da COVID-19. A classificação da qualidade da evidência incluída nessas avaliações variou de baixa a moderada. Como conclusão, as agências reconhecem a necessidade de cautela no uso das evidências e da realização de ensaios clínicos adicionais, bem delineados, sobre a tecnologia.

É importante destacar que a Agência de Saúde Pública do Canadá emitiu recomendação para que o uso do sarilumabe se dê apenas no contexto de ensaios clínicos. A justificativa é que, na maioria dos estudos, o medicamento é administrado por via intravenosa, enquanto apenas a apresentação para administração subcutânea está disponível no país (35). O NIH fez observação semelhante (32). De fato, o sarilumabe é disponibilizado no mercado apenas sob a forma de solução injetável para administração subcutânea. No Reino Unido, onde existe recomendação de uso off label do sarilumabe para COVID-19, orienta-se que seja usado o mesmo modo de administração empregado no ensaio clínico REMAP-CAP (discutido na subseção 3.2), que é diluir duas doses de 200 mg de sarilumabe em soro fisiológico para um volume final de 100 mL, seguida de infusão por 1 hora (33).

**Quadro 1.** Avaliações elaboradas por agências, órgãos e institutos de ATS sobre o uso do sarilumabe para o tratamento de pacientes com COVID-19.

Instituição	Data de publicação / atualização	Tipo de documento	Parecer/Recomendação
CADTH (35)	25 fev 2021	Relatório de avaliação de tecnologia	Os ensaios clínicos em andamento/concluídos diferem em relação aos critérios de inclusão e características de base dos pacientes, intervenções comparadas e desfechos, o que limita a comparação direta dos estudos. Os resultados dos estudos publicados são contraditórios entre si e devem ser interpretados com cautela.
NICE (33)	03 de junho 2021	Diretriz clínica	Recomenda uso off label de dose única de 400 mg de sarilumabe por via intravenosa. O uso é recomendado apenas em pacientes adultos hospitalizados para os quais o inibidor de IL-6 tocilizumabe não possa ser usado ou esteja indisponível e respeitando os seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ter completado esquema de uso ou estar em uso de corticosteróide;</li> <li>- não ter feito uso de outro inibidor de IL-6 anteriormente;</li> <li>- não apresentar infecções virais ou bacterianas que contra indiquem o uso;</li> <li>- estar em uso de suplementação de oxigênio ou ventilação mecânica não invasiva ou invasiva há menos de 48h;</li> <li>- PCR <math>\geq</math> 75 mg/L.</li> </ul>
AIHTA (37)	Versão nº 14 de maio de 2021	Relatório de MHT	Sarilumabe, comparado ao tratamento usual em pacientes com COVID-19 em estado crítico, pode não reduzir a mortalidade por qualquer causa. Baixo nível de evidência (de acordo com o GRADE).
EUnetHTA (36)	Versão nº 10 de 18 de maio de 2021	Revisão colaborativa contínua	Evidência de qualidade moderada (de acordo com o GRADE), obtida a partir de ensaios clínicos em andamento, sugerem que o sarilumabe está associado a menor mortalidade e eventos adversos quando comparado ao tratamento usual ou ao tocilizumabe. Ensaios clínicos adicionais são necessários para confirmar esses achados.
NIH (EUA) (32)	27 de maio 2021	Diretriz clínica	Não existe evidência suficiente para emitir recomendação a favor ou contra o uso do sarilumabe no tratamento de pacientes graves internados em unidade de tratamento intensivo, sob ventilação mecânica ou não ou oxigênio de alto fluxo. Os estudos publicados avaliaram o uso intravenoso do medicamento e essa apresentação não é aprovada nos Estados Unidos.

<p>NHMRC (Austrália) (34)</p>	<p>Versão nº 40 de 2 de junho de 2021</p>	<p>Diretriz clínica</p>	<p>Recomenda o uso de sarilumabe para o tratamento de COVID-19 em adultos que requerem oxigênio de alto fluxo, ventilação não invasiva ou ventilação mecânica invasiva, tanto dentro como fora do contexto de ensaios clínicos randomizados. Para esses pacientes, o sarilumabe provavelmente reduz o risco de morte apesar da qualidade moderada da evidência disponível. Por outro lado, há incerteza quanto ao uso do sarilumabe e seu impacto na mortalidade de pacientes que não requerem suporte ventilatório ou oxigênio de baixo fluxo.</p> <p>Evidências de ensaios clínicos randomizados demonstram que o sarilumabe em comparação ao tratamento padrão não aumenta o risco de eventos adversos graves, no entanto, provavelmente aumenta o risco de eventos adversos não graves. O perfil de segurança do uso do sarilumabe em crianças e adolescentes com COVID-19 ainda não é conhecido.</p>
---------------------------------------	---	-----------------------------	---

AIHTA: *Austrian Institute for Health Technology Assessment*; CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, EUnetHTA: *European Network for Health Technology Assessment*; NICE: *National Institute for Health Technology*; NIH (EUA): *National Institute of Health - Estados Unidos*; NHMRC: *National Health and Medical Research Council (Austrália)*; IL-6: interleucina 6, PCR: proteína C-reativa.

### 3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO

#### 3.1 Estratégia de busca

A estratégia de busca foi realizada em duas etapas. A primeira teve como objetivo identificar ensaios clínicos registrados sobre o uso do sarilumabe para tratamento da COVID-19. Para isso, foram consultadas as seguintes bases de dados em 22 de abril de 2021, com atualização das buscas em 02 de junho de 2021: ClinicalTrials.gov (10), WHO International Clinical Trials Registry (12), EU Clinical Trials Register (11), Cochrane COVID-19 Study Register (38) e Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (39). As bases Cortellis<sup>TM</sup> e Integrity<sup>TM</sup> também foram consultadas em 20 de abril de 2021.

Como palavras-chave da busca, foram utilizados o nome do medicamento e as suas denominações alternativas (sarilumab, sarilumabe, SAR153191 e REGN88). Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, controlados ou não, em fase 2 ou superior de pesquisa, que avaliavam o uso de sarilumabe em pacientes com COVID-19, com qualquer tipo de desenho e sem

restrição de idioma.

A segunda etapa da busca objetivou identificar na literatura os resultados referentes aos ensaios clínicos sobre o sarilumabe no tratamento da COVID-19. Para tal, foram realizadas em 24 de abril de 2021 e atualizadas em 02 de junho de 2021, buscas nas bases de dados Medline (via Pubmed) e Embase (via Portal Periódicos Capes), utilizando termos controlados e seus respectivos sinônimos, conforme as estratégias de busca apresentadas no Apêndice 2. Com o objetivo de ampliar as buscas e, também, incluir literatura cinzenta, foram realizadas buscas nas bases Cortellis<sup>TM</sup> e Integrity<sup>TM</sup>, bem como no Google. As bases de registro de ensaios clínicos citadas anteriormente também foram consultadas, bem como os sítios eletrônicos de bases de pre-print, a exemplo do medRxiv.

### 3.2. Ensaios clínicos identificados

Foram encontrados 16 ensaios registrados que atenderam aos critérios de inclusão. Desses, oito eram de fase 2, três de fase 2/3, quatro de fase 3 e um de fase 4. Apenas três possuíam mascaramento. Todos os estudos têm como população alvo adultos hospitalizados com COVID-19, mas diferem quanto aos critérios de inclusão, por exemplo, no que diz respeito à gravidade dos pacientes (doença moderada, grave ou crítica) e também quanto ao tipo de suporte respiratório requerido pelo paciente na linha de base. O desenho de estudo variou entre os ensaios identificados, bem como o número de braços de intervenção. Os comparadores, quando existentes, diferiram entre os ensaios e incluíram tratamento usual, tocilizumabe, antivirais, corticoides, placebo, dentre outros. A dose de sarilumabe empregada variou de 200 mg a 800 mg sendo, na maioria dos estudos, administrada por via intravenosa. A frequência de administração também variou e, apesar de a maior parte dos ensaios utilizar dose única do medicamento, alguns adotaram doses múltiplas.

Os principais desfechos avaliados estavam relacionados à alteração conjunta do escore de gravidade de insuficiência respiratória, avaliados por escalas ordinais para pacientes com COVID-19 (40,41) e/ou por melhora em parâmetros individuais contidos na escala, bem como a ocorrência de eventos

adversos. A descrição dessas escalas está contida no Apêndice 3.

A maioria dos estudos (n=10) constava como ativo no momento da consulta. Dois ensaios foram interrompidos precocemente (NCT04322773 e EUCTR2020-001367-88-DK) e um encontrava-se suspenso por futilidade (NCT04341870). O Quadro 2 apresenta as principais características dos estudos identificados.

**Quadro 2.** Ensaios clínicos identificados para avaliação do sarilumabe para o tratamento da COVID-19.

Identificadores e país	Fase e desenho de estudo	População	Intervenção e comparador	Desfecho primário	Início e previsão de término e Status
<b>NCT04386239</b> /EUCTR2020-001745-40-IT  Itália	Fase 1 (ClinicalTrials) / Fase 2 (ICTRP)  Unicêntrico, com escalonamento de dose	Pacientes adultos hospitalizados devido à pneumonia grave por Covid-19  N = 40	Braço único: sarilumabe 400 mg IV + segunda dose de 400 mg IV após 12h + cloroquina 500 mg, 2 vezes ao dia ou hidroxicloroquina 400 mg duas vezes ao dia no 1º dia, seguido de 200 mg duas vezes ao dia	Proporção de pacientes com melhora na função respiratória em 6 semanas.	<i>Início:</i> janeiro 2021 <i>Previsão de término:</i> dezembro 2021 <i>Status:</i> Ativo, recrutando
<b>NCT04359901</b> /IRB 3305  Estados Unidos	Fase 2  Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, sem cegamento, desenho paralelo	Adultos hospitalizados com doença moderada, de acordo com a escala BCRSS*, sem uso de ventilação mecânica invasiva  N = 120	<i>Braço 1:</i> sarilumabe dose única de 400 mg SC  <i>Braço 2:</i> tratamento usual	Intubação ou óbito em 14 dias	<i>Início:</i> abril 2020 <i>Previsão de término:</i> abril 2022 <i>Status:</i> Ativo, não recrutando
<b>NCT04661527</b> /EUCTR2020-001255-40-ES /STRIKESARS  Espanha	Fase 2  Ensaio clínico multicêntrico, não controlado, sem cegamento	Adultos hospitalizados com doença grave, necessitando de suporte de oxigênio, sem ventilação mecânica invasiva  N = 60	<i>Braço único:</i> sarilumabe 400 mg IV + segunda dose de 200 mg ou 400 mg IV após 24h	Mudança no escore de gravidade de insuficiência respiratória segundo escala ordinal de 7 pontos	<i>Início:</i> abril 2020 <i>Previsão de término:</i> abril 2022 <i>Status:</i> Ativo, recrutando
<b>NCT04357808</b> /EUCTR2020-001634-36-ES / SARCOVID  Espanha	Fase 2  Ensaio clínico randomizado unicêntrico, sem cegamento, desenho paralelo	Adultos hospitalizados com pneumonia intersticial confirmada, sem uso de ventilação mecânica  N = 30	<i>Braço 1:</i> sarilumabe 400 mg SC dose única  <i>Braço 2:</i> tratamento usual	Mudança no escore de severidade de insuficiência respiratória segundo escala ordinal de 7 pontos após 15 dias	<i>Início:</i> abril 2020 <i>Previsão de término:</i> dezembro 2020 <i>Status:</i> Completo

Identificadores e país	Fase e desenho de estudo	População	Intervenção e comparador	Desfecho primário	Início e previsão de término e Status
<b>NCT04357860</b> /EUCTR2020-001531-27-ES /SARICOR Espanha	Fase 2 Ensaio clínico randomizado, unicêntrico, sem cegamento, desenho paralelo	Adultos com níveis de IL-6 > 40 pg / ml. Na ausência dessa informação, níveis de D-dímero > 1500 ou > 1000 N = 120	<i>Braço 1:</i> sarilumabe 200 mg SC, dose única <i>Braço 2:</i> sarilumabe 400 mg IV, dose única <i>Braço 3:</i> tratamento usual	Proporção de pacientes requerendo suporte ventilatório ou número de dias até início do suporte ventilatório	<i>Início:</i> abril 2020 <i>Previsão de término:</i> julho 2020 <i>Status:</i> Ativo, não recrutando ainda
<b>EUCTR2020-002037-15-ES</b> / SARTRE Espanha	Fase 2 Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, sem cegamento, desenho paralelo	Adultos hospitalizados sem suporte ventilatório, com infiltrados pulmonares confirmados radiologicamente ou sinais clínicos de pneumonia, oxigenação $\leq 94$ , marcadores de hiperinflamação N = 200	<i>Braço 1:</i> sarilumabe 200 mg IV, dose única (peso $\leq 75$ kg) ou 400 mg (peso > 75 kg) dose única + metilprednisolona 1mg/kg/dia por pelo menos 3 dias <i>Braço 2:</i> metilprednisolona 1mg/kg/dia por pelo menos 3 dias	Proporção de pacientes que progridem para insuficiência respiratória grave (Escala Brescia-COVID), admissão em UTI ou óbito	<i>Início:</i> maio 2020 <i>Previsão de término:</i> sem informação <i>Status:</i> Ativo
<b>EUCTR2020-001854-23-IT</b> /AMMURAVID Itália	Fase 2 Ensaio clínico adaptativo, multicêntrico, randomizado, sem cegamento.	Adultos com COVID-19 moderada N = 1.400	Múltiplos braços com diferentes tratamentos Braço sarilumabe: 150 mg SC, dose única. Comparador: hidroxiquina 200 mg VO	Proporção de pacientes com $PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg no 10º dia em cada braço de intervenção	<i>Início:</i> abril 2020* <i>Previsão de término:</i> agosto 2020** <i>Status:</i> Ativo
<b>NCT04324073</b> /CORIMUNO-SARI /APHP200375-2 França	Fase 2/Fase 3 Ensaio clínico randomizado bayesiano, multicêntrico, sem cegamento, desenho paralelo	Adultos hospitalizados com doença moderada a severa, com ou sem uso de ventilação mecânica N = 239	<i>Braço 1:</i> sarilumabe 400 mg IV dose única <i>Braço 2:</i> tratamento usual	Sobrevida sem uso de ventilação mecânica invasiva ou não invasiva após 14 dias, proporção de pacientes sem necessidade de ventilação não invasiva (escore segundo escala de progressão da OMS $\leq 5$ ) após 4 dias de tratamento e incidência cumulativa de extubação	<i>Início:</i> março 2020 <i>Previsão de término:</i> março 2021 <i>Status:</i> Ativo, não recrutando

Identificadores e país	Fase e desenho de estudo	População	Intervenção e comparador	Desfecho primário	Início e previsão de término e Status
				traqueal após 14 dias	
<b>NCT04315298</b> /6R88-COV-2040 Estados Unidos	Fase 2/Fase 3 Ensaio clínico randomizado bayesiano, multicêntrico, quádruplo cego, desenho paralelo	Adultos hospitalizados com doença grave ou crítica, necessitando de suporte de oxigênio ou ventilação mecânica N = 1.912	<i>Braço 1:</i> sarilumabe 200 ou 400 mg IV, dose única ou múltiplas <i>Braço 2:</i> sarilumabe 800 mg IV, dose única ou até 4 doses <i>Braço 3:</i> placebo	Percentual de alteração nos níveis de proteína C reativa, percentual de pacientes com melhora de $\geq 1$ ponto na escala ordinal de 7 pontos após 4 dias	<i>Início:</i> março 2020 <i>Previsão de término:</i> setembro 2020 <i>Status:</i> Completo
<b>NCT04327388</b> /EUCTR2020-001162-12-FR Argentina, Brasil, Canadá, Chile, França, Alemanha, Israel, Itália, Japão, Rússia, Espanha	Fase 3 Ensaio clínico randomizado adaptativo, multicêntrico, quádruplo cego, desenho paralelo	Adultos hospitalizados com doença grave ou crítica e pneumonia por COVID-19 N = 420	<i>Braço 1:</i> sarilumabe 200 mg SC, 1 ou 2 doses <i>Braço 2:</i> sarilumabe 400 mg IV, 1 ou 2 doses <i>Braço 3:</i> placebo	Tempo para melhora de 2 pontos na escala ordinal de 7 pontos para pacientes críticos com COVID-19	<i>Início:</i> março 2020 <i>Previsão de término:</i> setembro 2020 <i>Status:</i> Completo
<b>EUCTR2020-001390-76-IT</b> /ESCAPE Itália	Fase 3 Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, sem cegamento.	Pacientes com pneumonia severa por COVID-19. N = 171	<i>Braço 1:</i> sarilumabe 400 mg IV dose + tratamento padrão <i>Braço 2:</i> tratamento padrão	Tempo até a melhora clínica, (tempo desde o recebimento da 1ª dose até melhora de 2 pontos em uma escala ordinal de categoria de 7 pontos)	<i>Início:</i> abril 2020* <i>Previsão de término:</i> julho 2020** <i>Status:</i> Ativo
<b>EUCTR2020-001290-74-ES</b> /SARCOVID Espanha	Fase 3 Ensaio clínico controlado, randomizado, sem cegamento.	Adultos hospitalizados com pneumonia leve a moderada e infecção por COVID19 (CURB-65 $\leq 1$ e saturação de oxigênio $\geq 90\%$ , pontuação MEWS menor que 3) e níveis de IL6 de 20 pg / ml. N = 216	<i>Braço 1:</i> sarilumabe 200mg IV + tratamento padrão <i>Braço 2:</i> azitromicina 500mg VO <i>Braço 3:</i> hidroxocloroquina 200mg VO	Tempo até melhora clínica (melhora de 2 pontos no escore de 7 categorias de uma escala ordinal ou alta hospitalar até 28 dias)	<i>Início:</i> abril 2020* <i>Previsão de término:</i> agosto 2020** <i>Status:</i> Completo

Identificadores e país	Fase e desenho de estudo	População	Intervenção e comparador	Desfecho primário	Início e previsão de término e Status
<p><b>NCT02735707</b> /EUCTR2015-002340-14-NL / REMAP-CAP</p> <p>Austrália, Bélgica, Canadá, Croácia, Alemanha, Hungria, Irlanda, Holanda, Nova Zelândia, Portugal, Romênia, Espanha, Reino Unido, Estados Unidos</p>	<p>Fase 3</p> <p>Ensaio clínico randomizado adaptativo, multicêntrico, sem cegamento, desenho fatorial</p>	<p>Adultos hospitalizados, admitidos em UTI por até 48h devido à COVID-19 grave, com infecção respiratória e em ventilação mecânica invasiva ou não.</p> <p>N = 7.100 (no total)</p>	<p>Múltiplos braços com diferentes tratamentos</p> <p><i>Braço sarilumabe:</i> 400 mg IV, dose única.</p> <p>Comparador: placebo</p>	<p>Número de dias de vida sem receber suporte vital (21 dias) e mortalidade por qualquer causa (90 dias).</p>	<p><i>Início:</i> abril 2016</p> <p><i>Previsão de término:</i> dezembro 2023</p> <p><i>Status:</i> Ativo, recrutando</p>

\*Data de autorização para prosseguimento; \*\*Calculada com base na previsão inicial de duração do ensaio, a partir da data de autorização. BCRSS: *Brescia-COVID Respiratory Severity Scale*, IL-6: interleucina 6, IV: intravenoso, PaO2/FiO2: relação pressão parcial de oxigênio arterial/fração inspirada de oxigênio, UTI: unidade de tratamento intensivo, VO: via oral.

### 3.3. Resultados dos ensaios clínicos

Foram encontrados resultados publicados para dois estudos (NCT02735707 e NCT04327388) (40,42) e uma publicação em *preprint* para o estudo NCT04315298 (43). Esses resultados são apresentados a seguir.

#### NCT02735707

O REMAP-CAP é um ensaio clínico randomizado adaptativo, multicêntrico, sem cegamento de fase 3, com desenho fatorial e múltiplos braços, financiado pelas empresas Roche Products and Sanofi. Os resultados publicados referem-se a pacientes adultos internados em unidades de tratamento intensivo e que tenham iniciado terapia de suporte a órgãos em até 24h. Esses pacientes foram randomizados na proporção 1:1:1 em três grupos: sarilumabe dose única de 400 mg (n=48), tocilizumabe na dose de 8 mg/kg (n=366) em dose única ou duas doses, a critério médico ou terapia padrão (n=412). Foram excluídos pacientes com participação prévia em outros grupos do REMAP-CAP nos 90 dias precedentes ao recrutamento, pacientes cujo óbito foi considerado iminente e com os seguintes critérios de avaliação bioquímica na linha de base: alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase > 5 vezes o limite superior normal e contagem de plaquetas < 50 x 10<sup>9</sup>.

#### *Eficácia*

Os desfechos de eficácia primários foram o número de dias sem receber suporte cardíaco e ventilatório até o 21<sup>o</sup> dia de acompanhamento e mortalidade intra-hospitalar. Esses dados não estavam disponíveis para três pacientes do grupo sarilumabe e para cinco pacientes do grupo controle.

A mediana do número de dias livres de suporte cardíaco e ventilatório foi igual a 11 (IIQ 0 a 16) no grupo do sarilumabe, 10 (IIQ: -1 a 16) no grupo do tocilizumabe e 0 (IIQ 1 e 15) no grupo controle. Para esse desfecho, a mediana da razão de chances ajustada do sarilumabe versus grupo controle foi de 1,76 (IC95%: 1,17 a 2,91) e para o tocilizumabe versus grupo controle foi de 1,64 (IC95%: 1,25 a 2,91). Quanto à sobrevivência intra-hospitalar, a mediana da razão de chances ajustada do sarilumabe versus grupo controle foi de 2,01 (IC95%:

1,18 a 4,71) e para o tocilizumabe versus grupo controle foi de 1,64 (IC95%: 1,14 a 2,35).

O sarilumabe e o tocilizumabe mostraram-se superiores em relação ao grupo controle em todos os desfechos secundários analisados, incluindo mortalidade por qualquer causa em até 90 dias, probabilidade de alta da unidade de tratamento intensivo e probabilidade de alta hospitalar. Os resultados completos relativos aos desfechos secundários estão descritos no Quadro 3 .

### *Segurança*

Foram observados eventos adversos graves em 11 pacientes do grupo controle (2,7%) e em 9 (2,5%) do grupo tocilizumabe. Não foram observados eventos adversos graves entre os pacientes que usaram o sarilumabe. Esses eventos incluíram infecções bacterianas secundárias, sangramentos, eventos cardíacos e deterioração da visão. Observou-se maior proporção de óbitos no grupo controle, em relação ao grupo sarilumabe (35,8% versus 22,2%, respectivamente).

### **NCT04327388**

A publicação de Lescure et al. (40) apresentou os resultados do estudo NCT04327388, que é um ensaio clínico adaptativo de fase 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico e controlado por placebo, que avaliou a administração de diferentes doses de sarilumabe (200mg e 400mg) por via intravenosa. O estudo foi financiado pelas empresas Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals e realizado em diferentes países, inclusive no Brasil.

Foram incluídos pacientes hospitalizados com idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico de COVID-19 confirmado por qualquer método até duas semanas antes da randomização, e evidência radiológica ou clínica de pneumonia. Foram incluídos pacientes em estado grave (definido como suplementação de oxigênio por cânula ou máscara facial simples) e pacientes

em estado crítico (definido como suplementação de oxigênio de alto fluxo ou uso de ventilação mecânica, invasiva ou não, ou internados em unidades de tratamento intensivo).

Foram excluídos pacientes com disfunção em pelo menos dois órgãos, bem como em uso concomitante de imunossuppressores, com requerimento de suporte vital extracorpóreo (ECMO) ou terapia de substituição renal, parâmetros bioquímicos alterados (contagem de neutrófilos  $< 2.000\text{mm}^3$ , níveis de aspartato aminotransferase ou alanina aminotransferase superiores a cinco vezes os limites normais, contagem de plaquetas inferior a  $50.000\text{ mm}^3$ ) ou tuberculose.

Os pacientes foram randomizados na proporção 2:2:1 nos grupos: sarilumabe 200 mg em dose única ( $n=159$ ), sarilumabe 400g em dose única ( $n=173$ ) e placebo ( $n=84$ ). O protocolo inicial foi alterado para permitir a administração de uma segunda dose de sarilumabe, a critério do pesquisador responsável.

### *Eficácia*

O desfecho primário de eficácia foi o tempo necessário para a melhora, avaliada como uma mudança de pelo menos dois pontos em uma escala ordinal de sete pontos em comparação à linha de base em até 29 dias. Essa escala varia entre 1 (morte) a 7 (alta ou pronto para alta) e encontra-se descrita no Apêndice 3. Não foi observada diferença significativa entre os grupos para esse desfecho. Também não houve diferença entre os grupos em relação aos desfechos secundários, como mortalidade por qualquer causa e proporção de pacientes que receberam alta hospitalar até o 29º dia. A descrição completa dos resultados encontrados para os desfechos primários e secundários encontra-se no Quadro 3.

### *Segurança*

A ocorrência de eventos adversos graves foi similar entre os grupos: 20 pacientes no grupo placebo (24%), 42 pacientes no grupo sarilumabe 200 mg

(26%) e 51 pacientes no grupo sarilumabe 400 mg (29%). Um total de 20 (24%) pacientes do grupo placebo apresentaram algum evento adverso grave, o mesmo ocorrendo em 42 (26%) dos pacientes do grupo sarilumabe 200 mg e 51 (29%) dos pacientes do grupo sarilumabe 400 mg.

## NCT04315298

A publicação de Sivapalasingam et al. (43), que está em preprint, apresentou resultados do ensaio clínico adaptativo multicêntrico randomizado duplo cego e controlado por placebo de fases 2 e 3 (NCT431298) sobre o uso do sarilumabe para o tratamento de pacientes adultos hospitalizados. O estudo foi financiado pelas empresas Regeneron Pharmaceuticals, Inc. e Sanofi e foi realizado nos Estados Unidos.

Na fase 2, foram incluídos pacientes com idade a partir de 18 anos com diagnóstico de COVID-19, hospitalizados e recebendo suporte de oxigênio de baixo ou alto fluxo ou sob ventilação mecânica (invasiva ou não). Os pacientes foram randomizados na proporção 2:2:1 nos grupos sarilumabe 200 mg dose única, sarilumabe 400 mg dose única ou placebo. No entanto, o protocolo do estudo sofreu adaptações após uma análise interina de 457 pacientes incluídos nesta fase, a qual mostrou um potencial benefício da dose de 400 mg em pacientes que necessitavam de oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica e um potencial dano para pacientes que necessitavam suplementação de oxigênio de baixo fluxo ou que apresentavam falência múltipla de órgãos.

Diante disso, na fase 3, o braço de 200 mg de sarilumabe foi eliminado e uma dose de 800 mg foi incluída. Além disso, o recrutamento de pacientes sob oxigenação de baixo fluxo ou com falência múltipla de órgãos foi interrompido. Três coortes de pacientes foram analisadas nesta fase. A primeira consistiu em 1.365 pacientes sob ventilação mecânica invasiva que foram randomizados na proporção 2:1 entre os grupos sarilumabe 400 mg ou placebo. Na segunda coorte, 31 pacientes sob ventilação mecânica invasiva foram randomizados entre os grupos sarilumab 800 mg dose única ou placebo. A coorte 3 incluiu 8 pacientes sob suplementação de oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica

não invasiva, randomizados nos grupos sarilumabe 800 mg dose única ou placebo.

### *Eficácia*

O desfecho primário analisado na fase 3 foi a proporção de pacientes que apresentaram melhora clínica após 22 dias do início do tratamento que foi definida como uma melhora de 1 escore medida com uma escala ordinal de 7 pontos. Na coorte 1, 43,2% dos pacientes no grupo sarilumabe 400 mg apresentaram melhora clínica contra 35,5% no grupo placebo, no entanto a diferença não foi estatisticamente significativa (redução de risco de -7,5%, IC95%=-7,4 a 21,3; p= 0,3261).

Dentre os desfechos secundários, observou-se que a mortalidade no dia 29 foi igual a 36,4% no grupo sarilumabe e 41,9% no grupo placebo porém esta diferença não foi estatisticamente significativa (redução de risco de -5,5%, IC95%= -20,2 a 8,7; p = não informado). A descrição completa dos resultados encontrados para os desfechos primários e secundários da coorte 1 encontra-se no Quadro 3. Os resultados de eficácia das demais coortes não foi apresentado.

### *Segurança*

A incidência de eventos adversos foi similar entre os grupos sarilumabe 200 mg e 400 mg foi comparável e similar ao grupo placebo. Os eventos observados são consistentes com a doença e suas complicações. Os eventos graves observados foram parada cardíaca, insuficiência respiratória, choque séptico e insuficiência renal aguda.

**Quadro 3.** Principais resultados dos ensaios clínicos de avaliação do sarilumabe para o tratamento da COVID-19 que já foram publicados.

Desfecho		Medidas de desfecho		
		Intervenção		Controle
NCT02735707				
		Sarilumabe	Tocilizumabe	Placebo
Nº de dias sem receber suporte cardíaco e ventilatório (21 dias)	Mediana (IIQ)	11 (0 a 16)	10 (-1 a 16)	0 ( 1 a 15)
	RC Ajustada: Média (DP)	1,83 (0,44)	1,65 (0,23)	1
	Mediana (IC95%)	1,76 (IC95% 1,17 a 2,91)	1,64 (IC95% 1,25 a 2,14)	1
Nº de dias sem receber suporte cardíaco e ventilatório (subcomponentes)	Mortes no hospital - n(%)	10 (22)	98 (28)	142(36)
	Nº de dias (sobreviventes): Mediana (IIQ)	15 (6 a 17)	14 (7 a 17)	13(4 a 7)
Sobrevida hospitalar primária	RC Ajustada: Média (DP)	2,25 (0,96)	1,66 (0,31)	1
	Mediana (IC95%)	2.01 (IC95% 1,18 a 4,71)	1,64 (IC95% 1,14 a 2,35)	1
Sobrevida em 90 dias (tempo para o evento)	RC Ajustada: Média (DP)	1.94 (0,56)	1,60 (0,21)	1
	Mediana (IC95%)	1,82 (IC95%, 1,22 a 3,38)	1,59 (IC95% 1,24 a 2,05)	1
Dias livres de suporte ventilatório	RC Ajustada: Média (DP)	2,04 (0,53)	1,74 (0,25)	1
	Mediana (IC95%)	1,94 (IC95% 1,27 a 3,32)	1,73 (IC95% 1,31 a 2,27)	1
Dias livres de suporte circulatório	RC Ajustada: Média (DP)	1,95 (0,53)	1,70 (0,26)	1
	Mediana (IC95%)	1,85 (IC95% 1,20 a 3,30)	1,68 (IC95% 1,25 a 2,24)	1
Tempo até a alta da UTI	HR Ajustada: Média (DP)	1,69 (0,32)	1,43 (0,13)	1
	Mediana (IC95%)	1,64 (IC95% 1,21 a 2,45)	1,42 (IC95% 1,18 a 1,70)	1
Tempo até a alta hospitalar	HR Ajustada: Média (DP)	1,65 (0,31)	1,42 (0,13)	1
	Mediana (IC95%)	1,60 (IC95% 1,17 a 2,40)	1,41 (IC95% 1,18 a 1,70)	1
Escala ordinal de 8 categorias (14 dias)	RC Ajustada: Média (DP)	1,91 (0,43)	1,85 (0,26)	1

	Mediana (IC95%)	1,86 (IC95% 1,22 a 2,91)	1,83 (IC95% 1,40 a 2,41)	1
Progresso para ventilação mecânica invasiva, ECMO ou óbito (restrito àqueles não intubados no baseline)	Pacientes não intubados no baseline: n(%)	37(77,1)	242(68,5)	273(67,9)
	Pacientes que progrediram:n(%)	13 (35,1)	100 (41,3)	144 (52,7)
	RC Ajustada: Média (DP)	1,82 (0,55)	1,72 (0,33)	1
	Mediana (IC95%)	1,74 (IC95% 1,01 a 3,14)	1,69 (IC95% 1,17 a 2,42)	1
Eventos adversos graves		0	11	2,7
Óbitos n(%)		10 (22,2)	98 (28,0)	142 (35,8)
<b>NCT04327388</b>				
		<b>Sarilumabe 200mg</b>	<b>Sarilumabe 400mg</b>	<b>Placebo</b>
Nº de dias para a melhora (+2 pontos) em escala ordinal de 7 categorias (29 dias)	Mediana (IC95%)	10 (IC95% 9 a 12)	12 (IC95% 9 a 15)	12 (IC95% 9 a 15)
	HR (IC95%) vs Placebo	1,03 (IC95% 0,75 a 1,40)	1,14 (IC95% 0,84 a 1,54)	NA
Pacientes com vida em relação ao Controle (29 dias)	n(%)	143 (89,9)	159 (91,9)	77 (91,7)
	Diferença (IC95%) vs Placebo	-1,7 (IC95% -9,3 a 5,8)	0,2 (IC95% -6,9 a 7,4)	NA
Pacientes com vida em relação ao Controle (60 dias)	n(%)	142 (89,3)	155 (89,6)	75 (89,3)
	Diferença (IC95%) vs Placebo	0 (IC95% 8,2 a 8,2)	0,3 (IC95% 7,7 a 8,3)	NA
Pacientes que iniciaram ventilação mecânica, ventilação não invasiva ou uso de cânula nasal de alto fluxo	n(%)	26 (20,5)	33 (23,4)	13 (19,1)
	Diferença (IC95%) vs Placebo	1,4 (IC95% 10,3 a 13,0)	4,3 (IC95% 7,4 a 16,0)	NA
Pacientes que necessitaram de cuidados na UTI durante o estudo (após baseline)	n(%)	11 (11,2)	17 (14,9)	7 (12,5)
	Diferença (IC95%) vs Placebo	1,3 (IC95% 12,0 a 9,4)	2,4 (IC95% 8,4 a 13,3)	NA
Hospitalização de pacientes (60 dias)	MQ da média de dias (DP)	15,6 (1,0)	16,1 (0,9)	15,9 (1,3)
	Diferença (IC95%) vs Placebo	-0,2 (IC95% 3,5 a 3,0)	0,2 (IC95% 3,0 a 3,0)	NA

Pacientes com, pelo menos, 1 evento adverso de tratamento emergente: n(%)	103 (64,8)	121 (69,9)	55 (65,5)
Pacientes com, pelo menos, 1 evento adverso sério de tratamento emergente: n(%)	42 (26,4)	51 (29,5)	20 (23,8)
Pacientes com, pelo menos, 1 evento adverso sério de tratamento emergente, levando à morte: n(%)	17 (10,7)	18 (10,4)	9 (10,7)
Pacientes que receberam alta devido à recuperação (29 dias): n(%)	126 (79,2)	137 (79,2)	70 (83,3)
Pacientes que receberam alta devido à recuperação (60 dias): n(%)	135 (84,9)	144 (83,2)	73(86,9)
<b>NCT04315298</b>			
	<b>Sarilumabe 400mg</b>	<b>Placebo</b>	
Pacientes com melhora de $\geq 1$ ponto na escala ordinal de 7 pontos (dia 22): n(%)	57(43,2)	22(35,5)	
Mortalidade (dia 29): n(%)	(36,4)	(41,9)	
Mortalidade (dia 60): n(%)	(39,4)	(51,6)	
Pacientes com recuperação (dia 22): n(%)	(31,8)	(25,8)	

IC95% = intervalo de confiança de 95%; MQ=mínimos quadrados; DP=DP; HR=harzard ratio; RC=razão de chances; IIQ=intervalo interquartil; UTI=unidade de terapia intensiva; NA=não aplicável.

## 4. PANORAMA DA TECNOLOGIA

**Quadro 4.** Forças e fraquezas do sarilumabe para o tratamento da COVID-19.

Forças	Fraquezas
<p>O sarilumabe, por meio da inibição da IL-6, poderia prevenir a resposta hiperinflamatória que ocorre nos pacientes em estado grave e, dessa forma, evitar desfechos como a necessidade de ventilação mecânica invasiva e óbito.</p> <p>De acordo com resultados preliminares dos ensaios clínicos, o sarilumabe provavelmente não está associado ao aumento da ocorrência de eventos adversos graves quando comparado ao grupo controle.</p>	<p>Dados sobre eficácia são preliminares e a maioria dos estudos ainda está em andamento.</p> <p>Os ensaios clínicos sobre o uso do sarilumabe para o tratamento da COVID-19 são heterogêneos quanto às características de base dos pacientes, critérios de definição de gravidade dos casos e desfechos analisados, o que dificulta a comparação dos resultados.</p> <p>O tipo de cuidado padrão oferecido aos pacientes não é relatado nos ensaios e há dúvidas sobre o uso de corticoides sistêmicos, o que poderia afetar os desfechos analisados já que o uso destes</p>

medicamentos está associado à melhores prognósticos.

Dentre os estudos com resultados publicados, dois reportaram resultados negativos em que o sarilumabe não foi significativamente superior ao controle.

O único estudo com resultados publicados em que o sarilumabe foi superior ao grupo controle tem limitações metodológicas significativas, como ausência de cegamento, tamanho amostral pequeno e falta de controle do erro tipo I, o que pode afetar os resultados.

Fonte: Elaboração própria.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O sarilumabe é um anticorpo monoclonal humanizado com ação inibitória sobre a IL-6, que está sendo estudado como potencial agente farmacológico para o tratamento de adultos com COVID-19 em estado grave. O objetivo da terapia é prevenir a progressão da doença e evitar desfechos negativos, como o uso de ventilação mecânica invasiva e o óbito. Não existe aprovação ou autorização de uso emergencial para esse medicamento no tratamento da COVID-19 em nenhum dos países pesquisados, até a última atualização desse documento.

Até o momento dessa pesquisa, foram identificados 16 ensaios clínicos que avaliam o uso do sarilumabe no tratamento da COVID-19, a maioria ainda em andamento. Os estudos são heterogêneos em relação aos critérios de inclusão de pacientes, características de base, tipo de tratamento padrão e uso de corticoides, desfechos avaliados e sua definição, e em relação ao local de estudo. Essas diferenças dificultam a comparação de resultados entre os estudos.

Foram identificados resultados publicados para três ensaios clínicos. Em dois deles, NCT04327388 e NCT04315298, o sarilumabe não foi superior ao controle. No primeiro, publicado por Lescure et al. (40), não foi verificada

superioridade do sarilumabe em relação ao controle nos desfechos: tempo para melhora e proporção de pacientes vivos após 29 dias da administração do medicamento.

REMAP-CAP (NCT02735707) (42) foi o único estudo identificado com resultados positivos publicados. Nesse estudo, o sarilumabe foi melhor que o controle nos seguintes desfechos: total de dias livre de suporte à vida, sobrevida hospitalar, tempo até internação em unidade de terapia intensiva, sobrevida em 90 dias e tempo para alta hospitalar. No entanto, esses resultados devem ser interpretados com cautela tendo em vista que é um estudo ainda em andamento e que apresenta limitações, como pequeno número de pacientes incluídos na análise, ausência de mascaramento e falta de controle do erro tipo I.

Cabe ressaltar que existem outros inibidores de IL-6, além do sarilumabe, atualmente sendo estudados para tratamento da COVID-19, como é o caso do anticorpo monoclonal tocilizumabe (17). De fato, apesar de o NICE recomendar o uso off label do sarilumabe para tratar pacientes com COVID-19 em estado grave, esta é uma segunda opção e o uso do tocilizumabe é preferível (33). O NIH também recomenda o uso do tocilizumabe em detrimento ao sarilumabe com a justificativa de que as evidências a respeito do primeiro são de melhor qualidade (32). No entanto, foge do escopo deste alerta discutir a eficácia e segurança do tocilizumabe no tratamento da COVID-19.

As evidências atualmente disponíveis sobre o uso do sarilumabe no tratamento da COVID-19 ainda não são suficientes para afirmar os benefícios da tecnologia. No entanto, diversos estudos clínicos ainda se encontram em andamento, de forma que, à medida que seus resultados forem disponibilizados, novas evidências podem alterar sua indicação para o tratamento da COVID-19.

## REFERÊNCIAS

1. Kevzara® (sarilumab). Solution for subcutaneous injection, 150 mg/1.14 mL or 200 mg/1.14 mL solution in a single-dose pre-filled pen interleukin-6 (IL-6) receptor antagonist [product monograph]. 2019 [citado 5 de fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://products.sanofi.ca/en/Kevzara-en.pdf>
2. Du P, Geng J, Wang F, Chen X, Huang Z, Wang Y. Role of IL-6 inhibitor in treatment of COVID-19-related cytokine release syndrome. *Int J Med Sci.* 2021;18(6):1356–62.
3. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. *IJMS.* 28 de novembro de 2019;20(23):6008.
4. Crisafulli S, Isgrò V, La Corte L, Atzeni F, Trifirò G. Potential Role of Anti-interleukin (IL)-6 Drugs in the Treatment of COVID-19: Rationale, Clinical Evidence and Risks. *BioDrugs.* Agosto de 2020;34(4):415–22.
5. Center for Drug Evaluation and Research. Approval Package for: APPLICATION NUMBER 761037Orig1s000 [Internet]. 2017. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/761037Orig1s000Approv.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761037Orig1s000Approv.pdf)
6. European Medicines Emergency [Internet]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kevzara>
7. Health Canada. Drug Product Database online query [Internet]. Disponível em: <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>
8. Pharmaceutical Evaluation Division, Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau, Ministry of Health, Labour, and Welfare. Kevzara for SC Injection\_Review Report\_Sanofi K.K. 2017.
9. Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report for Sarilumab (rch) [Internet]. 2019. Disponível em: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-sarilumab-rch-190408.pdf>
10. Clinical Trials [Internet]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
11. EU Clinical Trials Register [Internet]. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
12. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform [Internet]. Disponível em: <https://www.who.int/ictrp/en/>
13. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em 04 de junho de 2021.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Painel Coronavírus no Brasil. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/> Acesso em: 04 junho 2021.
15. USA.gov. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>

16. Eastin C, Eastin T. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The Journal of Emergency Medicine*. Abril de 2020;58(4):711–2.
17. 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 Emergency and Critical Care Group*, organizador. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 18 de março de 2021. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013881>
18. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *The Lancet Respiratory Medicine*. Abril de 2021;9(4):407–18.
19. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. 28 de julho de 2020;71(15):762–8.
20. Sriram K, Insel PA. Inflammation and thrombosis in COVID-19 pathophysiology: proteinase-activated and purinergic receptors as drivers and candidate therapeutic targets. *Physiological Reviews*. 1 de abril de 2021;101(2):545–67.
21. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and META-ANALYSIS. *Rev Med Virol*. Novembro de 2020;30(6):1–9.
22. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. Março de 2020;395(10229):1033–4.
23. Yale IMPACT Team, Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*. 20 de agosto de 2020;584(7821):463–9.
24. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*. Julho de 2016;8(8):959–70.
25. Brasil. 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 Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Farmacológico. Maio de 2021. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210517\\_Relatorio\\_Diretrizes\\_Brasileiras\\_COVID\\_Capitulo\\_2\\_CP\\_37.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210517_Relatorio_Diretrizes_Brasileiras_COVID_Capitulo_2_CP_37.pdf)
26. Asahi Kasei Pharma Corp. Kevzara® Subcutaneous Injection, a treatment for rheumatoid arthritis, in Japan [Internet]. 2018. Disponível em: <https://www.asahi-kasei.com/news/2017/e180205.html>
27. Clarivate Analytics. Sarilumab Cortellis. 2021.

28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Denominações Comuns Brasileiras [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/dcb>
29. INPI. Revista da Propriedade Industrial - Resolução no 22/2013 de 18 de março de 2013 [Internet]. Disponível em: <http://revistas.inpi.gov.br/rpi/>
30. NHS England and NHS Improvement coronavirus. Interim Clinical Commissioning Policy: Remdesivir for patients hospitalised with COVID-19 (adults and children 12 years and older) [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/publication/interim-clinical-commissioning-policy-remdesivir-for-patients-hospitalised-with-covid-19-adults-and-children-12-years-and-older/>
31. Clinical Pharmacology Task Group. Government of Canada. Ad-hoc COVID-19 Clinical Pharmacology Task Group: Statement on tocilizumab and sarilumab.
32. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immunomodulators/interleukin-6-inhibitors/>. Acesso em 2 de maio de 2021.
33. NICE. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 (NG191). Abril de 2021.
34. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [Internet]. Australia; 2021. Disponível em: <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/nVxW3j>
35. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Tocilizumab and Sarilumab: Evidence Review and Appraisal [Internet]. Fevereiro de 2021. Disponível em: <https://cadth.ca/sites/default/files/covid-19/hc0014-001-tocilizumab-and-sarilumab-update1-mar25.pdf>
36. EUnetHTA Rolling Collaborative Review (RCR12) Authoring Team. Sarilumab for the treatment of COVID-19 [Internet]. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2020. 21 p. Disponível em: <https://www.eunethta.eu>
37. AIHTA Policy Brief N.:002\_V13 2021: COVID-19, HSS/Horizon Scanning, Living Document [Internet]. Austria; Abril de 2021. Disponível em: [https://eprints.aihta.at/1234/116/Policy\\_Brief\\_002\\_Update\\_04.2021.pdf](https://eprints.aihta.at/1234/116/Policy_Brief_002_Update_04.2021.pdf)
38. Cochrane COVID-19 Study Register [Internet]. Disponível em: <https://covid-19.cochrane.org/>
39. Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos [Internet]. Disponível em: <https://ensaiosclinicos.gov.br>
40. Lescure F-X, Honda H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. Maio de 2021;9(5):522–32.
41. Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Adhikari NK, Angus DC, Arabi YM, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *The Lancet Infectious Diseases*. Agosto de 2020;20(8):e192–7.

42. The REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med. 22 de abril de 2021;384(16):1491–502.

43. Sivapalasingam S, Lederer DJ, Bhore R, Hajizadeh N, Criner G, Hosain R, et al. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Sarilumab in Hospitalized Patients with Covid-19. 14 de maio de 2021. Disponível em:  
<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.05.13.21256973>

## APÊNDICES

### Apêndice 1

A pesquisa por documentos de agências e outras instituições que realizam avaliação de tecnologias em saúde foi realizada no dia 20 de abril de 2021 e incluiu as seguintes instituições:

National Institute for Health Technology (NICE) – Inglaterra;

National Institute of Health - Estados Unidos;

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Canadá;

Scottish Medicines Consortium (SMC) – Escócia;

National Health and Medical Research Council (NHMRC) – Austrália;

Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) – Alemanha;

Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA) – Áustria;

European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA);

Instituto De Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) – Colômbia;

Instituto de efectividad clínica y sanitaria (IECS) – Argentina.

## Apêndice 2

Estratégia de busca na base de dados Medline via Pubmed

Data: 17/04/2021 (data de atualização: 02/06/2021)

N= 26

```
(((((("Coronavirus"[Mesh]) OR ((coronavirus* or coronavirinae* or Coronavirus* or Coronovirus* or Wuhan* or Hubei* or Huanan or "2019-nCoV"[Title/Abstract] or 2019nCoV or nCoV2019 or "nCoV-2019"[Title/Abstract] or "COVID-19"[Title/Abstract] or COVID19 or "CORVID-19"[Title/Abstract] or CORVID19 or "WN-CoV"[Title/Abstract] or WNCov or "HCoV-19"[Title/Abstract] or HCoV19 or CoV or "2019 novel*"[Title/Abstract] or Ncov or "n-cov"[Title/Abstract] or "SARS-CoV-2"[Title/Abstract] or "SARSCoV-2"[Title/Abstract] or "SARSCoV2"[Title/Abstract] or "SARSCoV2"[Title/Abstract] or SARSCov19 or "SARS-Cov19"[Title/Abstract] or "SARSCov-19"[Title/Abstract] or "SARS-Cov-19"[Title/Abstract] or Ncover or Ncorona* or Ncorono* or NcovWuhan* or NcovHubei* or NcovChina* or NcovChinese*))) OR (((respiratory*[Title/Abstract] AND (symptom*[Title/Abstract] OR disease*[Title/Abstract] OR illness*[Title/Abstract] OR condition*)) [Title/Abstract] OR "seafood market*" [Title/Abstract] OR "food market*" [Title/Abstract] AND (Wuhan*[Title/Abstract] OR Hubei*[Title/Abstract] OR China*[Title/Abstract] OR Chinese*[Title/Abstract] OR Huanan*) [Title/Abstract])) OR ("severe acute respiratory syndrome*" [Title/Abstract])) OR (((outbreak*[Title/Abstract] OR wildlife*[Title/Abstract] OR pandemic*[Title/Abstract] OR epidemic*) [Title/Abstract] AND (China*[Title/Abstract] OR Chinese*[Title/Abstract] OR Huanan*) [Title/Abstract])) OR ((corona*[Title/Abstract] OR corono*) [Title/Abstract] AND (virus*[Title/Abstract] OR viral*[Title/Abstract] OR virinae*) [Title/Abstract])) AND ((sarilumab) OR (kevzara) OR (SAR153191) OR (REGN88)) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))
```

Estratégia de busca na base de dados Embase

Data: 17/04/2021 (data de atualização: 02/06/2021)

N= 68

```
('coronavirus disease 2019'/mj OR '2019 novel coronavirus disease':ti,ab OR '2019 novel coronavirus infection':ti,ab OR '2019-ncov disease':ti,ab OR '2019-ncov infection':ti,ab,kw OR 'covid':ti,ab OR 'covid 19':ti,ab OR 'covid 2019':ti,ab OR 'covid-19':ti,ab OR 'covid19':ti,ab OR 'sars coronavirus 2 infection':ti,ab OR 'sars-cov-2 disease':ti,ab OR 'sars-cov-2 infection':ti,ab OR 'sars-cov2 disease':ti,ab OR 'sars-cov2 infection':ti,ab OR 'sarscov2 disease':ti,ab OR 'sarscov2 infection':ti,ab OR 'wuhan coronavirus disease':ti,ab OR 'wuhan coronavirus infection':ti,ab OR 'coronavirus disease 2019':ti,ab OR 'ncov 2019 disease':ti,ab OR 'ncov 2019 infection':ti,ab OR 'novel coronavirus 2019 disease':ti,ab OR 'novel coronavirus 2019 infection':ti,ab OR 'novel coronavirus disease 2019':ti,ab OR 'novel coronavirus infection 2019':ti,ab) AND ('sarilumab':ti,ab OR 'kevzara':ti,ab OR 'SAR153191':ti,ab OR 'REGN88':ti,ab )
```

### Apêndice 3

O estudo de Lescure et al. (xx) utilizou uma escala ordinal de 7 categorias para classificar melhora na severidade de insuficiência respiratória para pacientes com COVID-19. Segundo tal escala, escore 1 caracteriza morte; 2 paciente hospitalizado em ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea; 3 paciente hospitalizado em ventilação não invasiva ou em uso de dispositivos de oxigênio de alto fluxo; 4 paciente hospitalizado, necessitando de suplementação de oxigênio; 5 paciente hospitalizado, sem a necessidade de oxigênio suplementar, porém, exigindo cuidados médicos contínuos (relacionados ao COVID-19 ou outros); 6 paciente hospitalizado sem a necessidade de oxigênio suplementar ou de cuidados médicos contínuos; e 7 paciente de alta hospitalar.

Com o mesmo objetivo, o estudo do ensaio REMAP-CAP (39) utilizou uma escala ordinal proposta pela Organização Mundial de Saúde (38). Segundo essa escala, 0 significa que o paciente não foi infectado, não houve detecção do vírus Sars-CoV-2; 1 paciente encontra-se assintomático apesar da detecção do vírus; 2 paciente sintomático e independente; 3 paciente sintomático, necessitando de cuidados; 4 paciente hospitalizado, sem oxigenioterapia; 5 paciente hospitalizado, necessitando de oxigênio por máscaras ou cânula nasal; 6 paciente hospitalizado, necessitando de ventilação mecânica não invasiva ou uso de dispositivos de oxigênio de alto fluxo; 7 intubação e ventilação mecânica,  $pO_2/FiO_2 \geq 150$  ou  $SpO_2/FiO_2 \geq 200$ ; (8) ventilação mecânica com  $pO_2/FiO_2 < 200$  ou vasopressores; 9 ventilação mecânica com  $pO_2/FiO_2 < 150$  e vasopressores, diálise ou oxigenação por membrana extracorpórea; 10 morte  $pO_2$  é a pressão parcial de oxigênio,  $FiO_2$  é a fração de oxigênio inspirado e  $SpO_2$  é a saturação de oxigênio. De acordo com esta escala, A doença é classificada como doença ambulatorial leve (escores 1, 2 ou 3), doença hospitalar moderada (escore 4 ou 5) ou doença hospitalar grave (escores 6, 7, 8 ou 9).