

25 mars 2021

Réponse en continu

COVID-19 et biothérapies dirigées contre l'interleukine 6 ou son récepteur

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)



Cette réponse a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé et la Direction et de la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

#### RESPONSABILITÉ

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication. Les positions qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

#### MISE À JOUR

Suivant l'évolution de la situation, les conclusions de cette réponse mise à jour pourraient être appelées à changer.

#### Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2021 Bibliothèque et Archives Canada, 2021 ISBN 978-2-550-86479-0 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2021

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et biothérapies dirigées contre l'interleukine 6 ou son récepteur. Québec, Qc : INESSS; 2021. 108 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.



# COVID-19 et biothérapies dirigées contre l'interleukine 6 ou son récepteur

Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés en réponse à une interpellation du ministère de la Santé et des Services sociaux dans le contexte de la crise sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux. Bien que les constats reposent sur un repérage exhaustif des données scientifiques publiées, sur l'évaluation de la qualité méthodologique des études et sur une appréciation du niveau de preuve scientifique par paramètre clinique d'intérêt ainsi que sur la consultation de cliniciens avec différentes spécialités et expertises, le processus ne repose pas entièrement sur les normes habituelles à l'INESSS. Dans les circonstances d'une telle crise de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données, qu'elles soient de nature scientifique ou contextuelle, susceptibles de lui faire modifier cette réponse.

#### POSITIONS CLINIQUES DE L'INESSS - 25 mars 2021

En se basant sur la documentation scientifique disponible, sur les consultations menées, les positions d'autres organisations et en adaptant sa démarche évaluative au contexte et aux incertitudes entourant les données, l'INESSS estime que :

#### SRAS-CoV-2 confirmée, patients hospitalisés SANS besoin d'oxygénothérapie



L'usage de biothérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur est non conseillé en dehors d'un protocole de recherche, chez les patients hospitalisés qui n'ont pas besoin d'un apport en oxygène en raison d'une plausibilité biologique moindre, de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels selon le stade de l'infection, et parce que d'autres options thérapeutiques pourraient être plus avantageuses.

### SRAS-CoV-2 confirmée, patients hospitalisés

Considérant les risques de pénurie, le recours au tocilizumab, ou alternativement au sarilumab, chez des patients atteints de formes graves de COVID-19 devrait être réservé aux circonstances dans lesquelles leurs bénéfices ont été clairement démontrés (outil clinique). La disponibilité de ces biothérapies devra être préservée pour certaines indications sans autre option alternative, par exemple les patients atteints d'un syndrome de libération des cytokines causé par une immunothérapie à base de cellules CAR T.

SRAS-CoV-2 confirmée, patients hospitalisés AVEC besoin d'une oxygénation à faible débit dû à la COVID-19

Un traitement avec du tocilizumab, en combinaison avec des standards de soins incluant la dexaméthasone ou un corticostéroïde équivalent, pourrait être amorcé, chez les patients hospitalisés dont l'état nécessite une oxygénation à faible débit, uniquement en présence d'une inflammation systémique caractérisée par une élévation de la protéine C réactive (plus de 75 mg/L) chez des patients à haut risque de complications, en raison des avantages cliniques démontrés sur l'évolution clinique, la durée d'hospitalisation, le taux d'admission, les nouveaux besoins en ventilation mécanique invasive et la mortalité ainsi que du faible risque d'apparition d'effets indésirables majeurs. Une vigilance devrait cependant s'exercer pour détecter toute infection secondaire associée à la prise du tocilizumab, ainsi que tout autre effet indésirable potentiellement relié au traitement.



Des incertitudes scientifiques demeurent concernant les avantages cliniques du sarilumab chez des patients sous oxygène à faible débit. La publication des résultats finaux de l'étude RECOVERY permettra de consolider les niveaux de preuve scientifique et mieux apprécier les effets potentiels du sarilumab chez cette population.



L'usage de siltuximab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-6, est <u>non</u> <u>conseillé</u> en dehors d'un protocole de recherche, chez les patients patients hospitalisés dont l'état nécessite une oxygénation à faible débit en raison de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels.

SRAS-CoV-2 confirmée, patients hospitalisés AVEC besoin d'une oxygénation à haut débit ou d'une ventilation mécanique non invasive dû à la COVID-19

Un traitement avec du tocilizumab, ou du sarilumab comme option alternative<sup>1</sup>, **en combinaison avec des standards de soins incluant la dexaméthasone ou un corticostéroïde équivalent**, <u>est fortement suggéré</u> chez les patients hospitalisés dont l'état nécessite une oxygénation à haut débit ou une ventilation mécanique non invasive, idéalement lorsqu'ils sont hospitalisés depuis moins de 14 jours dus à la COVID-19 et qu'environ 24 heures ou moins<sup>2</sup> séparent l'amorce du traitement et la mise en place du support respiratoire<sup>3</sup>, en raison des avantages cliniques démontrés sur l'évolution clinique, la durée d'hospitalisation, le taux d'admission et la durée de séjour aux soins intensifs et la mortalité ainsi que du faible risque d'apparition d'effets indésirables majeurs.



Une vigilance devrait cependant s'exercer pour détecter toute infection

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> En cas de pénurie de tocilizumab

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Le principe est de traiter les patients le plus tôt possible

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation mécanique non invasive

secondaire associée à la prise du tocilizumab ou du sarilumab, ainsi que tout autre effet indésirable potentiellement relié au traitement.



L'usage de siltuximab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-6, est <u>non conseillé</u> en dehors d'un protocole de recherche, chez les patients hospitalisés dont l'état nécessite une oxygénation à haut débit ou une ventilation mécanique non invasive en raison de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels.

# SRAS-CoV-2 confirmée, patients hospitalisés AVEC besoin d'une ventilation mécanique invasive dû à la COVID-19

Un traitement avec du tocilizumab, ou du sarilumab comme option alternative<sup>4</sup>, en combinaison avec des standards de soins incluant la dexaméthasone ou un corticostéroïde équivalent, est fortement suggéré chez les patients hospitalisés dont l'état nécessite une ventilation mécanique invasive, idéalement lorsqu'ils sont hospitalisés depuis moins de 14 jours dû à la COVID-19 et qu'environ 24 heures ou moins<sup>5</sup> séparent l'amorce du traitement et la mise en place du support respiratoire ou cardiovasculaire<sup>6</sup>, en raison des avantages cliniques démontrés sur l'évolution clinique, la durée d'hospitalisation, le taux d'admission et la durée de séjour aux soins intensifs et la mortalité ainsi que du faible risque d'apparition d'effets indésirables majeurs. Une vigilance devrait cependant s'exercer pour détecter toute infection secondaire associée à la prise du tocilizumab ou du sarilumab, ainsi que tout autre effet indésirable potentiellement relié au traitement.





L'usage du siltuximab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-6, est non conseillé en dehors d'un protocole de recherche, chez les patients hospitalisés dont l'état nécessite une ventilation mécanique invasive en raison de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels.

## SRAS-CoV-2 confirmée, population particulière (enfant, femme enceinte) hospitalisée due à la COVID-19



Populations exclues des études. Si les avantages potentiels surpassent les risques, le tocilizumab ou le sarilumab comme option alternative<sup>7</sup>, **en combinaison avec des standards de soins**, <u>pourrait être considéré au cas par cas</u> chez les enfants atteints de la COVID-19 et dont l'état nécessite une hospitalisation et une oxygénation à haut débit ou une oxygénothérapie invasive ou non. Idéalement ces thérapies devraient être administrées environ 24h ou moins après l'initiation du support

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> En cas de pénurie de tocilizumab

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Le principe est de traiter les patients le plus tôt possible

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> sous ventilation mécanique invasive, sous vasopresseur ou ionotrope

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> En cas de pénurie de tocilizumab

respiratoire ou cardiovasculaire à des patients hospitalisés depuis moins de 14 jours en raison de la COVID-19. Elles peuvent également être envisagées chez ceux dont l'état nécessite une oxygénation à faible débit en présence d'une élévation des marqueurs inflammatoires laissant présager un risque élevé de complications.



L'usage de siltuximab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-6, est non conseillé en dehors d'un protocole de recherche, chez les enfants et femmes enceintes hospitalisés dus à la COVID-19 en raison de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels.

#### Autres considérations importantes

Compte tenu du manque de données cliniques disponibles, des incertitudes scientifiques demeurent concernant

- les moins de 18 ans et les femmes enceintes ou qui allaitent
- les avantages cliniques du sarilumab et d'autres biothérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur (p.ex. siltuximab)

La participation aux efforts de recherche demeure importante pour documenter les effets de ces médicaments dans le traitement de la COVID-19. Ainsi, pour les conditions où il persiste des incertitudes, et lorsque le contexte le permet, un enrôlement dans un protocole de recherche devrait être considéré.

D'autres essais cliniques sont en cours de réalisation. La publication des résultats dans un journal révisé par les pairs des études en cours, combiné à celle de l'essai RECOVERY et d'autres résultats de REMAP-CAP sur des paramètres secondaires permettront de consolider les niveaux de preuve scientifique et mieux apprécier les effets potentiels des biothérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur dans le traitement des personnes ayant la COVID-19 dont l'intensité des symptômes associée à l'infection par le SRAS-CoV-2 requiert une hospitalisation.

Pour un résumé de l'état actuel des connaissances, par population ainsi que le niveau de preuve scientifique de différents paramètres d'efficacité et d'innocuité se référer au tableau résumé ci-dessous.

RÉSUMÉ DE I Paramètres d'intérêts	L'ÉTAT ACTUEL DES CO Médicaments visés	ONNAISSANCES Nombre d'études et devis	SCIENTIFIQUES ET DU NIVEAU DE PREUVE S Sens de l'énoncé de preuve scientifique	Niveau de preuve
Traitement-SRAS-CoV-2 confirmée, patients hospitalisés dus à la COVID-19			Scientifique	
Évolution clinique	Tocilizumab	8 ECRA	Amélioration de l'évolution clinique <sup>a</sup>	Modéré
	Sarilumab	2 ECRA	Amélioration de l'évolution clinique <sup>c</sup>	Faible
	Siltuximab	Aucun ECRA	s.o.	Insuffisant

RÉSUMÉ DE L	RÉSUMÉ DE L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES ET DU NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE			
Paramètres d'intérêts	Médicaments visés	Nombre d'études et devis	Sens de l'énoncé de preuve scientifique	Niveau de preuve scientifique
Durée d'hospitalisation	Tocilizumab	5 ECRA	Diminution de la durée d'hospitalisation <sup>a</sup>	Modéré
	Sarilumab	2 ECRA	Diminution de la durée d'hospitalisation <sup>c</sup>	Faible
	Siltuximab	Aucun ECRA	S.O.	Insuffisant
	Tocilizumab	4 ECRA	Augmentation du taux de sortie d'hôpital <sup>b</sup>	Modéré
Taux de sortie d'hôpital	Sarilumab	1 ECRA	Aucun effet sur le taux de sortie d'hôpital	Faible
	Siltuximab	Aucun ECRA	S.O.	Insuffisant
	Tocilizumab	3 ECRA	Diminution des admissions aux soins intensifs	Modéré
Admission aux soins intensifs	Sarilumab	1 ECRA	Aucun effet sur le taux d'admission aux soins intensifs	Faible
	Siltuximab	Aucun ECRA	s.o.	Insuffisant
	Tocilizumab	2 ECRA	Diminution de la durée de séjour aux soins intensifs <sup>c</sup>	Modéré
Durée de séjour aux soins intensifs	Sarilumab	1 ECRA	Diminution de la durée de séjour aux soins intensifs <sup>c</sup>	Faible
	Siltuximab	Aucun ECRA	s.o.	Insuffisant
	Tocilizumab	3 ECRA	Diminution des nouveaux besoins en ventilation mécanique invasive <sup>b</sup>	Modéré
Besoin d'une ventilation mécanique	Sarilumab	Aucun ECRA	s.o.	Insuffisant
invasive	Siltuximab	1 étude de cohorte	Tendance vers une diminution des besoins en ventilation mécanique invasive	Insuffisant
	Tocilizumab	8 ECRA	Diminution de la mortalité <sup>a</sup>	Élevé
Survie/mortalité	Sarilumab	2 ECRA	Diminution de la mortalité <sup>c</sup>	Faible
	Siltuximab	1 étude de cohorte	Diminution de la mortalité	Insuffisant
Traitement-SRAS-CoV-2 confirmée, patients hospitalisés dus à la COVID-19				
Innocuité	Tocilizumab	8 ECRA	Pas d'apparition d'effets indésirables majeurs comparativement aux groupes contrôles	Modéré
iiiioculte	Sarilumab	2 ECRA	Effets les plus fréquents : infections secondaires	

RÉSUMÉ DE L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES ET DU NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE				
Paramètres d'intérêts	Médicaments visés	Nombre d'études et devis	Sens de l'énoncé de preuve scientifique	Niveau de preuve scientifique
	Siltuximab	1 étude de cohorte	Résultats du groupe comparateur non rapportés. Effets les plus fréquents : infections secondaires	Insuffisant

Abréviations : ECRA : essai contrôlé à répartition aléatoire; n.d. : non disponible; s.o. : sans objet

- a = Chez une personne sous oxygénothérapie et avec une inflammation systémique confirmée, ou sous support respiratoire ou cardiovasculaire à l'amorce du traitement.
- b = Chez une personne sous oxygénothérapie et avec une inflammation systémique confirmée à l'amorce du traitement.
- c = Chez une personne sous support respiratoire ou cardiovasculaire à l'amorce du traitement

### PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

La COVID-19 est une maladie causée par le virus SRAS-CoV-2 qui infecte préférentiellement les cellules qui expriment à leur surface l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (de l'anglais ACE 2) [Letko et al., 2020; Zhou et al., 2020] présente majoritairement dans le tractus respiratoire, mais aussi le tube digestif, les reins et le cœur [Zou et al., 2020; Li et al., 2003]. Une fois le virus à l'intérieur de la cellule, toute la machinerie cellulaire et le matériel protéique et génomique sont détournés en faveur de la production de protéines virales puis de la réplication de l'ARN qui sont nécessaires à la fabrication de nouvelles copies du virus [Fehr et Perlman, 2015]. Dès les premiers signes d'infection, la réponse immunitaire innée constitue une barrière essentielle contre les dommages liés à la multiplication virale. Déclenchée par la reconnaissance de signatures moléculaires virales ou cellulaires, cette réponse converge vers la production de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires ainsi que d'interférons de type I, une étape qui permet notamment le recrutement d'autres cellules immunitaires puis la mobilisation et la coordination de la réponse nécessaire pour contenir et enrayer l'infection.

Il a été démontré que la forme grave de la COVID-19 est associée à une pneumonie interstitielle puis à des dommages alvéolaires pouvant précipiter un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). La diminution de la perfusion sanguine provoque un dysfonctionnement d'un ou plusieurs organes et parfois un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) menant au décès [Yang et al., 2020]. Les données actuellement disponibles indiquent que le développement de cette forme sévère de COVID-19 pourrait être causé par la survenue d'un syndrome de libération de cytokines (SLC) proinflammatoires (cytokine release syndrome, CRS) [Liu et al., 2020]. Ce dernier est une réponse aberrante du système immunitaire; il a été mis en évidence dans diverses pathologies infectieuses, dont certaines infections respiratoires humaines causées par des coronavirus [Channappanavar et Perlman, 2017]. Cette cascade inflammatoire peut mener à un choc cytokinique lorsque la production de cytokines en excès est autoentretenue. Ce phénomène d'inflammation massive entraine une augmentation importante de la perméabilité vasculaire; l'entrée de fluides et de cellules sanguines dans les alvéoles mène à l'aggravation de la dyspnée et à la survenue d'une détresse respiratoire.

Plusieurs cytokines dont les taux sériques accrus ont été mesurés chez des patients ayant une présentation clinique sévère de COVID-19 ont été identifiées comme cibles potentielles pour limiter cette cascade inflammatoire massive, dont l'interleukine 6 (IL-6)[Cron et Chatham, 2020; Diao et al., 2020]. Cette cytokine est produite principalement par la lignée myéloïde (monocytes et granulocytes), ainsi que les fibroblastes, les cellules endothéliales et les myocytes en réponse à des stimuli microbiens ou cellulaires [Jones et Jenkins, 2018; Akira et al., 1993]. Pour exercer ses activités, l'IL-6 doit d'abord se lier à son récepteur (IL-6R). Ensuite, ce complexe IL-6/IL-6R s'associe à la glycoprotéine (gp) 130 transmembranaire laquelle possède plusieurs motifs de signalisation intracellulaire dans son domaine cytoplasmique dont l'activation mène à la transduction de signaux via les Janus kinases (JAK), une voie hautement régulée par

des mécanismes d'activation et de suppression (revue par [Kang *et al.*, 2019; Narazaki et Kishimoto, 2018]). Contrairement à la gp130 qui est exprimée sur toutes les cellules, l'IL-6R n'est exprimé qu'à la surface de quelques cellules, notamment les hépatocytes, les neutrophiles, les monocytes, les lymphocytes B et les lymphocytes T CD4+ [Narazaki et Kishimoto, 2018]. L'IL-6R peut aussi se trouver sous forme soluble, soit à la suite du clivage de la forme membranaire par des métalloprotéinases ou par la production d'une isoforme alternative permettant sa sécrétion (revue par [Kang *et al.*, 2019; Narazaki et Kishimoto, 2018]). La signalisation médiée par l'association de l'IL-6 et l'IL-6R membranaire à la gp130 est dite classique alors que celle passant par l'IL-6R soluble est nommée trans-signalisation. Le complexe IL-6/IL-6R soluble se lie à la gp130 de cellules qui n'expriment pas l'IL-6R, ce qui explique les effets pléiotropiques de l'IL-6. La neutralisation de l'IL-6, que ce soit par des anticorps dirigés contre l'IL-6 ou contre son récepteur, bloque à la fois la voie de signalisation classique et la trans-signalisation [Kang *et al.*, 2019].

Cette cytokine, par le biais de la voie de signalisation classique ou trans, joue un rôle important dans la réponse inflammatoire, y compris la production de protéines de phase aigüe telle la protéine C réactive (acronyme anglais CRP) par les hépatocytes, et le développement de la réponse immunitaire adaptative. Elle joue également un rôle dans l'homéostasie de la moelle osseuse, la régénération hépatique, le maintien de l'équilibre métabolique, dont celui du fer, puis la régulation du système nerveux central (revue par [Kang et al., 2019]). Malgré des mécanismes de régulation stricts à différentes étapes clés de l'activation de la cascade de signalisation médiée par l'IL-6, des dysfonctionnements peuvent survenir et engendrer des maladies auto-immunes ou inflammatoires chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde (PAR), les maladies inflammatoires de l'intestin, certains cancers ainsi que le syndrome de libération des cytokines (revue par [Zhang et al., 2020; Jones et Jenkins, 2018]).

Depuis le début de la pandémie, plusieurs évidences suggèrent un rôle de l'IL-6 dans les manifestations inflammatoires dont font état des patients ayant développé une forme grave de la COVID-19 [Chen *et al.*, 2020; Conti *et al.*, 2020; Coomes et Haghbayan, 2020; Herold III *et al.*, 2020; Mehta *et al.*, 2020; Qin *et al.*, 2020; Ruan *et al.*, 2020; Wan *et al.*, 2020]. Les résultats d'une méta-analyse ont montré que les patients ayant développé une forme sévère ou critique de la maladie présentent des taux d'IL-6 près de trois fois plus élevés comparés aux patients qui ont une maladie modérée [Coomes et Haghbayan, 2020]. De plus, des taux élevés d'IL-6 sont associés de manière significative, avec des issues cliniques défavorables comme l'admission aux soins intensifs, le SDRA et le décès. Une revue de rapports de cas montre que le risque d'insuffisance respiratoire est 22 fois plus élevé pour les patients dont le taux d'IL-6 est ≥ 80 pg/ml [Herold III *et al.*, 2020].

Ainsi, il a été demandé à l'INESSS de suivre l'avancement des connaissances et d'évaluer la place des biothérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur dans le traitement de la COVID-19, puis d'actualiser la réponse en continu le cas échéant.

Actuellement, deux anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre le récepteur de l'IL-6 humaine sont disponibles commercialement au Canada soit le tocilizumab (Actemra<sup>MC</sup>)

et le sarilumab (Kevzara<sup>MC</sup>) ainsi qu'un anticorps monoclonal dirigé contre la forme soluble bioactive de l'IL-6, le siltuximab (Sylvant<sup>MC</sup>) [Santé Canada, 2019]. Compte tenu de la publication de résultats de nouvelles études cliniques sur le tocilizumab et le sarilumab, y compris la publication du 20 janvier 2021 dans le BMJ, puis de la mise à jour de positions d'autres organisations sur l'usage des biothérapies ciblant l'IL-6 ou son récepteur comme traitement à visée thérapeutique de la COVID-19, il a été convenu par l'INESSS de mettre à jour cette réponse.

## 1. MÉTHODOLOGIE

#### Questions d'évaluation

Comparativement aux standards de soins, est-ce que les biothérapies ciblant l'IL-6 ou son récepteur sont efficaces et sécuritaires pour traiter les patients (adulte, enfant, femme enceinte) avec une infection au SRAS-CoV-2 confirmée dont l'état, à l'amorce, exige

- une hospitalisation sans recours à une oxygénothérapie;
- une hospitalisation avec le recours à une oxygénothérapie non invasive (oxygène à faible débit, à haut débit, ventilation mécanique non invasive) dû à la COVID-19;
- une hospitalisation avec le recours à une oxygénothérapie invasive (ventilation mécanique invasive, ECMO) dû à la COVID-19?

Est-ce que chez ces populations, les avantages cliniques des biothérapies ciblant l'IL-6 ou son récepteur, comparativement aux standards de soins seuls, sont similaires?

Quelle est la position des sociétés savantes, des agences règlementaires, des agences de santé publique et des agences d'évaluation des technologies en santé sur l'usage des biothérapies ciblant l'IL-6 ou son récepteur dans le traitement de la COVID-19?

Type de revue de littérature : revue rapide en continu

#### Repérage des publications :

La stratégie de recherche et le repérage des documents tirés de la littérature scientifique ont été réalisés par un conseiller en information scientifique en utilisant notamment les mots clés suivants : tocilizumab, sarilumab, siltuximab, anti-IL-6, *COVID-19, severe acute respiratory syndrome coronavirus* 2, SARS-CoV-2. La stratégie est disponible à l'annexe A. Un repérage hebdomadaire de la littérature scientifique par un conseiller en information scientifique a été effectué depuis la mise en place de la stratégie de veille en mars 2020.

Bases de données consultées (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 23 mars 2021): PubMed (MEDLINE), Embase, EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews), plateforme medRxiv, ClinicalTrials.

Autres sources de données (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 23 mars 2021): Agences de santé publique (Québec, Canada, France), agences d'évaluation des technologies en santé et sites web de ministères de la santé d'autres pays dont le système de santé se compare à celui Canada (p.ex. Royaume-Uni, Australie, Belgique, France), Organisation mondiale de la santé (OMS), Centers for disease control aux États-Unis (CDC), sociétés savantes reconnues dans le domaine de l'infectiologie (p.ex. Infectious Diseases Societies of America) et la pédiatrie (p.ex. Société canadienne de pédiatrie, American Academy of Pediatrics). Les monographies de produits génériques ont été consultées. Le moteur de recherche Google a aussi été utilisé. Les monographies

du tocilizumab, du sarilumab et du siltuximab ont également été consultées [Hoffmann-La Roche, 2020; Janssen, 2018; Sanofi, 2017].

#### Sélection des publications :

La sélection à partir du titre et du résumé des documents permettant de répondre aux questions d'évaluation, repérés par la recherche bibliographique, a été effectuée par un seul professionnel scientifique. La sélection à partir de la lecture complète des articles scientifiques a été faite par un professionnel scientifique et les inclusions et exclusions validées par un second. Les critères de sélection pour inclure ou exclure les documents tirés de la littérature scientifique sont présentés au tableau 1 alors que ceux présentant des recommandations ou des informations sur les modalités d'usage des médicaments sont au tableau 2.

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature scientifique

Inclusion	
Population	COVID-19
Intervention	tocilizumab, sarilumab, siltuximab, satralizumab, olokizumab, sirukumab, levilimab +/-soins standards, autres médicaments ciblant l'IL-6 ou l'IL-6R
Comparateur	Placebo, standards de soins, autre posologie ou durée
Paramètres d'intérêt	Évolution clinique sur une échelle ordinale, besoin en oxygénation/ventilation mécanique, admission aux soins intensifs, sortie de l'hôpital, sortie des soins intensifs, durée de séjour à l'hôpital ou aux soins intensifs, mortalité, effets indésirables
Langue	Les essais comparatifs à répartition aléatoire (ECRA) publiés dans d'autres langues ont été inclus si un résumé en anglais ou français était disponible et s'il était possible d'y extraire des données pertinentes uniques non disponibles dans d'autres sources. Le cas échéant, les données de ces ECRA ont été extraites du résumé.
Type de documents	Essai comparatif à répartition aléatoire (ECRA)  En l'absence d'un ECRA, étude observationnelle comparant deux cohortes avec 30 participants ou plus.  Revue systématique (RS) avec méta-analyse. Seules les RS jugées de bonne qualité méthodologique sont incluses dans l'analyse, sinon elles servent à identifier des ECRA qui n'auraient pas été repérés par la recherche systématique de la littérature.
Exclusion	
Population	Autres que COVID-19
Devis	Autre que les types de documents inclus.
Intervention	Combinaison avec un autre médicament à visée thérapeutique
Paramètres d'intérêt	Traitement  Négativation du RT-PCR, diminution charge virale ou effet sur les marqueurs inflammatoires sans autres paramètres d'intérêts inclus ci-haut (ces études sont référencées, mais non incluses dans l'analyse et la synthèse)

Tableau 2 Critères de sélection de la littérature grise

Population	COVID-19 (pour les modalités d'usage, d'autres indications ont été considérées)
Intervention	Prise en charge thérapeutique et suivi
Professionnels ciblés	Médecins
Paramètres d'intérêt	Recommandations, position sur l'usage des biothérapies ciblant l'IL-6 ou son récepteur chez des patients hospitalisés dans un état grave ou critique.

Contexte de	Milieu hospitalier, soins intensifs
soins et pays	Canada et autres pays dont le système de santé est comparable à celui du Canada
	(France, Royaume-Uni, Australie, Belgique, États-Unis)
Type de	Guide de pratique clinique, position, opinion d'experts, ouvrage de référence,
documents	protocoles cliniques, monographies
Langue	Français, anglais
Mois de	À partir du 1er juillet 2020 (depuis la publication des résultats de l'étude
publication	RECOVERY sur la dexaméthasone)

## Extraction des données scientifiques, appréciation de la preuve scientifique et synthèse

L'extraction des caractéristiques des études et des données scientifiques, répondant aux questions d'évaluation, a été faite par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (annexe B, tableaux B-2 et B-3). La qualité méthodologique des études a été évaluée en utilisant la grille de l'Agence de santé publique du Canada [Agence de la santé publique du Canada (ASPC), 2014] par deux professionnels scientifiques de façon indépendante (annexe B, tableaux B-1). Pour les revues systématiques avec méta-analyses, l'utilisation de la grille R-AMSTAR était planifiée pour en évaluer la qualité méthodologique. L'appréciation de la qualité méthodologique s'intègre à l'évaluation du niveau de preuve scientifique. En effet, l'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les paramètres cliniques étudiés reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles selon quatre critères : les limites méthodologiques et scientifiques des études, la cohérence/fiabilité, l'impact clinique et la généralisabilité; ces étapes ont été effectuées par un professionnel scientifique. Un niveau de preuve scientifique par paramètre d'intérêt a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit élevé<sup>8</sup>, modéré<sup>9</sup>, faible<sup>10</sup> et insuffisant<sup>11</sup>. Ce dernier reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats. Le tableau B-4 est présenté à l'annexe B. Pour l'état des connaissances scientifiques, une synthèse narrative a été réalisée.

#### Extraction des recommandations cliniques publiées, analyse et synthèse

L'extraction des recommandations cliniques publiées ainsi que celle des modalités d'usage des médicaments ont été faites par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (Annexe C, tableau C-1). Une synthèse narrative a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes positions et informations recensées.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> Tous les critères ont obtenu une appréciation positive (limites méthodologiques, cohérence/fiabilité, impact clinique, généralisabilité). Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques sera fortement affectée par les résultats d'études futures.
<sup>9</sup> La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive malgré les limites méthodologiques. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.

<sup>10</sup> Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> Les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance à propos du lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention.

#### Processus de participation

Fidèle au processus usuel mis en place par l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire pour évaluer la pertinence des traitements, un groupe d'experts (tableau D-1, annexe D) réunissant diverses spécialités et expertises (cliniques et de recherche), dont plusieurs accompagnent l'INESSS depuis le printemps 2020 (tableau D-2, annexe D), a été mis à contribution. L'historique des échanges avec les experts sur les biothérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur depuis le début de la crise sanitaire est présenté au tableau D-3 (annexe D).

Pour la présente mise à jour, les experts ont été invités à réagir, lors d'une consultation virtuelle puis une consultation par courriel, à la prépublication de l'essai RECOVERY, à se prononcer sur le maintien ou une modification des positions de l'INESSS et à soulever les enjeux d'acceptabilité et d'applicabilité pour évaluer les impacts potentiels des changements sur le terrain le cas échéant. Afin de clarifier certaines informations en lien avec la posologie des biothérapies dirigées contre le récepteur de l'IL-6 en pédiatrie, certains experts ont été consultés une seconde fois par courriel.

Les consultations ont été enregistrées avec l'accord des participants. Les échanges et constats ont été documentés par un professionnel scientifique dans des comptes rendus de réunion.

#### Confidentialité, prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

La version finale du document témoigne de ce processus consultatif, mais n'engage pas la responsabilité des personnes consultées. Les membres de l'équipe de projet de l'INESSS ainsi que les parties prenantes consultées ont été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la politique de l'INESSS sur les conflits d'intérêts. Parmi les experts, certains participent à des essais cliniques en cours ou terminés qui incluent des participants hospitalisés dus à la COVID-19 dont CONCOR-1, RECOVERY, REMAP-CAP, SOLIDARITY, ACTIV-2, la NCT04327388 et COVACTA (aucune information confidentielle n'a été transmise à l'INESSS ou aux autres participants sur les résultats préliminaires des études en cours ou complétée, mais non publiées). Lorsque qu'un expert était en conflit de rôle, ce dernier n'a pas été invité à se prononcer sur la position portant sur l'usage ou non du ou des traitements ciblés, mais il a été invité à répondre à des questions d'ordre méthodologique sur le ou les essais auxquels ils participent ou à des questions cliniques si pertinent. Pour les biothérapies dirigées contre le récepteur de l'IL-6, trois experts étaient en conflit de rôle.

#### Méthode de formulation des positions cliniques

En considérant les données scientifiques, les recommandations et positions d'autres organisations, les enjeux contextuels et la perspective des cliniciens consultés, des propositions de positions cliniques préliminaires en fonction des différentes populations et stades de la maladie ont été élaborées à partir d'une adaptation du formulaire d'appréciation des recommandations cliniques utilisé par l'unité d'usage optimal de l'INESSS. Basé sur l'ensemble de la preuve, cet outil associe le choix du temps du verbe

avec le niveau de confiance que les bénéfices d'adopter une position excèdent les inconvénients et le degré attendu d'adoption de celle-ci. Ces deux aspects se traduisent par une icône correspondante (Tableau 3). Les propositions de positions cliniques et les modifications subséquentes, selon l'avancement des connaissances scientifiques, ont été discutées avec le groupe d'experts.

Tableau 3 - Formulaire d'appréciation des positions cliniques adapté

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des positions	Directive pour la formulation de la position
Le groupe de travail est certain que l'intervention ou la décision est :  ✓ associée à une obligation légale  ✓ peut avoir des conséquences sérieuses sur la santé ou le bien-être de la population si elle n'est pas appliquée.	Pour la pratique L'intervention doit ou ne doit pas être appliquée à l'ensemble des patients, usagers ou proches aidants.  Pour les décideurs publics La recommandation doit ou ne doit pas être appliquée à l'ensemble des	La position est formulée comme une norme ou une obligation, en utilisant le verbe « devoir ».
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que :  ✓ Pour des paramètres cliniques d'intérêts (mortalité ou détérioration vers un état nécessitant une ventilation mécanique invasive ou une ECMO), un niveau de preuve scientifique modéré à élevé est accordé.  ✓ pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse ; et  ✓ que l'intervention ou le choix de la décision est efficient (coût-efficace).	■ Pour la pratique L'intervention devrait ou ne devrait pas être appliquée à la grande majorité des patients, usagers ou proches aidants, dans la majorité des situations.  ■ Pour les décideurs publics La recommandation devrait être appliquée à l'ensemble des situations.	La position est formulée comme une instruction directe, en utilisant le verbe « devoir » à la forme conditionnelle, suivi d'un verbe d'action.  Exemples: « l'intervention X devrait être offerte », « devrait être proposée », « le clinicien devrait discuter » « est fortement suggérée », ' est non conseillée' ne permet pas de soutenir »
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que :  ✓ Pour des paramètres cliniques d'intérêts (mortalité ou détérioration vers un état nécessitant une ventilation mécanique invasive ou une ECMO), un niveau de preuve scientifique faible à modéré est accordé.  ✓ pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse  ✓ l'intervention ou le choix de la décision est efficient (coût efficace).  ✓ mais que d'autres options d'intervention ou d'autres choix décisionnels tout aussi efficaces, mais moins dispendieuses sont disponibles et peuvent être considérées.	■ Pour la pratique L'intervention pourrait ou ne pourrait pas être appliquée selon les circonstances cliniques, les valeurs ou les préférences des patients, usagers ou proches aidants. ■ Pour les décideurs publics La recommandation pourrait être appliquée selon le contexte organisationnel.	La position est formulée comme une instruction directe; en utilisant un verbe « pouvoir » à la forme conditionnelle, Exemple : « l'intervention X pourrait considérer »; « l'usage depourrait être considérée »
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que :  ✓ Malgré un niveau de preuve scientifique insuffisant à faible pour des paramètres cliniques d'intérêts (mortalité ou détérioration vers un état	Pour la pratique L'intervention pourrait être considérée au cas par cas selon les circonstances cliniques, les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants.	Le verbe « considérer » est utilisé.

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des positions	Directive pour la formulation de la position
nécessitant une ventilation mécanique invasive ou une ECMO), ou en absence de preuve scientifique publiée, mais celle issue des données expérientielles est suffisante pour l'élaboration d'une recommandation applicable à la plupart des patients, usagers ou proches aidants ; ou à certains choix décisionnels.	Pour les décideurs publics Le choix décisionnel pourrait être considéré au cas par cas selon le contexte organisationnel.	
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que : Malgré l'absence de preuve scientifique et compte tenu que certaines populations sont souvent exclues des études cliniques, il est raisonnable de suggérer que la recommandation puisse s'appliquer à certaines populations précises, mais avec une évaluation au cas par cas	Pour la pratique L'intervention est considérée au cas par cas selon les circonstances cliniques, les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants.	Le verbe « considérer » est utilisé.

#### Validation et assurance qualité

Une validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Une validation de la cohérence avec le gabarit de réponse en continu et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée sous la responsabilité de la Vice-présidence scientifique de l'INESSS par le Bureau – Méthodologie et éthique. Une validation finale de la réponse en continu a été effectuée par la Vice-présidence scientifique de l'INESSS. Le document n'a pas fait l'objet d'une lecture externe.

### 2. SOMMAIRE DES RÉSULTATS

### 2.1. ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES

#### 2.1.1. Données cliniques sur l'efficacité

Depuis l'instauration en mars 2020 de la recherche systématique en continu de la littérature scientifique sur les médicaments à visé thérapeutique, 45 670 notices ont été recensées dont 313 études cliniques où l'intervention étudiée portait sur les biothérapies ciblant l'IL-6 ou son récepteur. De ce nombre, 9 ECRA ont été retenues<sup>12</sup> [Gordon *et al.*, 2021; Horby *et al.*, 2021; Lescure *et al.*, 2021; Rosas *et al.*, 2021; Veiga *et al.*, 2021; Hermine *et al.*, 2020; Salama *et al.*, 2020; Salvarani *et al.*, 2020; Stone *et al.*, 2020].

#### 2.1.1.1. Tocilizumab

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur soluble et membranaire de l'IL-6 humaine. Ce médicament est aussi indiqué pour le traitement de maladies inflammatoires chroniques d'origine auto-immune, aux manifestations principalement arthritiques. La formulation de tocilizumab pour administration intraveineuse est également indiquée pour le traitement de la forme sévère ou critique du syndrome de libération de cytokines sévère ou potentiellement mortel causé par les lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques (lymphocytes T-CAR), [Hoffmann-La Roche, 2020], utilisés comme immunothérapie anticancéreuse. Bien que plusieurs études observationnelles aient été réalisées chez des patients adultes hospitalisés pour la COVID-19, ces dernières n'ont pas été retenues dans cette réponse du fait de la présence de biais et limites méthodologiques, puis de la disponibilité de devis plus appropriés à l'évaluation de l'efficacité et l'innocuité de l'intervention. Ainsi, seules les études de type ECRA ont été retenues et analysées dans le présent document.

Tocilizumab chez des patients hospitalisés dont l'infection au SRAS-CoV-2 a été confirmée

#### Description des études retenues pour l'efficacité

En date du 23 mars 2021, les résultats de trois ECRA à double insu [Rosas *et al.*, 2021; Salama *et al.*, 2020; Stone *et al.*, 2020] et de cinq ECRA à devis ouvert [Gordon *et al.*, 2021; Horby *et al.*, 2021; Veiga *et al.*, 2021; Hermine *et al.*, 2020; Salvarani *et al.*, 2020] réalisés chez des participants adultes COVID-19 hospitalisés, avec ou sans oxygénothérapie à l'amorce du traitement, évaluant les bénéfices potentiels du tocilizumab (en plus des standards de soins) ont été répertoriés. Les résultats préliminaires du bras tocilizumab de l'essai RECOVERY ont été publiés après la dernière

18

<sup>12</sup> À l'aube d'une publication de la présente réponse en continu, les essais cliniques ChiCTR2000029765 (<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33687643/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33687643/</a>) et COVINTOC (<a href="https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00081-3/fulltext">https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00081-3/fulltext</a>) publié entre le 4 et le 9 mars 2021 seront intégrées dans la prochaine mise à jour puisque les résultats ne modifieraient pas la position de l'INESSS. Les populations incluses avaient une forme modérée à sévère de la COVID-19.

mise à jour de la présente réponse en continu. Parmi ces huit études, RECOVERY a été réalisée dans 176 établissements au Royaume-Uni [Horby et al., 2021], COVACTA a été réalisée dans 9 pays en Europe et en Amérique du Nord [Rosas et al., 2021], EMPACTA [Salama et al., 2020], REMAP-CAP dans 6 pays à travers le monde [Gordon et al., 2021], l'essai NCT04356937 dans 7 établissements aux États-Unis [Stone et al., 2020], CORIMUNO-TOCI dans 9 établissements en France [Hermine et al., 2020], TOCIBRAS dans 9 établissements au Brésil [Veiga et al., 2021] et l'essai NCT04346355 dans 24 établissements en Italie [Salvarani et al., 2020]. Pour RECOVERY, seuls les résultats d'analyses intermédiaires ont été publiés sur la plateforme medRxiv. Les essais COVACTA et EMPACTA semblent complétés. Les caractéristiques et les résultats de ces études sont présentés respectivement dans les tableaux B-2 et B-3 de l'annexe B.

Les études TOCIBRAS et EMPACTA [Veiga et al., 2021; Salama et al., 2020] ont été réalisées chez des participants dont la majorité était hispanique alors que dans l'essai NCT04356937, cette population constituait environ 45% de l'échantillon [Stone et al., 2020]. Pour les autres, la majorité des participants était de type caucasien. L'âge moyen ou médian dans tous les ECRA était approximativement de 60 ans. Dans six des ECRA [Rosas et al., 2021; Veiga et al., 2021; Hermine et al., 2020; Salama et al., 2020; Salvarani et al., 2020; Stone et al., 2020], les participants devaient avoir une infection confirmée au SRAS-CoV-2 alors que les besoins en oxygénothérapie étaient variables. Dans l'étude de Salvarani et coll., tous les participants étaient soit sous oxygénothérapie à faible débit, soit n'avaient pas de support en oxygène à l'amorce du traitement [Salvarani et al., 2020] alors que tous les participants de l'étude CORIMUNO-TOCI étaient sous oxygénothérapie à faible débit à l'amorce du traitement par le tocilizumab [Hermine et al., 2020]. Dans quatre des études, plus de 80 % des participants étaient sous oxygénothérapie à faible débit, à haut débit ou sous ventilation non invasive [Horby et al., 2021; Rosas et al., 2021; Salama et al., 2020; Stone et al., 2020], alors que 14 % des participants de l'essai RECOVERY [Horby et al., 2021], 38 % des participants de l'essai COVACTA [Rosas et al., 2021] et 16 % des participants de l'essai TOCIBRAS [Veiga et al., 2021] étaient sous ventilation mécanique invasive à l'amorce du traitement. Dans l'essai REMAP-CAP, tous les participants étaient atteints de COVID-19 sévère à critique avec 99,6 % des participants sous oxygénothérapie à haut débit ou ventilation mécanique (invasive ou non) et 18,2 % des participants sous vasopresseurs [Gordon et al., 2021]. Les participants étaient cependant inadmissibles s'ils étaient aux soins intensifs depuis plus de 24 heures ou s'ils étaient hospitalisés depuis plus de 14 jours avec des symptômes. Dans l'étude RECOVERY, tous les participants étaient sous oxygénothérapie et présentaient des signes d'une inflammation systémique (protéine C réactive (PCR) supérieure ou égale à 75 mg/L) à l'amorce du traitement [Horby et al., 2021]. Seules les études RECOVERY, COVACTA, TOCIBRAS et REMAP-CAP incluaient des participants sous ventilation mécanique invasive à l'amorce du traitement (14 % [Horby et al., 2021]:16 % [Veiga et al., 2021]:38 % [Rosas et al., 2021]: 29 % [Gordon et al., 2021]). La première dose de tocilizumab a été administrée à raison de 8mg/kg IV (jusqu'à 800 mg) dans sept des huit études, alors que dans RECOVERY des doses préétablies de tocilizumab étaient administrées en fonction du poids des participants (800 mg si supérieur à 90 kg, 600 mg si supérieur à 65 et inférieur ou égal à

90 kg, 400 mg si supérieur à 40 et inférieur ou égal à 65 kg et 8 mg/kg si inférieur ou égal à 40 kg) [Horby et al., 2021]. Toutefois, les études TOCIBRAS et celle de Stone et coll. étaient les seules études à ne permettre qu'une seule administration de tocilizumab [Stone et al., 2020] alors que celle de Salvarini et coll. était la seule dans laquelle une deuxième administration était systématique 12h après la première perfusion [Salvarani et al., 2020]. Dans les cinq autres études, une seconde perfusion de tocilizumab était permise en absence d'amélioration clinique 8 à 72h après la première perfusion [Gordon et al., 2021; Horby et al., 2021; Rosas et al., 2021; Hermine et al., 2020; Salama et al., 2020]. L'information sur le nombre de participants ayant reçu une deuxième perfusion de tocilizumab, une décision laissée à la discrétion des cliniciens, est absente des publications.

Les paramètres cliniques d'intérêt étaient variables entre les études, toutefois la durée d'hospitalisation, l'évolution clinique, l'admission aux soins intensifs, le recours à la ventilation mécanique invasive, la mortalité et l'innocuité étaient généralement des paramètres communs ayant été mesurés.

Certaines limites sont présentes dans les études retenues. Dans trois des études, les critères d'inclusion ne considéraient pas l'état des marqueurs inflammatoires bien que la biothérapie cible l'inflammation excessive secondaire à l'infection [Rosas et al., 2021; Hermine et al., 2020; Salama et al., 2020]. Dans l'étude COVACTA, dont la qualité méthodologique a été jugée élevée, les standards de soins étaient variables entre les différents établissements avec une proportion plus importante de participants ayant recu des corticostéroïdes systémiques dans le groupe placébo. Par ailleurs le paramètre d'intérêt principal d'évolution du statut clinique sur une échelle à 7 échelons présente plusieurs limites telles que de potentielles différences de sensibilité en fonction des établissements locaux ou cliniciens et l'absence d'une différence seuil pour établir un effet thérapeutique cliniquement important [Rosas et al., 2021]. Dans l'étude de Stone et coll., dont la qualité méthodologique a été jugée élevée, les participants du groupe tocilizumab étaient plus âgés que ceux du groupe contrôle [Stone et al., 2020]. Dans l'étude CORIMUNO-TOCI, dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, un devis ouvert a été utilisé et plusieurs déséquilibres étaient présents entre les groupes. Par ailleurs, l'étude n'a pas de puissance statistique et le paramètre d'intérêt principal a été modifié en cours d'étude [Hermine et al., 2020]. Dans l'étude EMPACTA, dont la qualité méthodologique a été jugée élevée, les standards de soins sont susceptibles d'être différents entre les pays participants [Salama et al., 2020]. Dans l'étude de Salvarani et coll.. dont la qualité méthodologique a été jugée movenne, un devis ouvert a été utilisé et la puissance statistique initialement visée n'a pas été obtenue. Par ailleurs, les standards de soins étaient peu détaillés et le paramètre d'intérêt primaire était un paramètre combiné [Salvarani et al., 2020]. Dans l'étude REMAP-CAP, dont la qualité méthodologique a été jugée élevée, un devis ouvert a été utilisé et le protocole permettait que des participants soient inclus dans un autre bras de l'essai clinique visant à évaluer l'efficacité d'un autre traitement [Gordon et al., 2021]. Dans l'étude TOCIBRAS, dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, un devis ouvert a été utilisé et des déséguilibres étaient présents entre les groupes pour ce qui a trait aux besoins en

support respiratoire à l'amorce du traitement. Par ailleurs, comme l'étude a été arrêtée pour des préoccupations de sécurité, l'échantillon n'a pas atteint la puissance statistique requise pour le paramètre d'intérêt primaire, lequel était un paramètre combiné dont le contenu a été modifié en cours d'étude. La pertinence clinique des standards de soins utilisés dans cette étude n'a pas été démontrée à ce jour (p.ex. hydroxychlroroquine), alors que les analyses statistiques des paramètres d'intérêt secondaires n'ont pas été ajustées pour les comparaisons multiples et ne peuvent donc pas être utilisées pour conclure sur les effets du traitement sur ces paramètres [Veiga et al., 2021]. Dans RECOVERY, dont la qualité méthodologique a été jugée élevée, un devis ouvert a été utilisé et la proportion de participants ayant reçu du sarilumab au lieu du tocilizumab ainsi que la posologie du sarilumab n'ont pas été renseignées [Horby et al., 2021].

#### Résultats sur l'évolution clinique

Toutes les études sélectionnées ont étudié l'effet du tocilizumab sur l'évolution clinique des patients atteints de COVID-19. Sept des huit études ont considéré l'évolution clinique comme paramètre d'intérêt principal. Toutefois, l'usage de paramètres combinés différents ne permet pas toujours de comparer les résultats obtenus entre les études.

Dans trois des ECRA sélectionnés où la majorité des participants à l'amorce étaient sous une oxygénation à faible débit, le paramètre d'intérêt principal était la proportion de participants ayant nécessité la mise en place d'une ventilation mécanique ou qui sont décédés aux jours 15 ou 28. Dans deux de ces études, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes ayant reçu le tocilizumab et le groupe contrôle(10.6 % contre 12.5 %; RRIa : 0.66 [IC 95%; 0.28; 1.52]; valeur de p = 0,64 [Stone et al., 2020]; 28 % contre 20 % RC : 1,54 [IC 95%: 0,66; 3,66]; valeur de p = 0.32 [Veiga et al., 2021]), alors que dans EMPACTA une plus faible proportion de participants du groupe tocilizumab, comparativement au groupe contrôle, avait rencontré un des critères du paramètre d'intérêt combiné (ventilation mécanique ou décès) (12 % contre 19,3 %; RRI: 0,56 [IC 95%: 0,33; 0,97]; valeur de p = 0,04 [Salama et al., 2020]). Une différence statistiquement significative en faveur du tocilizumab a également été observée dans RECOVERY en ce qui a trait à la proportion de participants avec de nouveaux besoins de ventilation mécanique ou qui sont décédés, un paramètre d'intérêt secondaire (33 % contre 38 %; RR: 0,85 [IC 95%: 0,78; 0,93]; valeur de p = 0,0005). Par ailleurs, l'effet observé était encore plus important lors de l'usage d'une combinaison de tocilizumab et de corticostéroïdes (30 % tocilizumab + corticostéroïdes contre 37 % tocilizumab seul; RT: 0,82 [IC 95%: 0,74; 0,91]) [Horby et al., 2021].

Par ailleurs, Stone et coll. n'ont pas non plus observé de différence statistiquement significative entre les groupes tocilizumab et contrôle en ce qui a trait à l'aggravation clinique<sup>13</sup> des participants à 28 jours (19,3 % contre 17,4 %; RRIa: 0,88 [IC 95%: 0,45;

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> Aggravation définie comme une augmentation de 1 ou 2 point(s) selon que les patients avaient, ou n'avaient, pas besoin de support en oxygène au départ de l'étude, respectivement. Échelle : 1 = sortie ou prêt à sortir de l'hôpital; 2 = Hospitalisé à l'étage

1,72]; valeur de p = 0,73) ou à l'amélioration clinique<sup>14</sup> des participants à 28 jours (91,3 % contre 88,9 %; RRI: 1,06 [IC 95%: 0,80; 1,41] [Stone *et al.*, 2020]). Dans l'étude TOCIBRAS, aucune différence statistiquement significative entre les groupes tocilizumab et contrôle n'a été rapportée quant au nombre de jours sans ventilation au jour 29 (12,0 % contre 10,8 %). De même, aucune différence significative entre les groupes n'a été observée pour la durée médiane avant une absence de support en oxygène au jour 29 (6 jours contre 10 jours) ou au score sur l'échelle SOFA (sequential organ failure assessment) après 8 jours (4,1 contre 3,3) ou 15 jours (4,3 contre 4,3) [Veiga *et al.*, 2021].

Dans l'étude CORIMUNO-TOCI où 100% des participants étaient sous une oxygénation à faible débit à l'amorce, les auteurs ont utilisé plusieurs paramètres d'intérêt principal, dont un paramètre combiné [Hermine et al., 2020]. Pour le premier paramètre sur la proportion de participants décédés, sous ventilation invasive ou non invasive ou sous oxygénation à haut débit au jour 14, les auteurs ont rapporté une prévalence plus faible. mais non statistiquement significative dans le groupe tocilizumab, comparativement au groupe contrôle (24 % contre 36 %; RRI médian : 0,58 [IC 95%: 0,30; 1,11]; Probabilité bayésienne de supériorité = 95 %). Toutefois ce paramètre a été modifié en cours d'étude afin d'inclure les participants sous ventilation non invasive ou sous oxygénation à haut débit. Au jour 14, la proportion de participants sous ventilation mécanique invasive ou décédée n'était pas statistiquement différente entre les groupes tocilizumab et contrôle (17 % contre 27 %; RRI médian : 0.58 [IC 95%: 0,26; 1,23]; Probabilité bayésienne de supériorité = 92,5 %). Concernant le second paramètre principal sur la proportion de participants avec un score supérieur à 5 sur l'échelle WHO-CPS<sup>15</sup> au jour 4, des résultats comparables ont également été rapportés entre les participants des groupes tocilizumab et contrôle (19 % contre 28 %; RCa: 0,57 [IC 95%: 0,24; 1,32] [Hermine et al., 2020]). Par ailleurs, la proportion de participants du groupe tocilizumab ayant favorablement évolué vers une absence de besoin en oxygène était comparable avec celle du groupe contrôle aussi bien après 14 jours (70 % contre 66 %), qu'après 28 jours (89 % contre 75 %; RRIa: 1,41 [IC 95%: 0,98; 2,01] [Hermine et al., 2020]).

Dans l'ECRA de Salvarini et coll. où les participants étaient hospitalisés avec ou sans une oxygénation à faible débit à l'amorce du traitement, le paramètre d'intérêt principal (combiné) était la proportion de participants admis aux soins intensifs avec ventilation mécanique invasive, ou décédée, ou avec une aggravation clinique matérialisée par un ratio PaO2/FiO2 < 150 mm Hg dans les 14 jours suivant l'amorce du traitement. Les

sans support en oxygène; 3 = Hospitalisé à l'étage avec support en oxygène; 4 = Ventilation non invasive ou oxygène à haut débit en soins intensifs ou à l'étage; 5 = En soins intensifs, intubé et sous ventilation mécanique; 6 = En soins intensifs, ECMO ou ventilation mécanique; 7 = décès.

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> Amélioration définie comme une diminution de 2 points. Échelle : 1 = sortie ou prêt à sortir de l'hôpital; 2 = Hospitalisé à l'étage sans support en oxygène; 3 = Hospitalisé à l'étage avec support en oxygène; 4 = Ventilation non invasive ou oxygène à haut débit en soins intensifs ou à l'étage; 5 = En soins intensifs, intubé et sous ventilation mécanique; 6 = En soins intensifs, ECMO ou ventilation mécanique; 7 = décès.

<sup>&</sup>lt;sup>15</sup> WHO Working Group. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. The Lancet Infectious diseases 2020;20(8):e192-e7.

auteurs n'ont pas observé de différence statistiquement significative dans la proportion de participants ayant rencontré au moins un des critères du paramètre d'intérêt principal entre les groupes tocilizumab et contrôle (28,3 % contre 27 %; RT : 1,05 [IC 95%: 0,59; 1,86]; valeur de p = 0,87) [Salvarani *et al.*, 2020].

Dans l'étude COVACTA, où le paramètre d'intérêt principal était le statut clinique<sup>16</sup> au jour 28, les résultats des participants du groupe tocilizumab étaient comparables à ceux du groupe contrôle (1,0 (IC 95% :1,0; 1,0) contre 2,0 (IC 95% :1,0; 4,0); Diff. : -1,0 [IC 95%: -2,5; 0,0]; valeur de p = 0,31 [Rosas *et al.*, 2021]).

Les participants de l'étude REMAP-CAP étaient hospitalisés à l'étage ou depuis moins de 24h aux soins intensifs, avec un état de santé qui requérait une oxygénation à haut débit, une ventilation mécanique non invasive ou invasive à l'amorce du traitement. Le paramètre d'intérêt principal était le nombre de jours sans support respiratoire ou cardiovasculaire à la vingt et unième journée. Les résultats de la publication montrent que le nombre de jours médian sans support était statistiquement supérieur chez les participants du groupe tocilizumab, comparativement au groupe contrôle (10 jours contre 0 jour; rapport des cotes médian ajusté (RCMa): 1,64 [ICr 95 %: 1,25; 2,14]: probabilité bayésienne de supériorité > 99,9 %). L'effet observé était encore plus important lors de l'usage d'une combinaison de tocilizumab et de corticostéroïdes (Combinaison à dose fixe (corticostéroïdes inclus dans les standards de soins) : RCMa : 2,34 [ICr 95 %: 1,39; 3,91]; Combinaison dépendante de la survenue d'un choc: RCMa: 1,86 [ICr 95 %: 1,08; 3,17]). Par ailleurs, la même tendance favorable au tocilizumab a été observée pour ce qui a trait au nombre de jours sans support respiratoire (9,5 jours contre 0 jour; RCMa: 1,73 [ICr 95 %: 1,31; 2,27]; probabilité bayésienne de supériorité > 99,9 %); au nombre de jours sans support cardiovasculaire (19 jours contre 15 jours; RCMa: 1,68 [ICr 95 %: 1,25; 2,24]; probabilité bayésienne de supériorité > 99,9 %); au score sur l'échelle de l'OMS<sup>17</sup> au jour 14 (RCMa : 1,83 [ICr 95 %: 1,40; 2,41] ; probabilité bayésienne de supériorité > 99,9 %), ou la détérioration de l'état de santé vers une ventilation mécanique invasive, ECMO ou la mort parmi les participants non ventilés à l'amorce du traitement (41,3 % contre 52,7 %; RCMa: 1,69 [ICr 95 %: 1,17; 2,42]; probabilité bayésienne de supériorité = 99,8 %) [Gordon et al., 2021].

#### Résultats sur la durée d'hospitalisation et la proportion étant sortie de l'hôpital en vie

Toutes les études sélectionnées ont étudié l'effet du tocilizumab sur la durée d'hospitalisation ou le taux de sortie d'hôpital des patients atteints de COVID-19, des paramètres d'intérêt secondaires.

<sup>17</sup> WHO Working Group. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. The Lancet Infectious diseases 2020;20(8):e192-e7

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> Échelle: 1 = sortie ou prêt à sortir de l'hôpital; 2 = Hospitalisé à l'étage sans support en oxygène; 3 = Hospitalisé à l'étage avec support en oxygène; 4 = Ventilation non invasive ou oxygène à haut débit en soins intensifs ou à l'étage; 5 = En soins intensifs, intubé et sous ventilation mécanique; 6 = En soins intensifs, ECMO ou ventilation mécanique; 7 = décès.

Cinq ECRA ont rapporté une durée moyenne ou médiane d'hospitalisation plus courte chez les participants du groupe tocilizumab, comparativement au groupe contrôle, bien que la diminution ne soit statistiquement significative que dans les études COVACTA, REMAP-CAP et TOCIBRAS. Dans ces études, les participants étaient plus gravement atteints à l'amorce du traitement et leur état nécessitait un support respiratoire et/ou cardiovasculaire (p.ex. oxygène à haut débit, ventilation mécanique non invasive, ventilation mécanique invasive ou ECMO, vasopresseurs). Dans COVACTA une différence médiane de 8 jours d'hospitalisation a été observée en faveur du groupe tocilizumab (20 jours (écart interquartile (EIQ): 17.0; 27.0) contre 28 jours (EIQ: 20.0; NE<sup>18</sup>); rapport de risques instantanés (RRI): 1,35 [IC 95%: 1,02; 1,79]) [Rosas et al., 2021]. Une différence médiane de plus de 8 jours d'hospitalisation en faveur du tocilizumab a été observée dans RECOVERY, mais aucune analyse statistique n'a été effectuée sur ce paramètre (20 jours contre > 28 jours) [Horby et al., 2021]. Dans REMAP-CAP, les données brutes ne sont pas rapportées dans la prépublication, mais la différence est en faveur du tocilizumab avec un rapport de risques instantanés médian ajusté (RRIMa) de 1,41 ([intervalle crédible (ICr) 95 %: 1,18: 1,70]; probabilité bayésienne de supériorité > 99,9 %) [Gordon et al., 2021]. Dans TOCIBRAS, une différence moyenne de 3,4 jours d'hospitalisation a été observée en faveur du groupe tocilizumab (11,3 jours contre 14,7 jours); RT: 0,70 [IC 95%: 0,55; 0,87]). Cependant, les intervalles de confiance de tous les paramètres secondaires ou exploratoires n'ont pas été ajustés pour les comparaisons multiples et ne permettent pas de conclure de façon formelle quant aux effets du traitement [Veiga et al., 2021]. Dans l'étude EMPACTA où près de 74% des participants étaient dans un état ne requérant pas d'oxygène ou une oxygénation à faible débit à l'amorce du traitement, aucune différence statistiquement significative a été observée entre le groupe traité avec le tocilizumab en plus des standards de soins comparativement au groupe contrôle (6 jours (EIQ: 6,0; 7,0) contre 7,5 jours (EIQ: 7,0; 9,0); RRI: 1,16 [IC 95%: 0,91; 1,48]) [Salama et al., 2020].

Dans RECOVERY, une augmentation statistiquement significative du nombre de personnes ayant reçu leur congé de l'hôpital au jour 28 a été rapportée chez les participants du groupe tocilizumab, comparativement au groupe standards de soins (54 % contre 47 %; RT : 1,22 [IC 95%: 1,12; 1,34]; valeur de p < 0,0001 [Horby *et al.*, 2021]). Une observation semblable a été faite dans l'essai CORIMUNO-TOCI où 100 % des participants étaient sous oxygène à faible débit à l'amorce du traitement (83 % contre 73 %; RRIa : 1,52 [IC 95%: 1,02; 2,27] [Hermine *et al.*, 2020]). Dans l'étude RECOVERY, l'ampleur de l'effet observé était plus importante lors de l'usage d'une combinaison de tocilizumab et de corticostéroïdes (56 % contre 47 %; RT : 1,28 [IC 95%: 1,17; 1,41]) [Horby *et al.*, 2021]. Deux autres ECRA, dans lesquels la très grande majorité des participants était sous oxygène à faible débit à l'amorce du traitement, n'ont rapporté aucune différence statistiquement significative entre les groupes tocilizumab et contrôle pour ce qui a trait au taux de sortie d'hôpital après 14, 28 ou 30 jours de traitement. Après 14 jours, la proportion de participants ayant obtenu leur congé de l'hôpital était

<sup>18</sup> Non évaluable

comparable entre les groupes tocilizumab et contrôle (56,7 % contre 57,1 %; rapport de taux (RT): 0,99 [IC 95%: 0,73; 1,35] [Salvarani *et al.*, 2020]). La même tendance a également été observée après 28 ou 30 jours (91,3 % contre 88,9 %; RRI: 1,08 [IC 95%: 0,81; 1,43] [Stone *et al.*, 2020]; 90,0 % contre 92,1 %; RT: 0,98 [IC 95%: 0,87; 1,09] [Salvarani *et al.*, 2020]).

#### Résultats sur les admissions et durée de séjour aux soins intensifs

Quatre des études sélectionnées ont étudié l'effet du tocilizumab sur l'admission ou la durée de séjour aux soins intensifs, un paramètre d'intérêt secondaire, des patients atteints de COVID-19.

Parmi les trois études ayant rapporté le taux d'admission aux soins intensifs chez des participants hospitalisés dans les étages à l'amorce du traitement, une étude n'a pas observé de différence statistiquement significative entre les groupes tocilizumab et contrôle (10 % contre 7,9 %; RT : 1,26 [IC 95%: 0,41; 3,91] [Salvarani et al., 2020]), alors que dans les études CORIMUNO-TOCI (100 % des participants sous oxygénation à faible débit à l'amorce) et COVACTA (près de 70% des participants sous oxygénation à haut débit, ventilation mécanique non invasive ou invasive à l'amorce du traitement), le nombre de participants admis aux soins intensifs était plus faible dans le groupe tocilizumab, comparativement au groupe contrôle, des différences statistiquement significatives (18 % contre 36 %; différence de risque : 18 % [IC 95%: 0,4; 31] [Hermine et al., 2020]; 21,3 % contre 35,9 %; différence pondérée : -14,8 [IC 95%: -28,6; -1,0] [Rosas et al., 2021]). Par ailleurs, dans COVACTA ET REMAP-CAP où les participants étaient dans un stade sévère à critique à l'amorce du traitement, les auteurs ont rapporté que la durée médiane de séjour aux soins intensifs des participants du groupe tocilizumab était plus courte que celle des participants du groupe contrôle (9,8 jours contre 15,5 jours; Différence: -5,8 [IC 95%: -15,0; 2,9] [Rosas et al., 2021]; (RRIMa: 1,42 [ICr 95 %: 1,18; 1,70]; probabilité bayésienne de supériorité > 99,9 % [Gordon et al., 2021]).

#### Résultats sur les besoins d'une ventilation mécanique

Trois des études sélectionnées ont étudié l'effet du tocilizumab sur les besoins en ventilation mécanique invasive, un paramètre d'intérêt secondaire, des patients atteints de COVID-19.

Bien que les niveaux de sévérité de la maladie des participants étaient différents à l'amorce du traitement, les auteurs de l'étude RECOVERY ont rapporté qu'une plus faible proportion de participants du groupe tocilizumab a eu recours à un nouveau support en ventilation mécanique invasive, comparativement au groupe standards de soins (12 % contre 15 %; RR : 0,81 [IC 95%: 0,68; 0,95]; valeur de p = 0,01) [Horby et al., 2021]. Toutefois, les auteurs des deux autres études ont rapporté des proportions comparables de participants avec de nouveaux besoins en ventilation mécanique invasive dans le groupe tocilizumab et le groupe contrôle (6,8 % contre 10,0 %; RRI :

0,65 [IC 95%: 0,26; 1,62] [Stone *et al.*, 2020]; 27,9 % contre 36,7 %; différence : -8,9 [IC 95%: -20,7; 3,0] [Rosas *et al.*, 2021]).

Dans COVACTA où 38 % des participants étaient déjà sous ventilation mécanique invasive à l'amorce du traitement, Rosas et coll. ont rapporté une durée médiane sans ventilation mécanique comparable entre les groupes tocilizumab et contrôle (22 jours contre 16,5 jours; différence des médianes: 5,5 [IC 95%: -2,8; 13,0] [Rosas *et al.*, 2021]), alors que dans RECOVERY, où 14 % des participants étaient sous ventilation mécanique invasive à l'amorce du traitement, la proportion de participants chez lesquels une amélioration a permis d'arrêter le support en ventilation mécanique invasive était comparable entre les groupes tocilizumab et contrôle (34 % contre 32 %, RT : 1,07 [IC 95%: 0,80; 1,43]; valeur de p = 0,64) [Horby *et al.*, 2021].

#### Résultats sur la survie/mortalité

Toutes les études sélectionnées ont étudié l'effet du tocilizumab sur la survie/mortalité des patients atteints de COVID-19, un paramètre d'intérêt principal dans l'étude RECOVERY et secondaire dans les sept autres études.

Dans cinq des ECRA, le taux de mortalité des participants du groupe tocilizumab était comparable à celui du groupe contrôle (3,3 % contre 1,6 %; RT : 2,10 [IC 95%: 0,20; 22,6] [Salvarani *et al.*, 2020]; 10,4 % contre 8,6 %; Différence pondérée : 2 % [IC 95%: -5,2 %; 7,8 %] [Salama *et al.*, 2020]; 11 % contre 12 %; RRIa : 0,92 [IC 95%: 0,33; 2,53] [Hermine *et al.*, 2020]; 5,6 % contre 3,8 %; RRI : 1,52 [IC 95%: 0,41; 5,61] [Stone *et al.*, 2020]; 19,7 % contre 19,4 %; Différence : 0,3 [IC 95%: -7,6; 8,2]; valeur de p = 0,94 [Rosas *et al.*, 2021]). Le taux de mortalité plus important observé dans l'étude COVACTA s'explique probablement par le fait qu'il s'agisse de la seule étude dans laquelle des participants étaient sous ventilation mécanique invasive (38 %) à l'amorce du traitement [Rosas *et al.*, 2021].

Dans l'étude TOCIBRAS, réalisée chez des participants atteints de COVID-19 à un stade sévère à critique, le taux de mortalité des participants du groupe tocilizumab était supérieur à celui du groupe contrôle après 15 jours (17 % contre 3 %) ou 29 jours (21 % contre 9 %) [Veiga *et al.*, 2021]. Cependant, le taux de mortalité dans le groupe contrôle est relativement faible pour des patients aussi sévèrement atteints à l'amorce du traitement comparativement à d'autres essais comparables.

Dans l'étude REMAP-CAP, réalisée chez des participants atteints de COVID-19 à un stade sévère à critique, le taux de survie des participants du groupe tocilizumab était statistiquement supérieur à celui du groupe contrôle aussi bien après 21 jours (RCMa: 1,64 [ICr 95 %: 1,14; 2,35]; probabilité bayésienne de supériorité = 99,6 %) qu'après 90 jours de suivi (RCMa: 1,59 [ICr 95 %: 1,24; 2,05]; probabilité bayésienne de supériorité > 99,9 %). Par ailleurs, le taux de mortalité des participants du groupe tocilizumab était 8 % inférieur au groupe n'ayant pas reçu la biothérapie (28 % vs 36 % respectivement) [Gordon *et al.*, 2021].

Dans l'essai RECOVERY, réalisé chez des participants sous oxygénothérapie présentant des signes d'une inflammation systémique (PCR supérieure ou égale à 75 mg/L) à l'amorce du traitement, un taux de mortalité plus faible a été observé dans le groupe tocilizumab, comparativement au groupe standard de soins, après 28 jours de suivi (29 % contre 33 %; RT : 0,86 [IC 95%: 0,77; 0,96]; valeur de p = 0,0066). L'ampleur de l'effet observé était plus importante lors de l'usage d'une combinaison de tocilizumab et de corticostéroïdes (27 % contre 33 %; RT : 0,80 [IC 95%: 0,70; 0,90]) [Horby *et al.*, 2021].

Une méta-analyse effectuée par les auteurs de l'étude RECOVERY à partir des données des 8 ECRA retenus dans le présent document et portant sur l'efficacité du tocilizumab, comparativement aux standards de soins ou à un placébo, a également été utilisée pour apprécier les bénéfices potentiels du tocilizumab sur la mortalité. Les auteurs ont ainsi observé que le tocilizumab était associé à une réduction de 13 % de la mortalité à 28 jours, comparativement à un placébo ou aux standards de soins (RT : 0,87 [IC 95%: 0,79; 0,96]; valeur de p = 0,005) [Horby et al., 2021].

# Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet du tocilizumab chez les patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation

#### Évolution clinique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de six ECRA complétés et des résultats intermédiaires de deux autres ECRA, avec un total de 6 363 participants, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins ou à un placébo, permet d'améliorer l'évolution clinique des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous oxygénothérapie et en présence de signes d'une inflammation systémique, ou sous support respiratoire ou cardiovasculaire à l'amorce du traitement.

#### Niveau de preuve scientifique : modéré

#### Durée d'hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de trois ECRA complétés et des résultats intermédiaires de deux autres ECRA, avec un total de 5 863 participants, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins ou à un placébo, permet de réduire la durée d'hospitalisation des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous oxygénothérapie et en présence de signes d'une inflammation systémique, ou sous support respiratoire ou cardiovasculaire à l'amorce du traitement.

#### Niveau de preuve scientifique : modéré

#### Sortie de l'hôpital en vie

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de trois ECRA complétés et des résultats intermédiaires d'un autres ECRA, avec un total de 4 616 participants, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins ou à un placébo, permet d'augmenter la proportion de personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous oxygénothérapie et en présence de signes d'une inflammation systémique à l'amorce du traitement qui sont sorties de l'hôpital en vie.

Niveau de preuve scientifique : modéré

#### Admission aux soins intensifs

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de trois ECRA complétés, avec un total de 695 participants, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins, pourrait permettre de diminuer le taux d'admission aux soins intensifs des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous support respiratoire à l'amorce du traitement.

Niveau de preuve scientifique : modéré

#### Durée de séjour aux soins intensifs

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur les publications d'un ECRA complété et des résultats intermédiaires d'un autre ECRA, avec un total de 1 193 participants, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins, permet de réduire la durée de séjour aux soins intensifs des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous support respiratoire ou cardiovasculaire à l'amorce du traitement.

Niveau de preuve scientifique : modéré

#### Besoin d'une ventilation mécanique invasive

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de deux ECRA complétés et des résultats intermédiaires d'un autres ECRA, avec un total de 4 797 participants, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins, permet de diminuer les nouveaux besoins en ventilation mécanique invasive des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous oxygénothérapie et en

présence de signes d'une inflammation systémique à l'amorce du traitement.

Niveau de preuve scientifique : modéré

#### Survie/mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de six ECRA complétés et des résultats intermédiaires de deux autres ECRA, avec un total de 6 363 participants, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins ou à un placébo, permet de réduire la mortalité des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous oxygénothérapie et en présence de signes d'une inflammation systémique, ou sous support respiratoire ou cardiovasculaire à l'amorce du traitement.

#### Niveau de preuve scientifique : élevé

<sup>1</sup> Support respiratoire ou cardiovasculaire = sous oxygénothérapie à haut débit, sous ventilation mécanique invasive ou non invasive, sous vasopresseur ou ionotrope

#### 2.1.1.2. Sarilumab

Le sarilumab est un anticorps monoclonal entièrement humain inhibant la transmission du signal médié par l'IL-6 en se liant de façon spécifique à ses récepteurs solubles et membranaires [Sanofi, 2017]. Ce médicament est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PAR) modérément ou gravement évolutive qui ont eu une réponse inadéquate à un ou plusieurs antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM), biologiques ou non biologiques, ou qui ne le ou les ont pas tolérés. Bien qu'une étude observationnelle ait été réalisée chez des patients adultes hospitalisés pour une COVID-19, cette dernière n'a pas été retenue dans cette réponse rapide du fait de la présence de biais et limites méthodologiques et de la disponibilité de devis plus appropriés à l'étude de l'efficacité et l'innocuité de l'intervention. Ainsi, seules les études de type ECRA ont été retenues et analysées dans le présent document.

Sarilumab chez des patients hospitalisés dont l'infection au SRAS-CoV-2 a été confirmée

#### Description des études retenues pour l'efficacité

En date du 23 mars 2021, les résultats d'un ECRA à double insu et d'une analyse intermédiaire d'un ECRA à devis ouvert avec des participants adultes COVID-19 hospitalisés, dans lesquels le sarilumab (en plus des standards de soins) a été utilisée pour en apprécier les bénéfices potentiels ont été répertoriés [Gordon *et al.*, 2021; Lescure *et al.*, 2021]. L'étude de Lescure et coll. a été réalisée dans 11 pays à travers le

monde et a été publiée après la dernière mise à jour de la présente réponse en continu [Lescure *et al.*, 2021]. Dans REMAP-CAP, 99,6 % des participants étaient sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation mécanique invasive ou non, alors que 18,2 % des participants étaient sous vasopresseurs à l'amorce du traitement [Gordon *et al.*, 2021]. Dans l'étude de Lescure et coll., 61 % des participants étaient atteints de COVID-19 à un stade sévère<sup>19</sup> et 39 % l'étaient à un stade critique<sup>20</sup> à l'amorce du traitement [Lescure *et al.*, 2021]. Les caractéristiques de ces études prépubliées sont présentées dans le tableau B-2 de l'annexe.

Concernant la posologie, une seule dose de sarilumab a été administrée à raison de 400 mg IV dans l'étude REMAP-CAP, ou à raison de 200 ou 400 mg IV dans l'étude de Lescure et coll. Seule l'étude Lescure et coll. permettait une seconde injection 24 à 48h après la première dose à la discrétion du clinicien. Les paramètres cliniques d'intérêt étaient la durée d'hospitalisation, l'évolution clinique, les besoins d'admission ou la durée du séjour aux soins intensifs, la survie et l'innocuité.

Certaines limites sont présentes dans les études retenues. Dans l'étude REMAP-CAP, dont la qualité méthodologique a été jugée élevée, peu de participants ont recu du sarilumab alors qu'un devis ouvert a été utilisé et que le protocole permettait que des participants soient inclus dans un autre bras de l'essai clinique visant à évaluer l'efficacité d'un autre traitement. En outre, certains déséquilibres ont été constatés au niveau des caractéristiques de base des patients (nombre de participants dans chaque bras, comorbidités, sévérité de la maladie) [Gordon et al., 2021]. Dans l'étude de Lescure et coll., dont la qualité méthodologique a été jugée élevée, certains déséquilibres ont été constatés au niveau des caractéristiques de base des participants (p.ex. comorbidités, usage concomitant de corticostéroïdes). Par ailleurs le paramètre d'intérêt principal d'évolution du statut clinique sur une échelle ordinale présente plusieurs limites telles que de potentielles différences de sensibilité en fonction des établissements locaux ou cliniciens et l'absence d'une différence seuil pour établir un effet thérapeutique cliniquement important. Enfin, les critères de sélection des participants n'étaient peut-être pas optimaux pour évaluer l'effet d'une biothérapie immunomodulatrice étant donné que les marqueurs inflammatoires n'ont pas été considérés comme un critère d'inclusion [Lescure et al., 2021].

#### Résultats sur l'évolution clinique

Les deux études sélectionnées ont évalué l'effet du sarilumab sur l'évolution clinique, un paramètre d'intérêt principal, des patients atteints de COVID-19 à un stade sévère à critique.

Les auteurs de l'étude REMAP-CAP ont rapporté que le nombre de jours sans support respiratoire ou cardiovasculaire au jour 21 était statistiquement supérieur chez les

<sup>19</sup> Stade sévère = oxygénothérapie à faible débit par canule nasale, masque facial ou équipement similaire

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> Stade critique = oxygénothérapie à haut débit, ventilation invasive ou non invasive, admission aux soins intensifs

participants du groupe sarilumab, comparativement au groupe contrôle (11 jours contre 0 jour: RCMa: 1,76 [ICr 95 %: 1,17; 2,91]; probabilité bayésienne de supériorité = 99,5 %). L'effet observé était encore plus important lors de l'usage d'une combinaison de sarilumab et de corticostéroïdes (Combinaison à dose fixe (corticostéroïdes inclus dans les standards de soins) : RCMa : 2,53 [ICr 95 %: 1,37; 4,86]; combinaison dépendante de la survenue d'un choc : RCMa : 1,99 [ICr 95 %: 1,08; 3,87]). Par ailleurs, des résultats similaires favorisant le sarilumab ont été observés en ce qui a trait au nombre de jours sans support respiratoire (11,5 jours contre 0 jour; RCMa: 1,94 [ICr 95 %: 1,27; 3,32]; probabilité bayésienne de supériorité = 99,9 %); au nombre de jours sans support cardiovasculaire (20,5 jours contre 15 jours; RCMa: 1,85 [ICr 95 %: 1,20; 3,30]; probabilité bayésienne de supériorité = 99,5 %); au score sur l'échelle de l'OMS<sup>21</sup> au jour 14 (RCMa : 1,86 [ICr 95 %: 1,22; 2,91] ; probabilité bayésienne de supériorité = 99,6 %), ou la détérioration de l'état de santé vers une ventilation mécanique invasive, ECMO ou la mort parmi les participants non ventilés à l'amorce du traitement (35,1 % contre 52,7 %; RCMa: 1,74 [ICr 95 %: 1,01; 3,14]; probabilité bayésienne de supériorité = 97,7 %) [Gordon et al., 2021].

Dans l'étude de Lescure et coll., aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée entre les groupes sarilumab et placébo en ce qui a trait à la durée médiane avant une amélioration clinique supérieure ou égale à 2 points sur une échelle ordinale à 7 échelons<sup>22</sup>, aussi bien avec une dose de 400 mg de sarilumab (10 jours contre 12 jours; RRI: 1,14, [IC 95 %: 0,84; 1,54], p=0,34) qu'avec une dose de 200 mg (10 jours contre 12 jours; RRI: 1,03; [IC 95 %: 0,75; 1,40]; p=0,96) [Lescure *et al.*, 2021]. Des observations similaires ont été rapportées dans les analyses de sous-groupes réalisées chez les participants au stade sévère ou critique avec les deux doses de sarilumab, comparativement au placébo (Annexe B-3).

#### Résultats sur la durée d'hospitalisation et la proportion étant sortie de l'hôpital en vie

Les deux études analysées ont évalué l'effet du sarilumab sur la durée d'hospitalisation ou le taux de sortie d'hôpital des patients atteints de COVID-19 à un stade sévère à critique, un paramètre d'intérêt secondaire.

Les auteurs de l'étude REMAP-CAP ont rapporté une durée médiane d'hospitalisation plus courte chez les participants du groupe sarilumab, comparativement au groupe contrôle (RCMa): 1,60 [ICr 95 %: 1,17; 2,40]; probabilité bayésienne de supériorité = 99,8 % [Gordon *et al.*, 2021], alors qu'une durée médiane d'hospitalisation comparable a été rapportée entre les groupes sarilumab et placébo dans l'étude de Lescure et coll., aussi bien avec une dose de 400 mg de sarilumab (13 jours contre 14 jours; RRI: 1,00;

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> WHO Working Group. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. The Lancet Infectious diseases 2020:20(8):e192-e7

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> Échelle ordinale à 7 échelons : 1 = Mort; 2 = Hospitalisé, sous ventilation mécanique invasive ou ECMO; 3 = Hospitalisé, sous ventilation non invasive ou oxygène à haut débit; 4 = Hospitalisé, sous oxygène à faible débit; 5 = Hospitalisé, sans support en oxygène, nécessitant des soins médicaux continus; 6 = Hospitalisé, sans support en oxygène ni soins médicaux continus; 7 = Non hospitalisé.

[IC 95 %: 0,76; 1,33]; p=0,94) qu'avec une dose de 200 mg (11 jours contre 14 jours ; RRI : 1,05 ; [IC 95 %: 0,79; 1,40] ; p=0,69) [Lescure *et al.*, 2021].

Lescure et coll. ont également rapporté des proportions de personnes sorties de l'hôpital en vie comparables entre les groupes sarilumab et placébo aussi bien après 29 jours (79,2 % pour sarilumab 400 et 200 mg contre 83,3 % pour placébo) qu'après 60 jours de suivi (83,2 % pour sarilumab 400 mg ou 84,9 % pour sarilumab 200 mg contre 86,9 % pour placébo) [Lescure *et al.*, 2021].

#### Résultats sur le taux d'admission et la durée de séjour aux soins intensifs

Les deux études sélectionnées ont évalué l'effet du sarilumab sur le taux d'admission ou la durée de séjour aux soins intensifs des patients atteints de COVID-19 à un stade sévère à critique, un paramètre d'intérêt secondaire.

Les auteurs de l'étude REMAP-CAP ont rapporté une durée médiane de séjour aux soins intensifs plus courte chez les participants du groupe sarilumab, comparativement au groupe contrôle (RCMa): 1,64 [ICr 95 %: 1,21; 2,45]; probabilité bayésienne de supériorité = 99,9 % [Gordon *et al.*, 2021].

Dans l'étude de Lescure et coll., des taux d'admission aux soins intensifs comparables ont été rapportés entre les groupes sarilumab et placébo, aussi bien avec une dose de 400 mg de sarilumab (14,9 % contre 12,5 %; Diff. : 2,4 ; [IC 95 %: -8,4; 13,3] , p=0,54) qu'avec une dose de 200 mg (11,2 % contre 12,5 %; Diff. : -1,3 ; [IC 95 %: -12,0; 9,4] ; p=0,98) [Lescure *et al.*, 2021]. Par ailleurs des observations semblables ont été faites avec les deux doses de sarilumab, comparativement au placébo, pour ce qui a trait aux nouveaux besoins en oxygène à haut débit, en ventilation non invasive ou en ventilation invasive (Annexe B-3).

#### Résultats sur la survie/mortalité

Les deux études analysées ont évalué l'effet du sarilumab sur la survie des patients atteints de COVID-19 à un stade sévère à critique, un paramètre d'intérêt secondaire.

Bien que le nombre de participants ayant reçu le sarilumab est petit (N=48), les auteurs de l'étude REMAP-CAP ont rapporté que le taux de survie des participants de ce groupe était statistiquement supérieur à celui du groupe contrôle aussi bien après 21 jours (RCMa: 2,01 [ICr 95 %: 1,18; 4,71]; probabilité bayésienne de supériorité = 99,5 %) qu'après 90 jours de suivi (RCMa: 1,82 [ICr 95 %: 1,22; 3,38]; probabilité bayésienne de supériorité = 99,8 %). Par ailleurs, le taux de mortalité des participants du groupe sarilumab était 14 % inférieur au groupe des standards de soins (22 vs 36% respectivement) [Gordon *et al.*, 2021].

Dans l'étude de Lescure et coll., aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée entre les groupes sarilumab et placébo en ce qui a trait à la survie au jour 29, aussi bien avec une dose de 400 mg de sarilumab (92 % contre 92 %; Diff. : 0,2 [IC 95]

%: -6,9; 7,4], p=0,85) qu'avec une dose de 200 mg (90 % contre 92 %; Diff.: -1,7; [IC 95 %: -9,3; 5,8]; p=0,63) [Lescure *et al.*, 2021]. Des résultats semblables ont été rapportés après 60 jours de suivi dans la population globale à l'étude ou après 29 jours de suivi dans les analyses de sous-groupes réalisées chez les participants au stade sévère ou critique avec les deux doses de sarilumab, comparativement au placébo (Annexe B-3).

# Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet du sarilumab chez les patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation

#### Évolution clinique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à devis ouvert et d'un ECRA à double insu, avec un total de 866 participants, suggère que le sarilumab, comparativement aux standards de soins ou à un placébo, permettrait une amélioration de l'évolution clinique des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous support respiratoire ou cardiovasculaire à l'amorce du traitement.

#### Niveau de preuve scientifique : faible

#### Durée d'hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à devis ouvert et d'un ECRA à double insu, avec un total de 866 participants, suggère que le sarilumab, comparativement aux standards de soins ou à un placébo, permettrait une diminution de la durée d'hospitalisation des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous support respiratoire ou cardiovasculaire à l'amorce du traitement.

#### Niveau de preuve scientifique : faible

#### Sortie de l'hôpital en vie

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu, avec 416 participants, suggère que le sarilumab, comparativement à un placébo, n'a pas d'effet sur la proportion de personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous oxygénothérapie à l'amorce du traitement qui sont sorties de l'hôpital en vie.

#### Niveau de preuve scientifique : faible

#### Durée de séjour aux soins intensifs

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à devis ouvert, avec 450 participants, suggère que le sarilumab, comparativement aux standards de soins, permettrait une diminution de la durée de séjour aux soins intensifs des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous support respiratoire ou cardiovasculaire à l'amorce du traitement.

#### Niveau de preuve scientifique : faible

#### Taux d'admission aux soins intensifs

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu, avec 416 participants, suggère que le sarilumab, comparativement à un placébo, n'a pas d'effet sur le taux d'admission aux soins intensifs des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous oxygénothérapie à l'amorce du traitement.

#### Niveau de preuve scientifique : faible

#### Survie/mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à devis ouvert et d'un ECRA à double insu, avec un total de 866 participants, suggère que le sarilumab, comparativement aux standards de soins ou à un placébo, augmenterait la survie des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous support respiratoire ou cardiovasculaire à l'amorce du traitement.

#### Niveau de preuve scientifique : faible

Support respiratoire ou cardiovasculaire = sous oxygénothérapie à haut débit, sous ventilation mécanique invasive ou non invasive, sous vasopresseur ou ionotrope

#### 2.1.1.3. Siltuximab

Le siltuximab est un anticorps monoclonal chimérique humain-murin qui forme des complexes stables de grande affinité avec les formes bioactives solubles de l'IL-6 humaine [Janssen, 2018]. Ce médicament est indiqué pour le traitement de la maladie de Castleman multicentrique (MCM) chez les patients non infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'herpèsvirus humain 8 (HHV-8). Bien qu'une étude observationnelle ait été réalisée chez des patients adultes hospitalisés pour une COVID-19, cette dernière n'a pas été retenue dans cette réponse rapide du fait de la présence de biais et limites méthodologiques. Par ailleurs, aucune étude de type ECRA visant à

évaluer l'efficacité et l'innocuité du siltuximab dans un contexte de COVID-19 n'a été répertoriée à ce jour.

#### Siltuximab chez des patients hospitalisés dus à la COVID-19

#### Description des études retenues pour l'efficacité

En date du 23 mars 2021, une étude observationnelle comparant deux cohortes réalisée chez des patients adultes COVID-19 hospitalisés dans un état grave ou critique à qui le siltuximab a été administré en complément aux soins standards a été répertoriée afin d'en apprécier les bénéfices cliniques [Gritti et al., 2020]. Cette étude, publiée avant la dernière mise à jour, n'a pas été révisée par les pairs et ses caractéristiques sont présentées dans le tableau B-2 de l'annexe. L'étude a été réalisée en Italie sur des patients adultes hospitalisés avec une pneumonie à COVID-19 qui nécessitaient un support ventilatoire (invasif ou non). Le siltuximab a été administré à raison de 11 mg/kg IV sur 1h et une seconde dose était autorisée au besoin (à la discrétion du clinicien) 72h après la première dose. Les soins standards utilisés dans les deux cohortes comparées étaient variables et comprenaient le lopinavir/ritonavir 200/50 mg BID, le darunavir/cobicistat 800/150 mg DIE, le remdesivir 200 mg IV au jour 1, puis 100 mg DIE durant 9 jours et l'hydroxychloroquine 200 mg BID. À partir du 27 mars la méthylprednisolone 1 mg/kg IV DIE durant 5 jours ou une dose équivalente de prednisone orale (les deux suivis de doses décroissantes) ainsi qu'une dose prophylactique d'héparine de bas poids moléculaire (4000 UI DIE) ont également été autorisées. Les paramètres cliniques d'intérêt étaient la mortalité, les besoins en ventilation mécanique invasive ainsi que les effets indésirables. De nombreuses différences dans certaines caractéristiques de base des patients ont été observées (âge, comorbidités, médicaments, ventilation invasive et ratio PaO2/FiO2) et les auteurs ont réalisé des analyses de régression leur permettant d'apparier 30 patients du groupe contrôle aux 30 patients du groupe siltuximab. Pour les analyses statistiques, un modèle de régression de Cox a ensuite été utilisé pour tenir compte des covariables de la cohorte appariée.

#### Résultats sur les besoins en ventilation mécanique

Les résultats de l'étude de Gritti et coll. suggèrent une diminution des besoins en ventilation mécanique des patients du groupe siltuximab, mais la différence n'est pas statistiquement significative comparativement à la cohorte contrôle (RRI : 0,615 [IC95 % : 0,362 à 1,044], valeur de p = 0,0717 [Gritti et al., 2020]).

#### Résultats sur la survie/mortalité

Après 30 jours de suivi, les auteurs ont rapporté que le taux de mortalité des patients de la cohorte siltuximab était significativement plus faible que celui des patients de la cohorte contrôle (33,3% contre 53,3%; RRI : 0,462 [IC95 % : 0,221 à 0,965], valeur de p = 0,0399 [Gritti *et al.*, 2020]).

# Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet du siltuximab chez les patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation

#### Besoin en ventilation mécanique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude observationnelle comparant deux cohortes, ne permet pas de déterminer si l'usage du siltuximab, comparativement aux standards de soins, amène des bénéfices sur les besoins en ventilation mécanique des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

#### Survie/mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude observationnelle comparant deux cohortes, suggère que l'usage du siltuximab, comparativement aux standards de soins, pourrait amener des bénéfices sur la mortalité des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

#### 2.1.2. Données cliniques sur l'innocuité

#### **Tocilizumab**

En date du 23 mars 2021, 3 ECRA à double insu [Rosas et al., 2021; Salama et al., 2020; Stone et al., 2020] et 5 ECRA à devis ouvert [Gordon et al., 2021; Horby et al., 2021; Veiga et al., 2021; Hermine et al., 2020; Salvarani et al., 2020] avec des participants COVID-19 hospitalisés dans lesquelles le tocilizumab, en complément aux standards de soins, ont été utilisés pour en apprécier le profil d'innocuité. Si des infections secondaires ont été rapportées dans sept des huit études analysées, trois études ont observé une plus faible prévalence d'infection secondaire dans le groupe tocilizumab, comparativement au groupe contrôle (1,7 % contre 6,3 % [Salvarani et al., 2020]; 3,2 % contre 16,4 % [Hermine et al., 2020]; 8,1 % contre 17,1 %; valeur de p = 0,03 [Stone et al., 2020]), alors que le taux d'infection est comparable entre les groupes dans les quatre autres études (5,2 % contre 7,1 % [Salama et al., 2020]; 38,3 % contre 40,6 % [Rosas et al., 2021]; 15 % contre 16 % [Veiga et al., 2021]; 0,1 % contre 0,4 % [Horby et al., 2021]). La prévalence élevée d'infections secondaires observée dans les études COVACTA et TOCIBRAS s'explique probablement par le fait que des participants étaient sous ventilation mécanique invasive à l'amorce du traitement, donc à un stade sévère à critique de la maladie [Rosas et al., 2021; Veiga et al., 2021]. Dans l'étude REMAP-CAP, réalisée uniquement chez des participants à un stade sévère à critique la survenue d'effets indésirables graves était comparable entre les groupes tocilizumab et

standards de soins (2,5 % contre 2, 7 %; RCMa : 1,10 (ICr 95% 0,48 ; 2,58) [Gordon *et al.*, 2021].

Une surreprésentation de mortalité statistiquement significative dans le groupe traité au tocilizumab a été observée dans l'essai TOCIBRAS au jour 15 ce qui a amené l'arrêt prématuré de l'étude [Veiga *et al.*, 2021]. Le faible nombre de participants et d'événements de mortalité dans le groupe de référence augmentent la probabilité que l'augmentation du risque de décès avec le tocilizumab soit dû au hasard. Par ailleurs, la différence entre les deux groupes au jour 28 n'était plus statistiquement significative.

Selon la monographie, le tocilizumab est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité connue au produit ainsi qu'à des patients présentant des infections évolutives. Les réactions indésirables les plus souvent observées sont des infections secondaires et des réactions à la perfusion (hypertension, céphalées et réactions cutanées) [Hoffmann-La Roche, 2020]. D'après la monographie il n'existe aucune donnée adéquate sur l'administration de tocilizumab chez la femme enceinte ou qui allaite [Hoffmann-La Roche, 2020]. À ce jour, aucune étude réalisée sur des participants atteints de COVID-19 n'a rapporté de données d'innocuité chez les enfants ou les femmes enceintes.

#### Sarilumab

En date du 23 mars 2021, les résultats d'un ECRA à double insu et les résultats intermédiaires d'un ECRA à devis ouvert avec des participants COVID-19 hospitalisés dans laquelle le sarilumab, en complément aux standards de soins, ont été utilisés pour en apprécier le profil d'innocuité [Gordon *et al.*, 2021; Lescure *et al.*, 2021].

Dans les deux études, la survenue d'effets indésirables graves était comparable entre les groupes sarilumab et standards de soins (0,0 % contre 2, 7 %; RCMa : 2,10 ; ICr 95% 0,51 ; 10,77 [Gordon *et al.*, 2021] ; 29 % pour sarilumab 400 mg ou 26 % pour sarilumab 200 mg contre 24 % pour placébo [Lescure *et al.*, 2021]). Par ailleurs, dans l'étude de Lescure et coll., des infections fongiques ou bactériennes invasives ont été observées chez 5 % à 9 % des participants ayant reçu le sarilumab et chez 4 % de ceux ayant reçu le placébo. Des augmentations du niveau d'ALT (32 % pour sarilumab 400 mg ou 30 % pour sarilumab 200 mg contre 19 % pour placébo), des réactions d'hypersensibilité de grade supérieur ou égal à 2 (4 % pour sarilumab 400 mg ou 1 % pour sarilumab 200 mg contre 0 % pour placébo), des neutropénies de grade 4 (3 % pour sarilumab 400 mg ou 2 % pour sarilumab 200 mg contre 0 % pour placébo) et des réactions liées à l'injection de grade supérieur ou égal à 2 (3 % pour sarilumab 400 mg ou 2 % pour sarilumab 200 mg contre 0 % pour placébo) ont également été observées dans l'étude de Lescure et coll [Lescure *et al.*, 2021].

Selon la monographie, le sarilumab est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité connue au produit ainsi qu'à des patients présentant des infections évolutives. Les réactions indésirables les plus souvent observées sont des infections

secondaires, neutropénies, hausse de l'ALT et réactions au site d'injection [Sanofi, 2017].

#### **Siltuximab**

En date du 23 mars 2021, une étude observationnelle avec des participants COVID-19 hospitalisés dans laquelle le siltuximab, en complément aux standards de soins, a été utilisé pour en apprécier le profil d'innocuité [Gritti *et al.*, 2020]. Dans l'étude de Gritti et coll. des effets indésirables ont été observés chez 86,7 % (26/30) des patients de la cohorte ayant reçu du siltuximab en plus des soins standards, alors que les données d'innocuité de la cohorte contrôle ayant reçu les soins standards seuls n'étaient pas disponibles. Les infections bactériennes secondaires représentaient l'effet indésirable le plus fréquemment observé (13/30) alors qu'un effet indésirable grave (accident cérébrovasculaire de grade 3) a également été rapporté [Gritti *et al.*, 2020]. Aucune donnée ne permet d'apprécier l'efficacité et l'innocuité du siltuximab chez les enfants ou les femmes enceintes atteints de la COVID-19.

Selon la monographie, le siltuximab est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité connue au siltuximab. Les réactions indésirables les plus souvent observées sont des infections des voies respiratoires et autres infections secondaires, prurit et autres réactions au site d'injection [Janssen, 2018].

# Appréciation de la preuve scientifique sur l'innocuité du tocilizumab chez les patients COVID-19 dont l'état requiert une hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication des résultats de 8 ECRA, suggère que l'usage de tocilizumab semble sécuritaire chez des adultes atteints de la COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés. Des effets indésirables connus (infections secondaires) ne peuvent toutefois être exclus.

Niveau de preuve scientifique : modéré

# Appréciation de la preuve scientifique sur l'innocuité du sarilumab chez les patients COVID-19 dont l'état requiert une hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à devis ouvert et d'un ECRA à double insu, suggère que l'usage du sarilumab semble sécuritaire chez des adultes atteints de la COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés. Des effets indésirables connus (infections secondaires) ne peuvent toutefois être exclus.

Niveau de preuve scientifique : modéré

Appréciation de la preuve scientifique sur l'innocuité du siltuximab chez les patients COVID-19 dont l'état requiert une hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude de cohorte dont les résultats du groupe comparateur n'ont pas été rapportés, ne permet pas d'apprécier l'innocuité du siltuximab chez des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation. Des effets indésirables connus (infections secondaires) ne peuvent toutefois être exclus.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

#### 2.1.3. Recommandations cliniques publiées

Depuis l'instauration en mars 2020 de la recherche systématique en continu de la littérature scientifique sur les médicaments à visée thérapeutique, 45 670 notices ont été recensées dont 588 contenants des positions ou des modalités d'usage. De ce nombre 10 documents ont été retenus.

Les recommandations des différentes organisations sont présentées dans le tableau de l'annexe C. Depuis la publication des résultats intermédiaires des essais REMAP-CAP et RECOVERY, la majorité des organisations internationales ont mis à jour leur position et recommandent désormais l'usage du tocilizumab, ou alternativement du sarilumab, chez des personnes hospitalisées à un stade sévère à critique lorsque ces derniers sont administrés dans les 24 heures suivant un support respiratoire ou cardiovasculaire<sup>23</sup> ou chez des personnes sous oxygénothérapie présentant des signes d'une inflammation systémique à l'amorce du traitement, et de préférence en combinaison avec de la dexaméthasone ou un corticostéroïde équivalent [BCCDC, 2021; IDSA, 2021; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2021; NHS, 2021a; NHS, 2021b; NICE, 2021; NIH, 2021; Van Ierssel et al., 2021]. Par ailleurs, l'Australie est le seul pays à considérer le tocilizumab chez des enfants ou adolescents lorsque ces derniers sont sous oxygénothérapie et présentent des signes d'une inflammation systémique à l'amorce du traitement [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2021]. La posologie recommandée correspond à celle utilisée dans l'essai REMAP-CAP, soit 8 mg/kg IV pour le tocilizumab (jusqu'à 800mg) ou une dose unique de 400 mg IV pour le sarilumab. Chez les enfants dont le poids est inférieur à 30 kg, l'Australie recommande une dose de tocilizumab de 12 mg/kg [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2021].

#### 2.1.4. Perspective des cliniciens

Un sondage a été envoyé le 2 mars 2021 à 16 experts, parmi lesquels 13 ont répondu pour un taux de participation de 81 %. Quatre experts ont également été sollicité par courriel le 19 mars 2021 pour ce qui a trait à la posologie du tocilizumab et du sarilumab en pédiatrie, dont trois ont répondu.

<sup>23</sup> Un support respiratoire ou cardiovasculaire est ici défini comme une oxygénation à haut débit, une ventilation mécanique invasive ou non invasive, une administration IV d'un vasopresseur ou d'un ionotrope.

La majorité des répondants était en accord avec le fait que le tocilizumab pourrait être considéré (icône jaune) pour les patients à l'échelon 5, soit ceux hospitalisés nécessitant une oxygénation à faible débit et répondant aux critères de sélection de l'étude RECOVERY, à savoir la présence de signes d'inflammation systémique par le biais de marqueurs inflammatoires élevés<sup>24</sup>, proposition faite principalement sur la base de l'étude RECOVERY. Leur opinion se justifie par le caractère convaincant des résultats de cette dernière et l'absence de signal d'innocuité. La nécessité d'administrer des corticostéroïdes en concomitance a été réitérée. Une emphase particulière a été mise sur la nécessité de sélectionner adéquatement les patients à qui le tocilizumab pourrait être administré, c'est-à-dire ceux correspondant aux critères de sélection de l'étude RECOVERY, puisque l'état d'une proportion importante de patients à ce stade de la maladie évolue favorablement. Plusieurs cliniciens mentionnent que dans l'éventualité où la disponibilité de ces biothérapies venait à devenir problématique, elles ne seraient probablement pas administrées à ces patients à un stade modéré de la maladie. Plusieurs experts, y compris parmi ceux en faveur de l'icône jaune, se questionnent quant à la pertinence pour l'INESSS d'attendre la publication des résultats finaux de l'étude avant de publier une telle position.

Ils étaient toutefois d'accord à l'unanimité avec la position de l'INESSS de fortement suggérer l'usage du tocilizumab (icône verte) chez les patients hospitalisés dont l'état nécessite une oxygénation à haut débit ou un support respiratoire qu'il soit invasif ou non. Leur avis se justifie par les résultats positifs des études de grande envergure REMAP-CAP et RECOVERY et dont le niveau de preuve scientifique est plus élevé que celles des études non concluantes qui démontrent que le recours au tocilizumab est associé à une amélioration de l'évolution clinique des patients ainsi qu'à une réduction de la mortalité et du transfert aux soins intensifs, notamment. Par ailleurs, dans ces deux études les biothérapies dirigées contre le récepteur de l'IL-6 ont été administrées en combinaison avec les corticostéroïdes, ce qui pourrait expliquer le caractère positif des résultats observés. Une proportion moindre des patients des autres études avait reçu des corticostéroïdes et les critères de sélection des participants de plusieurs études n'étaient peut-être pas optimaux pour évaluer l'effet d'une biothérapie immunomodulatrice.

En ce qui concerne les populations exclues des études (enfant, femmes enceintes), les experts étaient majoritairement en accord qu'au cas par cas (icône blanche), l'usage du tocilizumab pourrait être considéré si les bénéfices escomptés surpassent les risques, selon le jugement du clinicien, en dépit de l'absence de données d'efficacité (deux populations) et d'innocuité (femmes enceintes). Les répondants en désaccord avec l'icône blanche étaient plutôt en faveur d'une icône rouge (usage non conseillé) pour les femmes enceintes en raison de préoccupations relatives à l'innocuité pour le développement fœtal ou chez les enfants en l'absence de données d'efficacité. Toutefois, bien que les données actuelles d'exposition au tocilizumab chez la femme

\_

<sup>&</sup>lt;sup>24</sup> Patients sous oxygénothérapie (Saturation en oxygène < 92 %) et présence d'une inflammation systémique confirmée (CRP ≥ 75 mg/L)</p>

enceinte reposent sur un faible nombre de patientes, aucun signal ne pointe vers un taux de malformations supérieur à celui de la population en général et une majorité d'experts favoriseraient au contraire une position qui ne limiterait pas l'accès de ces populations aux bénéfices potentiels de la molécule. Comme il avait été discuté en janvier 2021, le tocilizumab est un médicament biologique considéré très sécuritaire, y compris chez les enfants, bien que des risques d'infections secondaires soient à surveiller. Malgré la contre-indication chez la femme enceinte, les très rares cas d'exposition rapportés dans la littérature (injections répétées pendant la grossesse), pour le tocilizumab, et le sarilumab par voie sous-cutanée, n'ont pas donné lieu à des complications, que ce soit pour la mère ou le fœtus. Concernant l'usage de sarilumab chez ces populations particulières, certains experts y étaient favorables comme option alternative, advenant une pénurie de tocilizumab, sans toutefois l'encourager formellement.

La majorité des experts étaient d'avis que le sarilumab ne devrait pas être considéré comme une option de traitement au même titre que le tocilizumab et ce, quelle que soit la gravité de l'atteinte des patients. Ils considèrent que le recours au sarilumab ne devrait être envisagé que comme alternative en cas d'indisponibilité du tocilizumab. À cet effet, certains répondants proposent de faire une position distincte et plus restrictive pour le sarilumab en raison de la paucité des données et leurs résultats non concluants. La publication de l'ensemble des résultats de RECOVERY pourrait moduler leur position.

Au sujet de la posologie du tocilizumab en pédiatrie, les experts consultés étaient favorables à une extrapolation des doses utilisées en immunothérapie à base de cellules CAR-T, bien que des corticostéroïdes ne soient pas administrés pour ces indications, contrairement à la COVID-19. Ainsi, une dose de 12 mg/kg de tocilizumab, diluée dans 50 mL de saline, est la posologie conseillée si la décision est prise d'en offrir aux enfants dont le poids est inférieur à 30 kg. L'absence de données ne permet cependant pas de conseiller une posologie de sarilumab chez les enfants dont le poids est inférieur à 40 kg.

Globalement, l'avis des experts repose sur l'état actuel des connaissances scientifiques qui démontre des bénéfices sur la mortalité et l'évolution clinique de ces populations, particulièrement lorsque des corticostéroïdes systémiques sont administrés de façon concomitante. Convaincus des bénéfices cliniques, les experts consultés demeurent cependant conscients des risques de contraintes d'approvisionnement et de l'importance de ne pas priver les catégories de patients qui utilisent ces biothérapies pour le traitement de leur maladie chronique et pour lesquels il n'existe pas d'alternative de traitement acceptable. C'est notamment le cas des patients atteints d'un syndrome de libération des cytokines causé par une immunothérapie à base de cellules CAR T. Selon les experts consultés, le MSSS devrait être proactif et rendre rapidement accessible le tocilizumab dans tous les hôpitaux de la province prenant en charge des patients hospitalisés en raison de la COVID-19 sans nuire à l'approvisionnement pour les autres indications sans alternative.

#### 3. DISCUSSION

Au terme des travaux, en ce qui concerne les personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation, neuf études de type ECRA ont été répertoriées. Il ressort de l'état actuel des connaissances que le stade de sévérité de la maladie des personnes et la présence ou l'absence d'une inflammation systémique à l'amorce du traitement sont des facteurs importants quant à l'efficacité des biothérapies dirigées contre le récepteur de l'IL-6. En effet, sept des neuf ECRA évalués n'ont pas démontré d'effet clinique statistiquement significatif, sur le paramètre d'intérêt principal, en faveur du tocilizumab, ou du sarilumab, mais les critères de sélection des participants n'étaient pas optimaux pour évaluer l'effet d'une biothérapie immunomodulatrice étant donné que les marqueurs inflammatoires n'ont majoritairement pas été considérés comme un critère d'inclusion et que ces études incluaient des participants chez lesquels les niveaux de sévérité de la COVID-19 étaient très variables. Par ailleurs, certaines de ces études ont utilisé comme paramètre d'intérêt principal l'évolution du statut clinique sur une échelle à plusieurs échelons, alors que ce genre de paramètre présente plusieurs limites telles que de potentielles différences de sensibilité en fonction des établissements locaux ou cliniciens et l'absence d'une différence seuil pour établir un effet thérapeutique cliniquement important. De plus, ces études étaient majoritairement réalisées sur un faible nombre de participants; au global, REMAP-CAP et RECOVERY comptent pour 73 % des 6 779 participants inclus dans la présente revue rapide.

Chez des personnes atteintes de COVID-19 hospitalisées avec support respiratoire ou cardiovasculaire<sup>25</sup> ou sous oxygénation à faible débit et en présence de signes d'une inflammation systémique à l'amorce du traitement, l'état actuel des connaissances scientifiques suggère que l'usage du tocilizumab, comparativement aux standards de soins, permet une évolution clinique favorable, une diminution de la durée d'hospitalisation, de la durée des séjours aux soins intensifs ou des nouveaux besoins en ventilation mécanique invasive, et une diminution de la mortalité. Chez les personnes les plus sévèrement atteintes à l'amorce du traitement, ces observations ont été notées lorsque l'administration de tocilizumab, s'est faite dans les 24 heures après avoir reçu un premier support cardiovasculaire, alors que l'usage concomitant de corticostéroïdes a permis des bénéfices cliniques plus importants. Un ECRA réalisé au Brésil chez des patients dont la majorité recevait une oxygénation à faible ou haut débit, ou une ventilation mécanique non invasive à l'amorce du traitement, a toutefois observé une tendance vers une augmentation de la mortalité au jour 15 chez les personnes ayant reçu du tocilizumab, comparativement au groupe contrôle. Il s'agit du seul ECRA où cette tendance a été observée et ces données pourraient notamment s'expliquer par le faible nombre de participants et d'événements de mortalité, augmentant ainsi le risque que le taux de décès observé soit dû au hasard. D'ailleurs, la différence entre les deux groupes au jour 28 n'est plus significative. Par ailleurs, la mortalité globale des participants de

\_

<sup>25</sup> Support respiratoire ou cardiovasculaire = sous oxygénothérapie à haut débit, sous ventilation mécanique invasive ou non invasive, sous vasopresseur ou ionotrope

cette étude est relativement faible pour des patients aussi sévèrement atteints à l'amorce du traitement. De plus, la pertinence clinique des standards de soins utilisés dans cette étude n'est pas démontrée à ce jour (p.ex. hydroxychloroquine) et la majorité des participants ont été recrutés avant que les corticostéroïdes deviennent un standard de soins. Parmi les 19 études observationnelles incluses dans la dernière version de la réponse en continu avant que des ECRA ne soient publiés, une seule étude de 111 participants et avec un très faible nombre d'évènements de mortalité avait rapporté une mortalité accrue chez les patients ayant reçu le tocilizumab avec respectivement 9,5 % (4/42) contre 0% (0/69). Cependant, des déséquilibres importants au regard du niveau de sévérité de la maladie entre les deux groupes pourraient expliquer ces résultats [Quartuccio et al., 2020]. Par ailleurs, une méta-analyse effectuée par les auteurs de l'étude RECOVERY à partir des données des 8 ECRA sur le tocilizumab retenues dans le présent document a rapporté que le tocilizumab était associé à une réduction statistiquement significative de 13 % de la mortalité à 28 jours, comparativement à un placébo ou aux standards de soins.

En plus de l'hétérogénéité quant aux niveaux de sévérité de la COVID-19 des participants aux études, des différences concernant les approches statistiques utilisées pourraient expliquer les différences d'efficacité observées. En effet, les analyses de huit des ECRA retenus ont été réalisées avec une approche statistique fréquentiste, basée sur le rejet, ou non, d'une hypothèse nulle [Horby et al., 2021; Lescure et al., 2021; Rosas et al., 2021; Veiga et al., 2021; Hermine et al., 2020; Salama et al., 2020; Salvarani et al., 2020; Stone et al., 2020], alors que celles de l'étude REMAP-CAP ont été réalisées avec une approche bayésienne, basée sur des probabilités préintervention et où les rapports des cotes obtenus correspondent à la probabilité que l'intervention à l'étude fonctionne [Gordon et al., 2021]. Néanmoins, les résultats précités confirment globalement ceux tirés des 19 études observationnelles publiées au printemps et à l'été 2020. En effet, les résultats tendaient généralement vers un bénéfice en faveur du tocilizumab [Campochiaro et al., 2020; Capra et al., 2020; Carvalho et al., 2020; Colaneri et al., 2020; De Rossi et al., 2020; Guaraldi et al., 2020; Ip et al., 2020; Klopfenstein et al., 2020; Martinez-Sanz et al., 2020; Mikulska et al., 2020; Moreno Garcia et al., 2020; Quartuccio et al., 2020; Ramaswamy et al., 2020; Rojas-Marte et al., 2020; Rossi et al., 2020; Rossotti et al., 2020; Roumier et al., 2020; Somers et al., 2020; Wadud et al., 2020]. Également, 3 études observationnelles ont rapporté des bénéfices cliniques quant à la mortalité ou aux besoins en ventilation mécanique en faveur de l'usage concomitant de tocilizumab et de corticostéroïdes [AlBahrani et al., 2021; Luis et al., 2021; Van den Eynde et al., 2021]. Ainsi, la combinaison des résultats des ECRA et de ceux des études observationnelles augmente le niveau de confiance que les bienfaits de cette thérapie. particulièrement lorsqu'utilisée en combinaison avec des corticostéroïdes, surpassent les inconvénients dans le contexte de la COVID-19, chez les patients hospitalisés dont l'état requiert une oxygénothérapie.

Une telle réduction de la mortalité, de la durée de séjour à l'hôpital ou aux soins intensifs, ou encore de la nécessité de recourir à une ventilation mécanique a d'importantes retombées cliniques et organisationnelles. Toutefois, le recours au tocilizumab, ou au

sarilumab, pour des patients hospitalisés atteints de COVID-19 s'accompagne de certains enjeux qui doivent être considérés. En effet, ces biothérapies sont couramment utilisées pour la prise en charge de diverses conditions inflammatoires. L'engouement national et international découlant de la publication des résultats de REMAP-CAP et de RECOVERY pourrait conduire à des enjeux d'accessibilité et d'équité dans l'éventualité d'une résurgence des cas de COVID-19. L'INESSS a entrepris des travaux destinés à circonscrire les populations de patients pour lesquels le traitement par le tocilizumab ou le sarilumab doit absolument être maintenu faute d'alternative acceptable. Ces travaux visent également à déterminer les options envisageables chez les patients pour lesquels un changement de thérapie est jugé acceptable dans le contexte où l'utilisation d'une seule dose de leur traitement pourrait éviter le décès d'un patient atteint de la COVID-19. La mise en place de mécanismes destinés à faciliter l'opérationnalisation de ces substitutions thérapeutiques éventuelles est également prévue.

Les niveaux de preuves scientifiques pour le sarilumab sur les différents paramètres cliniques d'intérêt ont été jugés faibles comparativement à modérés pour le tocilizumab puisque cette thérapie a été moins étudiée jusqu'à maintenant. Pour le siltuximab, une biothérapie dirigée contre l'IL-6, les niveaux de preuves scientifiques des différents paramètres cliniques d'intérêt ont été jugés insuffisant puisqu'aucun ECRA n'a été répertorié chez des participants COVID-19 hospitalisés. Compte tenu des incertitudes à la fois pour le sarilumab et le siltuximab, la participation aux efforts de recherche demeure importante pour documenter les effets de ces traitements dans le traitement de la COVID-19.

Depuis la publication des résultats intermédiaires des essais REMAP-CAP et RECOVERY, la majorité des organisations internationales ont recommandé l'usage du tocilizumab, ou du sarilumab, chez des patients hospitalisés à un stade sévère à critique. Les experts consultés par l'INESSS ont également unanimement reconnu que les résultats préliminaires des essais REMAP-CAP et RECOVERY étaient très convaincants et pertinents d'un point de vue clinique. Bien que confiants quant à un potentiel effet de classe du tocilizumab et du sarilumab, le manque de robustesse des données scientifiques actuellement disponibles sur le sarilumab a conduit les experts à avoir une certaine réserve avant de considérer le sarilumab aussi efficace que le tocilizumab dans la COVID-19. Par contre, ils étaient favorables à considérer le sarilumab comme une option alternative au tocilizumab, lorsque ce dernier n'est pas disponible, mais uniquement pour les patients requérant une oxygénation à haut débit ou une ventilation mécanique.

Les profils d'innocuité et d'interactions médicamenteuses des biothérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur sont aujourd'hui connus dans plusieurs contextes cliniques hors COVID-19 [Hoffmann-La Roche, 2020; Janssen, 2018; Sanofi, 2017]. Fondé sur 4 ECRA à double insu et 5 ECRA à devis ouvert conduits dans le contexte de la COVID-19, l'usage du tocilizumab ou du sarilumab semble sécuritaire chez des adultes atteints de la COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés. Des effets indésirables connus (infections secondaires) ne peuvent toutefois être exclus.

Afin de favoriser une harmonisation des pratiques au Québec concernant l'usage de ces thérapies dans le contexte de la COVID-19, lesquelles sont disponibles au Canada et inscrites à la Liste des médicaments en tant que médicaments d'exception, l'INESSS, en collaboration avec des experts, a élaboré des recommandations cliniques qui se transposeront dans un outil clinique. Dans un souci d'harmonisation de la pratique au sein des établissements prenant en charge des patients atteints la COVID-19 au Québec et bien que l'enrôlement dans un protocole de recherche demeure une option à considérer si le contexte le permet (notamment pour les populations et biothérapies pour lesquelles des incertitudes demeurent), cet outil devrait permettre de soutenir la décision des cliniciens de recourir ou non aux biothérapies dirigées contre le récepteur de l'IL-6 en dehors d'un protocole de recherche et encadrer les modalités d'usage de celui-ci (p. ex. posologie, durée, précaution).

Cette réponse comporte certaines limites qui méritent d'être soulignées. D'abord, les constats sont basés sur des études primaires dans lesquelles les standards de soins utilisés, particulièrement l'usage concomitant de corticostéroïdes, et le niveau de sévérité de la COVID-19 des participants inclus étaient très différents d'une étude à l'autre. Compte tenu de l'importance des paramètres de sévérité de la maladie, de la présence ou de l'absence d'une inflammation systémique et de l'effet possible de la durée entre le premier support respiratoire ou cardiovasculaire et l'amorce du traitement, une plus grande homogénéité au niveau des critères de sélection et des pratiques cliniques permettrait d'augmenter la confiance envers les résultats actuellement disponibles. Par ailleurs, le manque de résultats ne permet pas de conclure quant à d'éventuelles différences d'efficacité entre les différentes biothérapies dirigées contre l'IL-6 et celles dirigées contre son récepteur. Le recrutement des professionnels conviés à participer aux processus consultatifs a visé une diversification raisonnée des expertises, mais un biais de sélection a pu être introduit, et il n'y a eu aucune lecture externe.

En demeurant à l'affût de nouvelles données scientifiques, cette réponse mise à jour permet d'informer les professionnels de la santé et de les soutenir dans leur prise de décision clinique dans le contexte de la pandémie actuelle.

#### INFORMATION SUR LES MISES À JOUR

**25 mars 2021 :** 4° mise à jour. Ajout de 2 ECRA, un sur le tocilizumab et un sur le sarilumab. Ajustement des résultats de deux ECRA depuis leur publication dans un journal révisé par les pairs. Mise à jour des positions du NICE, du NHS, du NIH, de l'IDSA, de BCCDC, de la HAS, de la Belgique et de l'Australie.

25 janvier 2021 : 3° mise à jour. Des modifications ont été apportées sur les critères de sélection des études primaires pour ne conserver que RS avec méta-analyses et les ECRA, à moins de l'absence de tel devis dans la littérature scientifique disponible au moment de la rédaction. Pour la littérature grise les critères de sélection ont été ajustés pour ne conserver que les documents provenant du Canada et des pays dont le système de santé y est comparable publiés depuis juillet 2020. Ajout de 7 ECRA et retrait de 19 études observationnelles pour le tocilizumab dans la section résultat, bien qu'énumérés dans la discussion. Ajout d'un ECRA et retrait d'une étude observationnelle pour le

sarilumab. Mise à jour de la position du NHS, du NIH, de l'IDSA, de Santé Canada, de la HAS, de la Belgique et de l'Australie. La section sur les études cliniques en cours a été retirée puisque l'INESSS ne maintient plus à jour le registre depuis le mois d'août 2020.

10 août 2020 : 2e mise à jour. Ajustement des questions d'évaluation. Les critères de sélection ont été modifiés pour ne conserver, en ce qui concerne l'efficacité du traitement, que les études de cohortes comparatives de plus de 30 participants et les ECRA. Une synthèse narrative textuelle a remplacé la synthèse descriptive par étude. Le 17 juin, des modifications ont été apportées à la stratégie de recherche systématique de la littérature scientifique utilisée pour la veille des études publiées sur les médicaments à visée thérapeutique pour y exclure les devis et documents ne répondant plus aux critères de sélection, lesquels ont été actualisés en juin 2020. Dans cette mise à jour, pour le tocilizumab, ajout de 17 études comparatives de cohortes et d'une étude cas-témoins pour la dimension efficacité et de 11 études de cohortes non comparatives pour la dimension innocuité. Pour le sarilumab, deux études cohortes (une comparative et une non comparative) ont été ajoutées. Ajouts de 20 documents avec des positions ou non sur l'usage de ces médicaments provenant d'agences de santé publique, d'évaluation des technologies en santé (ETS), de sociétés savantes ou de panels d'expert. Retrait des rapports de cas. Ajout de la section information sur les mises à jour et de l'annexe avec les noms des experts que l'INESSS a consultés.

**4 mai 2020**: 1<sup>ere</sup> mise à jour. Les critères de sélection ont été modifiés pour ne conserver que les séries de cas de plus de 20 participants, les cohortes et les ECRA rapportant des résultats sur des paramètres cliniques d'intérêts comme l'amélioration ou la résolution des symptômes et signes radiologiques, l'évolution clinique, le pronostic ou la mortalité. Ajouts d'une étude comparative de cohortes sur le tocilizumab.

16 avril 2020 : Création de la réponse biothérapie contre l'IL-6/R à partir de celle sur le tocilizumab. Une recherche systématique de la littérature scientifique a été instaurée avec la collaboration d'un conseiller en information scientifique. Une méthodologie similaire à une revue systématique rapide a été instaurée avec la validation de la sélection et l'extraction des caractéristiques et des résultats des études cliniques par un deuxième professionnel scientifique. Ajout d'une étape d'appréciation de la preuve scientifique par paramètre d'intérêt, laquelle tient compte de la qualité méthodologique, la cohérence, l'impact clinique et la généralisabilité. Ajout de deux études de cohorte (non comparative), de deux rapports de cas sur le tocilizumab, ainsi que d'une étude de cohorte (non comparative) sur le siltuximab. De même, la perspective de cliniciens consultés a été intégrée. Les résultats d'un sondage auprès de 40 experts ont été ajoutés.

**24 mars 2020 :** Création de la réponse rapide spécifique au tocilizumab. Aucune étude clinique identifiée à ce moment. Six documents avec des positions sur l'usage de ces médicaments provenant d'agences de santé publique, d'ETS, de sociétés savantes ou de panels d'expert ont été ajoutés.

**18 mars 2020** : Création de la réponse rapide sur les traitements spécifiques à la COVID-19. Aucune étude clinique identifiée à ce moment. Cinq documents avec des

positions sur l'usage de ces médicaments provenant d'agences de santé publique, d'ETS, de sociétés savantes ou de panels d'expert.

#### **RÉFÉRENCES**

- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Lignes directrices pour la prévention et le contrôle des infections : trousse d'outils de l'évaluation clinique [site Web]. Ottawa, ON : Agence de la santé publique du Canada; 2014. Disponible à : <a href="http://publications.gc.ca/collections/collection\_2014/aspc-phac/HP40-119-2014-fra.pdf">http://publications.gc.ca/collections/collection\_2014/aspc-phac/HP40-119-2014-fra.pdf</a>.
- Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. Adv Immunol 1993;54:1-78.
- AlBahrani S, Al-Tawfiq JA, Alshaer AR, Shilash A, Alswefy K, Al-Zayer RS, Abouelela AM. A Case Series of Severe Hospitalized COVID-19 Patients Treated with Tocilizumab and Glucocorticoids: A Report from Saudi Arabian Hospital. J Epidemiol Glob Health 2021;
- BCCDC. Clinical Reference Group Recommendations: Therapies for COVID-19 [site Web]. 2021. Disponible à : <a href="http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/covid-19-care/clinical-care/treatments">http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/covid-19-care/clinical-care/treatments</a> (consulté le 15 mars 2021).
- Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, De Luca G, Ripa M, Boffini N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. Eur 2020;22:22.
- Capra R, De Rossi N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, Cossi S. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. European journal of internal medicine 2020;
- Carvalho V, Turon R, Goncalves B, Ceotto V, Kurtz P, Righy C. Effects of Tocilizumab in Critically III Patients With COVID-19: A Quasi-Experimental Study. medRxiv 2020:2020.07.13.20149328.
- Channappanavar R et Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Semin Immunopathol 2017;39(5):529-39.
- Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAaemia) is closely associated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. medRxiv 2020;(March 03, 2020)
- Colaneri M, Bogliolo L, Valsecchi P, Sacchi P, Zuccaro V, Brandolino F, et al.
  Tocilizumab for Treatment of Severe COVID-19 Patients: Preliminary Results from SMAtteo COvid19 REgistry (SMACORE). Microorganisms 2020;8(5)
- Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritas SK. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. J Biol Regul Homeost Agents 2020;34(2)
- Coomes EA et Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. medRxiv 2020;(April 03, 2020)

- Cron RQ et Chatham WW. The Rheumatologist's Role in Covid-19. J Rheumatol 2020;
- De Rossi N, Scarpazza C, Filippini C, Cordioli C, Rasia S, Mancinelli CR, et al. Early use of low dose tocilizumab in patients with COVID-19: A retrospective cohort study with a complete follow-up. EClinicalMedicine 2020:100459.
- Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). medRxiv 2020;(February 20, 2020)
- Fehr AR et Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. Methods Mol Biol 2015;1282:1-23.
- Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically III Patients with Covid-19. N Engl J Med 2021;
- Gouvernement du Canada. Groupe de travail spécial sur la pharmacologie clinique de la COVID-19: Déclaration sur le tocilizumab et les autres agents dirigés contre le récepteur de l'IL-6 [site Web]. 2020. Disponible à : <a href="https://www.canada.ca/fr/sante-publique/organisation/mandat/a-propos-agence/organismes-consultatifs-externes/covid-19-groupe-travail-special-pharmacologie-clinque/declaration-tocilizumab.html">https://www.canada.ca/fr/sante-publique/organisation/mandat/a-propos-agence/organismes-consultatifs-externes/covid-19-groupe-travail-special-pharmacologie-clinque/declaration-tocilizumab.html</a> (consulté le 30 décembre 2020).
- Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, Riva I, Landi F, Alborghetti L, et al. IL-6 signalling pathway inactivation with siltuximab in patients with COVID-19 respiratory failure: an observational cohort study. medRxiv 2020;(June 20, 2020.)
- Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. The Lancet Rheumatology 2020;
- HAS. Veille des études cliniques publiées pour certains médicaments du Covid-19 [site Web]. 2021. Disponible à : <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/veille\_covid\_fevrier\_2021.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/veille\_covid\_fevrier\_2021.pdf</a> (consulté le 1er mars 2021).
- Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, Group C-C. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Internal Medicine 2020;
- Herold III T, Jurinovic V, Arnreich C, Hellmuth JC, Bergwelt-Baildon M, Klein M, Weinberger T. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. medRxiv 2020;(April 04, 2020.)
- Hoffmann-La Roche. PrACTEMRA®- Tocilizumab Monographie. Mississauga : Hoffmann-La Roche Limitée; 2020.

- Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE, Sarkar R, Thomas K, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv 2021:2021.02.11.21249258.
- IDSA. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection [site Web]. 2021. Disponible à : <a href="https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/">https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/</a> (consulté le 15 mars 2021).
- Ip A, Berry DA, Hansen E, Goy AH, Pecora AL, Sinclaire BA, et al. Hydroxychloroquine and tocilizumab therapy in COVID-19 patients-An observational study. PLoS One 2020;15(8):e0237693.
- Janssen. Sylvant®- Siltuximab-Monographie. 2018.
- Jones SA et Jenkins BJ. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. Nat Rev Immunol 2018;18(12):773-89.
- Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. Immunity 2019;50(4):1007-23.
- Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Balblanc JC, Badie J, Royer PY, et al. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. Med Mal Infect 2020;
- Lescure FX, 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. Lancet Respir Med 2021;
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. Nat Microbiol 2020;5(4):562-9.
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature 2003;426(6965):450-4.
- Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. medRxiv 2020;(February 22, 2020.)
- Luis BM, Miguel MB, Pedro DL, David IP, Itziar A, Ana GH, et al. Benefits of early aggressive immunomodulatory therapy (tocilizumab and methylprednisolone) in COVID-19: single center cohort study of 685 patients. J Transl Autoimmun 2021:100086.
- Martinez-Sanz J, Muriel A, Ron R, Herrera S, Perez-Molina JA, Moreno S, Serrano-Villar S. Effects of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: A multicenter cohort study. Clinical Microbiology & Infection 2020;23:23.

- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, Hlh Across Speciality Collaboration UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020;395(10229):1033-4.
- Mikulska M, Nicolini LA, Signori A, Di Biagio A, Sepulcri C, Russo C, et al. Tocilizumab and steroid treatment in patients with COVID-19 pneumonia. PLoS One 2020;15(8):e0237831.
- Moreno Garcia E, Rico Caballero V, Albiach L, Aguero D, Ambrosioni J, Bodro M, et al. Tocilizumab is associated with reduction of the risk of ICU admission and mortality in patients with SARS-CoV-2 infection. medRxiv 2020:2020.06.05.20113738.
- Narazaki M et Kishimoto T. The Two-Faced Cytokine IL-6 in Host Defense and Diseases. Int J Mol Sci 2018;19(11)
- National COVID-19 Clinical evidence taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [site Web]. National Health and Medical Research Council (NHMRC); 2021. Disponible à: <a href="https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/L0OPki">https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/L0OPki</a> (consulté le 18 mars 2021).
- NHS. Interim Clinical Commissioning Policy: Tocilizumab for hospitalised patients with COVID-19 pneumonia (adults) [site Web]. 2021a. Disponible à : <a href="https://www.england.nhs.uk/coronavirus/publication/interim-clinical-commissioning-policy-tocilizumab-for-hospitalised-patients-patients-with-covid-19-pneumonia-adults/">https://www.england.nhs.uk/coronavirus/publication/interim-clinical-commissioning-policy-tocilizumab-for-hospitalised-patients-patients-with-covid-19-pneumonia-adults/</a> (consulté le 16 mars 2021).
- NHS. Interim Clinical Commissioning Policy: Sarilumab for critically ill patients with COVID-19 pneumonia (adults) [site Web]. 2021b. Disponible à: <a href="https://www.england.nhs.uk/coronavirus/publication/interim-clinical-commissioning-policy-sarilumab-for-critically-ill-patients-with-covid-19-pneumonia-adults/">https://www.england.nhs.uk/coronavirus/publication/interim-clinical-commissioning-policy-sarilumab-for-critically-ill-patients-with-covid-19-pneumonia-adults/</a> (consulté le 16 mars 2021).
- NICE. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 [site Web]. 2021. Disponible à : <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng191">https://www.nice.org.uk/guidance/ng191</a> (consulté le 23 mars 2021).
- NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [site Web]. 2021. Disponible à : <a href="https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/">https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/</a> (consulté le 15 mars 2021).
- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis 2020;
- Quartuccio L, Sonaglia A, McGonagle D, Fabris M, Peghin M, Pecori D, et al. Profiling COVID-19 pneumonia progressing into the cytokine storm syndrome: Results from a single Italian Centre study on tocilizumab versus standard of care. J Clin Virol 2020;129:104444.
- Ramaswamy M, Mannam P, Comer R, Sinclair E, McQuaid DB, Schmidt ML. Off-Label Real World Experience Using Tocilizumab for Patients Hospitalized with COVID-19

- Disease in a Regional Community Health System: A Case-Control Study. medRxiv 2020;2020.05.14.20099234.
- Rojas-Marte GR, Khalid M, Mukhtar O, Hashmi AT, Waheed MA, Ehrlich S, et al.
  Outcomes in Patients with Severe COVID-19 Disease Treated with Tocilizumab A
  Case- Controlled Study. Qim 2020;
- Rosas IO, Brau N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med 2021;
- Rossi B, Nguyen LS, Zimmermann P, Boucenna F, Baucher L, Dubret L, et al. Effect of tocilizumab in hospitalized patients with severe pneumonia COVID-19: a cohort study. medRxiv 2020:2020.06.06.20122341.
- Rossotti R, Travi G, Ughi N, Corradin M, Baiguera C, Fumagalli R, et al. SAFETY AND EFFICACY OF ANTI-IL6-RECEPTOR TOCILIZUMAB USE IN SEVERE AND CRITICAL PATIENTS AFFECTED BY CORONAVIRUS DISEASE 2019: A COMPARATIVE ANALYSIS. J Infect 2020;
- Roumier M, Paule R, Groh M, Vallee A, Ackermann F. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19. medRxiv 2020:2020.04.20.20061861.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med 2020;
- Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med 2020;
- 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 2020;
- Sanofi. KEVZARA®- Sarilumab Monographie 2017.
- Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2019. Disponible à : <a href="https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/">https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/</a> (consulté le 01 octobre 2019).
- Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. Clin Infect Dis 2020;
- 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;
- Van den Eynde E, Gasch O, Oliva JC, Prieto E, Calzado S, Gomila A, et al.

  Corticosteroids and tocilizumab reduce in-hospital mortality in severe COVID-19

- pneumonia: a retrospective study in a Spanish hospital. Infect Dis (Lond) 2021:1-12.
- Van Ierssel S, Dauby N, Bottieau E, Huits R. Interim Clinical Guidance For Adults With Suspected Or Confirmed Covid-19 In Belgium [site Web]. Belgique 2021:. Disponible à : <a href="https://epidemio.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19\_InterimGuidelines\_Treatment\_ENG.pdf">https://epidemio.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19\_InterimGuidelines\_Treatment\_ENG.pdf</a> (consulté le 15 mars 2021).
- 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.
- Wadud N, Ahmed N, Mannu Shergil M, Khan M, Krishna MG, Gilani A, et al. Improved survival outcome in SARs-CoV-2 (COVID-19) Acute Respiratory Distress Syndrome patients with Tocilizumab administration. medRxiv 2020:2020.05.13.20100081.
- Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). medRxiv 2020;(February 12, 2020.)
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med 2020;
- Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. Int J Antimicrob Agents 2020:105954.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020;579(7798):270-3.
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. Front Med 2020;

## **ANNEXE A**

## STRATÉGIE DE REPÉRAGE D'INFORMATION SCIENTIFIQUE

### Bases de données bibliographiques

	led (NLM)
	du repérage : 23 mars 2021 t de la veille : avril 2020-
Limit	es : anglais, français
#1	COVID-19[mh] OR SARS-CoV-2[mh] OR SARS-CoV-2 variants[Supplementary Concept] OR Coronavirus Infections[majr]
#2	((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR pneumonia[tiab] OR cov[tiab] OR ncov[tiab]) AND wuhan[tiab]) OR ((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab]) AND 2019[tiab]) OR 2019 ncov[tiab] OR 2019-ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR china coronavirus[tiab] OR china corona virus[tiab] OR covid 19[tiab] OR covid 19[tiab] OR ncov 2019[tiab] OR new corona virus*[tiab] OR new coronavirus*[tiab] OR novel corona virus*[tiab] OR sars coronavirus*[tiab] OR sars coronavirus*[tiab] OR sars coronavirus 2[tiab] OR sars cov 2[tiab] OR sars-cov-2[tiab] OR sars2[tiab] OR (severe acute respiratory[tiab] AND syndrome[tiab] AND (coronavirus 2[tiab] OR corona virus 2[tiab] OR cov2[tiab])) OR syndrome cov 2[tiab] OR (wuhan*[tiab] AND (coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR virus*[tiab])) OR coronavirus*[ti] OR corona virus*[ti] OR covid[ti]
	Analgesics[majr] OR Anti-Bacterial Agents[majr] OR Antirheumatic Agents[majr] OR Antibodies,
#4	Monoclonal[majr] OR Anticoagulants[majr] OR Anti-Infective Agents[majr] OR Anti-Inflammatory Agents[majr] OR Antimalarials[majr] OR Antiparasitic Agents[majr] OR Drug Therapy[sh] OR Immunoglobulins[majr]
#5	analgesic*[tiab] OR antibacterial*[tiab] OR anti-bacterial*[tiab] OR antibiotic*[tiab] OR antibod*[tiab] OR anti-bod*[tiab] OR anti-clott*[tiab] OR anti-clo
#6	aceţiab] OR acet@tiab] OR acetaminophenţiab] OR actemraţiiab] OR activaseţiiab] OR alteplase[tiab] OR amantadin*[tiab] OR ampligen[tiab] OR arbs[tiab] OR angiotensin*[tiab] OR apap[tiab] OR aprepitant[tiab] OR aralen[tiab] OR arbs[tiab] OR arcs(pliab) OR ascorb*[tiab] OR aralen[tiab] OR arbs[tiab] OR arcs(pliab) OR ascorb*[tiab] OR attizumab[tiab] OR avastin*[tiab] OR broadlumab[tiab] OR bromhexin*[tiab] OR camantinibatilab] OR carrimycin*[tiab]
#7	Coronavirus Infections/Drug Therapy[mh]
#8	#7 OR (#3 AND (#4 OR #5 OR #6))  (Animals[mh:noexp] NOT (Humans[mh:noexp] AND Animals[mh:noexp])) OR Case Reports[pt] OR  Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR case report*[ti] OR comment*[ti] OR reply[ti] OR replies[ti] OR
#10	editorial*[ti] OR letter*[ti] OR in vitro[ti] OR survey*[ti] #8 NOT #9
πΙΟ	

Date Débu	LINE (Ovid) du repérage : 23 mars 2021 ut de la veille : avril 2020- es : anglais, français
1	COVID-19/ OR SARS-CoV-2/ OR SARS-CoV-2 variants/ OR Coronavirus Infections/
	(((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR
2	corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china
2	corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new
	coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2

	OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2
	OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR
	virus*))).ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti
3	1 OR 2
_	*Analgesics/ OR *Anti-Bacterial Agents/ OR *Antirheumatic Agents/ OR *Antibodies, Monoclonal/ OR
4	*Anticoagulants/ OR *Anti-Infective Agents/ OR *Anti-Inflammatory Agents/ OR *Antimalarials/ OR
	*Antiparasitic Agents/ OR Drug Therapy.sh OR *Immunoglobulins/
	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR
	anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antiinflammator* OR anti-
	inflammator* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR antiparasitic* OR
	anti-parasitic* OR antiplatelet OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR antirheumatic OR anti-rheumatic OR
_	antithromb* OR anti-thromb* OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR
5	corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin*
	OR glucocorticoid* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR
	immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivig OR medication* OR molecul* OR
	nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap*
	OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR
	ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aprepitant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09
	OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR auxora OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR
	baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin*
	OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR
	ciclesonide OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR daclastavir OR
	darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone
	OR dexmedetomidine OR dextromethorphan OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR eculizumab OR
	emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR
	favilavir OR favipiravir OR febuxostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR fluvoxamine OR foy-
	305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR
	hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR
	ibavyr OR ibuprofen OR icatibant OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR
6	infliximab OR interferon* OR interleukin OR itolizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR
	ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kevzara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR
	lenzilumab OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR mavrilimumab OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR
	methylfluorprednisolone OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK933 OR MK-933 OR
	millicorten OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR
	norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR otilimab OR peginterferon OR pirfenidone OR
	plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin* OR (recovery* AND trial*) OR
	regeneron* OR regen-cov* OR regn-cov2 OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR
	rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR
	sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR sulodexide OR symmetrel OR
	taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR telmisartan OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR
	thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR
	t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tremfya OR triazavirin OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir
	OR ustekinumab OR vir-7831 OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
7	Coronavirus Infections/dt
8	7 OR (3 AND (4 OR 5 OR 6))
0	(Animals/ NOT (Humans/ AND Animals/)) OR Case Reports/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR
9	(case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter* OR in vitro OR survey*).ti

8 NOT 9

10

#### **Embase (Ovid)** Date du repérage : 23 mars 2021 Début de la veille : avril 2020-Limites : anglais, français (((coronavirus\* OR corona virus\* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus\* OR corona virus\*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus\* OR new 1 coronavirus\* OR novel corona virus\* OR novel coronavirus\* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan\* AND (coronavirus\* OR corona virus\* OR virus\*))).ti,ab OR (coronavirus\* OR corona virus\* OR covid).ti (analgesic\* OR antibacterial\* OR anti-bacterial\* OR antibiotic\* OR antibod\* OR anti-bod\* OR anticlott\* OR anti-clott\* OR anticoagul\* OR anti-coagul\* OR antiinfecti\* OR anti-infecti\* OR antiinflammator\* OR antiinflammator\* OR antimalarial\* OR anti-malarial\* OR antimicrobial\* OR anti-microbial\* OR antiparasitic\* OR anti-parasitic\* OR antiplatelet OR anti-retroviral\* OR antiretroviral OR antirheumatic OR anti-rheumatic OR antithromb\* OR anti-thromb\* OR anti-viral\* OR antiviral\* OR arv OR biopharma\* OR biotherap\* OR corticosteroid\* OR dosage\* OR dose\* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic\* OR gamma globulin\* OR glucocorticoid\* OR ig OR igg OR immune globulin\* OR immunoglobulin\* OR immunomodulator\* OR immunosuppress\* OR immunotherap\* OR inhibit\* OR ivig OR ivigg OR medication\* OR molecul\* OR nonsteroid\* OR non-steroid\* OR nsaid\* OR overdos\* OR pharmaceutic\* OR pharmacolog\* OR pharmacotherap\* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum\* OR steroid\* OR therap\* OR thrombolytic\* OR treatment\* OR vte).ti,ab (ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin\* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin\* OR apap OR aprepitant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb\* OR atlizumab OR auxora OR avastin\* OR avigan OR azithromycin\* OR azvudin\* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin\* OR brodalumab OR bromhexin\* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin\* OR casirivimab OR chloroquin\* OR ciclesonide OR cobicistat OR colchicin\* OR corticoid\* OR corticosteroid\* OR cosentyx OR daclastavir OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb\* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dextromethorphan OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin\* OR enbrel OR enoxaparin\* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR febuxostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin\* OR fluvoxamine OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin\* OR 3 hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR icatibant OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon\* OR interleukin OR itolizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kevzara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lenzilumab OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR mavrilimumab OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR otilimab OR peginterferon OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin\* OR (recovery\* AND trial\*) OR regeneron\* OR regen-cov\* OR regn-cov2 OR remdesivir OR remicade OR ribavirin\* OR rimantadin\* OR

rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR sulodexide OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin\* OR telmisartan OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin\* OR ticocin\* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tremfya OR triazavirin OR tribavirin\* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vir-7831 OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp 1 AND (2 OR 3)

- 4
- (Nonhuman/ NOT (Human/ AND Nonhuman/)) OR Case Report/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report\* 5 OR comment\* OR reply OR replies OR editorial\* OR letter\* OR in vitro OR survey\*).ti
- 6
- Conference Abstract.pt
- 6 NOT 7 8

EBM Reviews (Ovid): Cochrane Database of Systematic Reviews

Date du repérage : 23 mars 2021 Début de la veille : avril 2020-Limites : anglais, français

(((coronavirus\* OR corona virus\* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus\* OR corona virus\*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus\* OR new coronavirus\* OR novel corona virus\* OR novel coronavirus\* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan\* AND (coronavirus\* OR corona virus\* OR virus\*))).ti,ab OR (coronavirus\* OR corona virus\* OR covid).ti,ab

(analgesic\* OR antibacterial\* OR anti-bacterial\* OR antibiotic\* OR antibod\* OR anti-bod\* OR anticlott\* OR anti-clott\* OR anticoagul\* OR anti-coagul\* OR antiinfecti\* OR anti-infecti\* OR antiinflammator\* OR antiinflammator\* OR antimalarial\* OR anti-malarial\* OR antimicrobial\* OR anti-microbial\* OR antiparasitic\* OR anti-parasitic\* OR antiplatelet OR anti-retroviral\* OR antiretroviral OR antirheumatic OR anti-rheumatic OR antithromb\* OR anti-thromb\* OR anti-viral\* OR antiviral\* OR arv OR biopharma\* OR biotherap\* OR corticosteroid\* OR dosage\* OR dose\* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic\* OR gamma globulin\* OR glucocorticoid\* OR ig OR igg OR immune globulin\* OR immunoglobulin\* OR immunomodulator\* OR immunosuppress\* OR immunotherap\* OR inhibit\* OR ivig OR ivigg OR medication\* OR molecul\* OR nonsteroid\* OR non-steroid\* OR nsaid\* OR overdos\* OR pharmaceutic\* OR pharmacolog\* OR pharmacotherap\* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum\* OR steroid\* OR therap\* OR thrombolytic\* OR treatment\* OR vte).ti,ab

(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin\* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin\* OR apap OR aprepitant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb\* OR atlizumab OR auxora OR avastin\* OR avigan OR azithromycin\* OR azvudin\* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin\* OR brodalumab OR bromhexin\* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin\* OR casirivimab OR chloroquin\* OR ciclesonide OR cobicistat OR colchicin\* OR corticoid\* OR corticosteroid\* OR cosentyx OR daclastavir OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb\* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dextromethorphan OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin\* OR enbrel OR enoxaparin\* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR febuxostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin\* OR fluvoxamine OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin\* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR icatibant OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon\* OR interleukin OR itolizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kevzara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lenzilumab OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR mavrilimumab OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR otilimab OR peginterferon OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin\* OR (recovery\* AND trial\*) OR regeneron\* OR regen-cov\* OR regn-cov2 OR remdesivir OR remicade OR ribavirin\* OR rimantadin\* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR sulodexide OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin\* OR telmisartan OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin\* OR ticocin\* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tremfya OR triazavirin OR tribavirin\* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vir-7831 OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp 1 AND (2 OR 3)

### **ANNEXE B**

Évaluation de la qualité méthodologique, caractéristiques et résultats des études primaires, et appréciation de la preuve scientifique

Tableau B-1 Évaluation des articles scientifiques avec l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'agence de l'Agence de Santé Public du Canada (ASPC)

Auteurs		s et coll. 2021)		e et coll. 120)		et coll. 020)		a et coll. 020)		ni et coll. 20)		CAP group 021)	(20	et coll. 021)
Plan d'étude	E	CRA	EC	RA	EC	RA	EC	CRA	EC	RA	EC	CRA	EC	CRA
Évaluateurs	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2
Participants de l'étude représentatifs de la population cible	F	Мо	F	F	Мо	Мо	F	Мо	F	F	F	F	F	F
Justesse du contrôle du biais de sélection	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
4. Justesse du contrôle du biais d'information	F	F	Мо	Мо	F	F	F	F	Мо	Мо	Мо	Мо	Мо	Мо
<ol> <li>Validité et fiabilité des instruments de collecte de données</li> </ol>	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
6. Justesse de la conservation et du suivi	Мо	Мо	F	F	F	Мо	F	F	F	F	F	F	F	F
Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Мо	Мо	Мо	Мо	Мо	Мо	F	F	Мо	Мо	Мо	Мо	Мо	Мо
Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	F	F	Мо	Мо	F	Мо	F	F	Мо	Мо	F	F	Мо	Мо
9. Justesse de la conduite éthique	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
Justesse et interprétation des tests statistiques	F	F	Мо	Мо	F	F	F	F	Мо	Мо	F	F	Мо	Мо
11. Puissance et taille de l'échantillon	F	Мо	Мо	Мо	F	F	F	F	Мо	Мо	F	F	Мо	Мо
12. Possibilité de généralisation des résultats	F	F	Мо	Мо	F	Мо	F	Мо	Мо	Мо	F	F	Мо	Fa
13. Faisabilité de la mise en oeuvre	Мо	Мо	Мо	Мо	Мо	Мо	Мо	Мо	Мо	Мо	Мо	Мо	Мо	Мо
Qualité de l'étude	E	Е	М	М	Е	Е	Е	Е	М	М	Е	Е	М	М
Évaluation de la qualité méthodologique		E		M		E		М	ı	VI		E		М

E: élevée F: Forte; M: Moyenne; Mo: Modérée; Fa: Faible.

Tableau B-1 Évaluation des articles scientifiques avec l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'agence de l'Agence de Santé Public du Canada (ASPC)

Auteurs		e et coll. 021)	RECOVERY (2021)		
Plan d'étude	E	CRA	ECRA		
Évaluateurs	#1	#2	#1	#2	
Participants de l'étude représentatifs de la population cible	F	F	F	F	
Justesse du contrôle du biais de sélection	F	Мо	F	Мо	
Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	F	F	F	F	
4. Justesse du contrôle du biais d'information	F	F	Мо	Мо	
Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	F	F	F	Мо	
6. Justesse de la conservation et du suivi	F	F	F	F	
7. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Мо	F	F	F	
Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	F	F	F	F	
9. Justesse de la conduite éthique	F	F	F	F	
Justesse et interprétation des tests statistiques	F	F	F	F	
11. Puissance et taille de l'échantillon	Мо	Мо	F	F	
12. Possibilité de généralisation des résultats	F	F	F	F	
13. Faisabilité de la mise en oeuvre	Мо	F	Мо	F	
Qualité de l'étude	E	E	E	Е	
Évaluation de la qualité méthodologique		E	I	<b>E</b>	

E : élevée F : Forte; M : Moyenne; Mo : Modérée; Fa : Faible.

Tableau B-2 Caractéristiques des études primaires incluses pour le Tocilizumab et le Sarilumab

			1	OCILIZUMAB ET SARILU	MAB			
Auteurs	s, année, référence	Rosas et coll. Février 2021 [Rosas <i>et al.</i> , 2021]	Stone et coll. Octobre 2020 [Stone et al., 2020]	Hermine et coll. Octobre 2020 [Hermine <i>et al.</i> , 2020]	Salama et coll. Décembre 2020 [Salama <i>et al.</i> , 2020]	Salvarani et coll. Octobre 2020 [Salvarani et al., 2020]	Gordon et coll. Février 2021 [Gordon <i>et al.</i> , 2021]	Veiga et coll. Janvier 2021 [Veiga <i>et al.</i> , 2021]
Jou	ırnal, plateforme	The New England Journal of Medicine	The New England Journal of Medicine	JAMA Internal Medicine	The New England Journal of Medicine	JAMA Internal Medicine	The New England Journal of Medicine	ВМЈ
Pays		International – 9 pays (Allemagne, Canada, Danemark, France, Italie, Pays-Bas, Espagne, Royaume-Uni, États- Unis)	États-Unis	France	International – 6 pays (États-Unis, Brésil, Kenya, Mexique, Pérou, Afrique du Sud)	Italie	International – 19 pays (Royaume-Uni, Pays-Bas, Belgique, Croatie, Allemagne, Hongrie, Portugal, Roumanie, Espagne, Irlande, Finlande, Canada, États-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande, Asie (Inde, Népal, Pakistan), Arabie Saoudite)	Brésil
Période de recrutem	nent/ révision dossiers médicaux	3 avril au 28 mai 2020	20 avril au 15 juin 2020	31 mars au 18 avril 2020	n.d	31 mars au 11 juin 2020	19 avril au 19 novembre 2020	8 mai au 17 juillet 2020
Nbre	Devis, design e d'établissement NCT, CHCTR, EuDRA CT)	ECRA multicentrique à double insu (NCT04320615)	ECRA multicentrique à double insu (NCT04356937)	ECRA ouvert multicentrique avec cohorte intégrée à l'initiative des investigateurs (NCT04331808) CORIMUNO-TOCI 1	ECRA multicentrique à double insu (NCT04372186)	ECRA multicentrique à devis ouvert (NCT04346355)	ECRA ouvert multicentrique REMAP-CAP (NCT02735707)	ECRA ouvert multicentrique (NCT04403685)
	Total	N = 438	N = 243	N = 131	N = 377	N = 126	N = 803 (792 analyse finale)	N = 129
N	Groupe intervention	Tocilizumab N = 294	Tocilizumab N = 161	Tocilizumab N = 64	Tocilizumab N = 249	Tocilizumab N = 60	Tocilizumab N = 353 (350 analyse finale) Sarilumab	Tocilizumab N = 65
		Placébo	Placébo	Standards de soins	Placébo	Standards de soins	N = 48 (45 analyse finale)  Standards de soins	Standards de soins
	Groupe comparateur	N = 144	N = 82	N = 67	N = 128	N = 66	N = 402 (397 analyse finale)	N = 64
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Patients adultes hospitalisés pour une pneumonie à COVID- 19 sévère (confirmée par RT- PCR et par imagerie) SPO2 ≤93% ou PaO2/FiO2 <300 mm Hg	COVID-19 confirmée (stade modéré) avec au moins deux des critères suivants: - fièvre (>38°C) dans les 72h avant admission - infiltration pulmonaire - support en oxygène nécessaire	par RT-PCR et/ou imagerie) don l'état de santé ne requiert pas une admission en SI Score de 5 sur l'échelle de progression clinique de l'OMS (WHO-CPS) Besoins en oxygène ≥ 3L/min, mais pas d'oxygénation à haut	Patients adultes hospitalisés pour une pneumonie à COVID-19 (confirmée par RT-PCR et/ou imagerie) dont l'état de santé ne requiert pas l'usage de ventilation  SpO2 < 94 %	Patients adultes hospitalisés pour une pneumonie à COVID-19 (confirmée par RT-PCR) dont l'état de santé ne requiert pas l'usage de ventilation  PaO2/FiO2 entre 200 et 300 mm Hg  Température >38°C durant les deux derniers jours et/ou CRP ≥ 10 mg/dLet/ou niveau de CRP deux fois supérieur au niveau lors de l'admission	dont leur état est sévère à critique et requiert un support respiratoire ou cardiovasculaire.  Support respiratoire = oxygène à haut débit (débit >30 L/min et FIO2 >0,4), ventilation mécanique non invasive ou invasive  Support cardiovasculaire = perfusion d'un vasopresseur ou inotrope	Patients adultes hospitalisés pour une COVID-19 sévère dont les symptômes sont présents depuis plus de 3 jours et avec support respiratoire ou cardiovasculaire  Au moins deux des paramètres de laboratoire suivants devaient aussi être rencontré : - CRP > 5 mg/dL - Ferritine > 300 ng/mL - D-dimer > 1000 ng/mL - Lactate dehydrogénase > limite haute normale  Support respiratoire = oxygène à faible débit ou haut débit, ventilation mécanique non invasive ou invasive depuis moins de 24h avant la randomisation  Support cardiovasculaire = vasopresseur (norépinephrine)
	Âge	Âge moyen (ET) TCZ: 60,9 ans (14,6) Placébo: 60,6 ans (13,7)	Âge médian (EIQ) 59,8 ans (45,3-69,4) TCZ: 61,6 (46,4-69,7) Placébo: 56,5 (44,7-67,8)	Âge médian (EIQ) TCZ : 64 ans (57,1-74,3) Ctrl : 63,3 ans (57,1-72,3)	Âge moyen (ET) TCZ: 56,0 ans (14,3) Placébo: 55,6 (14,9)	Âge médian (EIQ) 60 ans (53-72) TCZ: 61,5 (51,5-73,5) Ctrl: 60,0 (54,0-69,0)	Âge moyen (ET)  TCZ: 61,5 ans (12,5)  Sari: 63,4 (13,4)  Ctrl : 61,1 (12,8)	Âge moyen (ET) TCZ: 57,4 ans (15,7) Ctrl : 57,5 (13,5)

		7	TOCILIZUMAB ET SARILU	MAB			
Auteurs, année, référence	Rosas et coll. Février 2021 [Rosas <i>et al.</i> , 2021]	Stone et coll. Octobre 2020 [Stone et al., 2020]	Hermine et coll. Octobre 2020 [Hermine et al., 2020]	Salama et coll. Décembre 2020 [Salama et al., 2020]	Salvarani et coll. Octobre 2020 [Salvarani et al., 2020]	Gordon et coll. Février 2021 [Gordon <i>et al.</i> , 2021]	Veiga et coll. Janvier 2021 [Veiga <i>et al.</i> , 2021]
Homme	TCZ : 69,7 % Placébo : 70,1 %	58 %	68 % TCZ: 70% Ctrl: 66%	59,2 % TCZ: 60,2% Placébo: 57,0	61,1 % TCZ: 66,7% Ctrl: 56,1%	TCZ: 74 % Sari: 81 % Ctrl :70 %	TCZ: 68 % Sari: 69 %
Comorbidités	Pas de différence significative entre les groupes, mais plus de glucocorticoïdes utilisés dans le groupe placébo	Pas de différence significative entre les groupes, mais patients plus âgés dans le groupe TCZ	Plus de malades chroniques des reins ou personnes sous dialyse dans le groupe contrôle		Plus d'obèses (BMI ≥ 30) et plus d'usage d'antiviraux et azithromycine dans le groupe contrôle	Plus de maladie respiratoire dans le groupe sarilumab.  Moins de diabète, de maladie immunosuppressive et de maladie cardiovasculaire sévère dans le groupe sarilumab.  Patients sous sarilumab moins sévèrement atteints (moins de VMI et de vasopresseurs)	Pas de différence significative entre les groupes, mais patien sous oxygène à haut débit ou sous ventilation plus nombreux dans le groupe contrôle
Critères d'exclusion de l'essai	Mort imminente ou inévitable dans les 24h suivant l'admission  Tuberculose active  Autre infection virale, bactérienne ou fongique active  Usage d'un autre médicament à l'essai (autre qu'antivial) ou autre immunomodulateur  Femmes enceintes ou qui allaitent	Traitement récent avec un agent biologique ou thérapie immunosuppressive  Thérapie immunosuppressive avec risque élevé d'infection	des excipients	Allergie connue au TCZ ou autre anticorps monoclonal  Besoins en O2 suivants : CPAP, BIPAP, ventilation mécanique  Infection active suspectée autre que COVID-19 ou HIV contrôlé (virale, bactérienne ou fongique)  Mort probable dans les 24h suivant l'inclusion, selon le clinicien  Patient immunocompromis ou sous immunosuppresseur (sauf les corticostéroïdes pour la COVID-19), ou cancer avancé  Traitement antirejet ou immunomodulateur dans les 3 derniers mois  Participation à un autre essai clinique (à l'exception d'un antiviral pour la covid-19)  Femme enceinte ou qui allaite  Historique de diverticulite ou de perforation gastrointestinale  Usage de corticostéroïdes systémiques (à moins d'un traitement chronique à dose stable	Hypersensibilité connue au tocilizumab  Condition ne permettant pas une éventuelle future admission aux SI	les 24h  Plus de 14 jours écoulés depuis l'admission à l'hôpital avec des symptômes d'une maladie aigue due à une infection pandémique suspectée ou avérée  Participation à l'essai clinique REMAP-CAP dans les 90 jours précédents  Admission aux SI depuis plus de 24h  Le patient a déjà reçu une dose	Voir le supplément pour les autres critères associés aux analyses de laboratoire

TOCILIZUMAB ET SARILUMAB							
Auteurs, année, référence	Rosas et coll. Février 2021 [Rosas <i>et al.</i> , 2021]	Stone et coll. Octobre 2020 [Stone <i>et al.</i> , 2020]	Hermine et coll. Octobre 2020 [Hermine et al., 2020]	Salama et coll. Décembre 2020 [Salama et al., 2020]	Salvarani et coll. Octobre 2020 [Salvarani <i>et al.</i> , 2020]	Gordon et coll. Février 2021 [Gordon et al., 2021]	Veiga et coll. Janvier 2021 [Veiga <i>et al.</i> , 2021]
	Tocilizumab + standards de soins 8mg/kg IV (jusqu'à 800 mg)	Tocilizumab + standards de soins 8mg/kg IV (jusqu'à 800 mg)	Tocilizumab + standards de soins 8mg/kg IV (jusqu'à 800 mg) au jour 1	Tocilizumab + standards de soins 8mg/kg IV (jusqu'à 800 mg)	Tocilizumab + standards de soins 8mg/kg IV (jusqu'à 800 mg) suivie d'une seconde injection		Tocilizumab + standards de soins 8mg/kg IV (jusqu'à 800 mg)
Intervention	Une seconde injection a été administrée 8 à 24h après en absence d'amélioration clinique ou en présence d'une détérioration de l'état de santé du patient		Une seconde injection était recommandée au jour 3 lorsque les besoins en O2 du patient n'avaient pas diminué d'au moins 50 %, mais la décision était laissée à la discrétion du clinicien.	Une seconde injection pouvait être administrée 8 à 24h après la première lorsque les signes cliniques et symptômes ne s'étaient pas améliorés ou avaient empiré (fièvre soutenue ou dégradation du statut sur une échelle à 7 catégories)	après 12h.	Une seconde injection pouvait être administrée 12 à 24h après à la discrétion du clinicien (29 %) Sarilumab + standards de soins 400 mg IV en injection unique	
Comparateur	Placébo + standards de soins  Standards de soins pouvant inclure traitement antiviral, glucocorticoïdes à faible dose, plasma convalescent, soins de support)		Standards de soins  Antibiotiques, antiviraux, corticostéroïdes, vasopresseurs, anticoagulants à la discrétion du clinicien		Standards de soins	Standards de soins	Standards de soins Antibiotiques, antiviraux, corticostéroïdes
Paramètres d'intérêts	Statut clinique sur une échelle de 1 à 7 (paramètre principal)  Mortalité  Durée avant sortie d'hôpital  Durée en SI  Effets indésirables	Aggravation clinique (échelle de 1 à 7)  Arrêt du support en oxygène  Amélioration clinique  Sortie d'hôpital  Admission en SI  Mortalité	Survie sans besoin de ventilation (invasive ou non invasive ou oxygénation à haut débit) (paramètre principal combiné) Statut clinique aux jours 7 et 14 (Échelle WHO-CPS) Mortalité/survie Durée avant sortie d'hôpital Durée sans besoin de support en O2 Effets indésirables	ou décès au jour 28 (paramètre principal combiné)  Durée avant sortie d'hôpital	Admission aux SI avec ventilation mécanique invasive, décès ou aggravation clinique avec PaO2/FiO2 < 150 mm Hg dans les 14 jours suivants la répartition aléatoire (paramètre principal combiné)  Admission aux SI  Mortalité  Sortie d'hôpital  Effets indésirables	cardiovasculaires au jour 21 (paramètre principal)  Mortalité (jusqu'à j90)  Durée avant sortie des SI  Durée avant sortie d'hôpital  Échelle de l'OMS au jour 14  Détérioration vers VMI, ECMO ou décès à j28 parmi les patients non ventilés à l'amorce du traitement  Effets indésirables	Besoin de ventilation mécaniou décès au jour 15 (paramè principal combiné sur échelle points)  Mortalité toute cause à j28 Évaluation séquentielle des défaillances d'organes à j8 e Statut clinique à j8 selon l'échelle ordinale à 6 points j29 avec échelle à 7 points  Jours sans ventilation mécanique à l'intérieur de 29  Jours sans support en oxygè à l'intérieur de 29  Durée d'hospitalisation  Effets indésirables-infections secondaires, survenue d'évènements thromboemboliques
Limites et biais	Standards de soins variables entre les différents centres (p. ex. moins de glucocorticoïdes dans le groupe TCZ que dans le groupe placébo)	(âge) Standards de soins peu détaillés	Devis ouvert  Pas de placébo  Standards de soins potentiellement différents entre	Paramètre d'intérêt principal = combiné  Standards de soins potentiellement différents entre les différents pays participants	Devis ouvert  Pas de placébo  Paramètre d'intérêt principal = combiné	Plate-forme adaptative multifactorielle randomisée et	Devis ouvert  Arrêt suite recrutement de 7 patients-enjeu sécurité  Calcul de puissance basé su probabilité très optimiste

changement de paramètre primaire en cours d'étude  Déséquilibres entre les groupes (plus de malades chroniques des reins ou personnes sous dialyse, et plus d'usage de  Difficulté de recrutement et arrêt pour futilité avant la fin  Déséquilibres entre les groupes (moins de comorbidités et atteinte moins sévère dans le groupe sarilumab)  Déséquilibres entre les groupes (moins de comorbidités et atteinte moins sévère dans le groupe sarilumab)  Déséquilibres entre les groupes (moins de comorbidités et atteinte moins sévère dans le groupe sarilumab)  Déséquilibres entre les groupes (moins de comorbidités et atteinte moins sévère dans le groupe sarilumab)  Déséquilibres entre les groupes (moins de comorbidités et atteinte moins sévère dans le groupe sarilumab)  Déséquilibres entre les groupes (moins de comorbidités et atteinte moins sévère dans le groupe sarilumab)  Déséquilibres entre les groupes (moins de comorbidités et atteinte moins sévère dans le groupe sarilumab)			1	TOCILIZUMAB ET SARILUN	IAB			
des participants très hétérogène  Paramètre primaire combiné et changement de paramètre primaire en cours d'étude  Déséquilibres entre les groupes (plus de malades chroniques des reins ou personnes sous dialyse, et plus d'usage de  discrétion du clinicien  Standard de soins Variables et possible inclusion des patients dants un autre bras (autre intervention) de l'essai clinique d'étude  Difficulté de recrutement et arrêt pour futilité avant la fin  Déséquilibres entre les groupes (moins de comorbidités et attein moins sévère dans le groupe sarilumab)  Pas de puissance statistique.  Déséquilibres entre les groupes (moins de comorbidités et attein moins sévère dans le groupe sarilumab)  Déséquilibres entre les groupes (moins de comorbidités et attein moins sévère dans le groupe sarilumab)  Déséquilibres entre les groupes (moins de comorbidités et attein moins sévère dans le groupe sarilumab)  Déséquilibres entre les groupes (moins de comorbidités et attein moins sévère dans le groupe sarilumab)	Auteurs, année, référence	Février 2021	Octobre 2020	Octobre 2020	Décembre 2020	Octobre 2020	Février 2021	Janvier 2021
contrôle)  laquelle les intervalles crédibles des rapports de cotes médian générés ne sont pas spécifiés pour ce qui a trait au seuil de supériorité  Prévalence de la mortalité relativement faible pour cette population au global (3% grown and passion au		Niveau de sévérité de la maladie	[otone et al., 2020]	les différents centres car à la discrétion du clinicien  Paramètre primaire combiné et changement de paramètre primaire en cours d'étude  Déséquilibres entre les groupes (plus de malades chroniques des reins ou personnes sous dialyse, et plus d'usage de corticostéroïdes dans le groupe contrôle)	[Outuina et al., 2020]	Manque d'information sur les standards de soins  Pas de puissance statistique.  Difficulté de recrutement et arrêt pour futilité avant la fin	Standard de soins variables et possible inclusion des patients dans un autre bras (autre intervention) de l'essai clinique  Déséquilibres entre les groupes (moins de comorbidités et atteinte moins sévère dans le groupe sarilumab)  Approche Bayésienne dans laquelle les intervalles crédibles des rapports de cotes médian générés ne sont pas spécifiés pour ce qui a trait au seuil de	Pas de placébo  Paramètre d'intérêt principal combiné et modifié en cours d'étude  Pas de puissance statistique  Déséquilibres entre les groupes sur les besoins en support respiratoire à l'amorce  Standards de soins utilisés  Prévalence de la mortalité relativement faible pour cette population au global (3% gr ctrl)

	TOCILIZUMAB ET SARILUMAB							
Auteurs, année	, référence	Lescure et coll. Mars 2021 [Lescure et al., 2021]	Horby et coll. Février 2021 [Horby <i>et al.</i> , 2021]					
Journal, pla	teforme	The Lancet Respiratory Medicine	MedRxiv					
Pays	Pays		Royaume-Uni					
Période de recrutemen médica		28 mars au 3 juillet 2020	14 Avril 2020 au 24 janvier 2021					
Nbre d'établi	Devis, design Nbre d'établissement # de l'étude (NCT, CHCTR, EuDRA CT)		Analyse intermédiaire d'un ECRA ouvert multicentrique (NCT04381936)					
N	Total	416	4 116					
	Groupe intervention	Sarilumab 400 mg : 173 Sarilumab 200 mg : 159	Tocilizumab 2 022					
	Groupe comparateur	Placébo 84	Standards de soins 2 094					
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID- 19	Adultes hospitalisés pour une infection au SRAS-CoV-2 confirmée dans les deux semaines avant la randomisation et avec une confirmation de pneumonie à l'imagerie ou par auscultation.	Adultes hospitalisés pour une infection au SRAS-CoV-2 confirmée ou cliniquement suspectée.  Saturation en oxygène < 92 %					

Patients atteints au stade sévère ou critique Stade sévère ou critique Stade sévère ou critique Stade sévère ou critique Stade servier Stade servier Stade critique = coxygénothérapie à fabile débit par carule nassile, masque la coxygénothérapie à haut débit, ventilation invasive ou non invasive, admission aux soins intensifs.  Age Médiane (EIQ) - 59,0 (50,0 – 68,0) - 63 % - Comorbidités Moins d'obésité et de diabète dans le groupe placébo.  Critères d'exclusion de l'essai  Addistinction d'essai  Addistinction d'essai  Critères d'exclusion d'essai  Addistinction d'essai  Addistinction d'essai  Critères				
Homme % 63 % 67,3 % 67			sévère ou critique Stade sévère = oxygénothérapie à faible débit par canule nasale, masque facial ou équipement similaire - Stade critique = oxygénothérapie à haut débit, ventilation invasive ou non invasive, admission aux soins	CRP ≥ 75 mg/L
Comorbidités  Moins d'obésité et de diabète dans le groupe placébo.  Critères d'exclusion de l'essai  Faible probabilité de survie ou de rester dans le méme hôpital au-delà de 48h Dysfonctionnement de ≥2 systèmes d'organes ou besoin d'un maintien de la vie extracorporelle ou thérapie de remplacement rénal lors du dépistage  Tuberculose extra pulmonaire active, incomplètement traitée, suspectée ou connue Infections bactériennes ou fongiques systémiques actives suspectées ou connues dans les 4 semaines Prise de médicaments récente avec composante immunosuppressive ou immunomodulatrice  Voir liste complète dans la section sur les patients  Intervention  Intervention  Intervention  Antécédents médicaux qui pourraient, de l'avis du n'insque significatif s'il participe à l'étude Hypersensibilité connue au tocilizumab Tuberculose active Infection fongique, bactérienne ou virale active (autre que COVID-19)  Infection spatients  Prise de médicaments récente avec composante immunosuppressive ou immunomodulatrice  Voir liste complète dans la section sur les patients  Injection IV de 200 ou 400 mg Une seconde injection pouvait être administrée 24 à 48h après la première dose à la discrètion du clinicien  Tocilizumab + standards de soins  Injection unique sur 60 minutes selon le poids : -800 mg si > 90 kg -400 mg si > 40 et 56 kg -8 mg/kg si < 40 kg Une seconde injection pouvait être administrée 12 à 24h après à la discrètion d'u clinicien en absence d'amélioration (29 %)		Âge	` '	
Critères d'exclusion de l'essai  Faible probabilité de survie ou de rester dans le même hôpital au-delà de 48h Dysfonctionnement de ≥2 systèmes d'organes ou besoin d'un mainten de la vie extracorporelle ou thérapie de remplacement rénal lors du dépistage  Tuberculose extra pulmonaire active, incomplètement traitée, suspectée ou connue Infections bactériennes ou fongiques systémiques actives suspectées ou connue au tocilizumab Tuberculose extra pulmonaire active, incomplètement traitée, suspectée sou connue Infections bactériennes ou fongiques systémiques actives suspectées ou connues dans les 4 semaines  Prise de médicaments récente avec composante immunosuppressive ou immunosupressive ou immunos		Homme %	63 %	67,3 %
de rester dans le même hôpital au-delà de 48h  Dysfonctionnement de ≥2 systèmes d'organes ou besoin d'un maintien de la vie extracorporelle ou thérapie de remplacement rénal lors du dépistage  Tuberculose extra pulmonaire active, incomplètement traitée, suspectée ou connue  Infections bactériennes ou fongiques systémiques actives suspectées ou connues dans les 4 semaines  Prise de médicaments récente avec composante immunosuppressive ou immunomodulatrice  Voir liste complète dans la section sur les patients  Intervention  Sarilumab + standards de soins  Injection IV de 200 ou 400 mg Une seconde injection pouvait être administrée 24 à 48h après la première dose à la discrétion du clinicien  Une seconde injection pouvait être administrée 24 à 48h après la première dose à la discrétion du clinicien  Comparateur  Placébo + standards de soins		Comorbidités		
soins  Injection IV de 200 ou 400 mg  Une seconde injection pouvait être administrée 24 à 48h après la première dose à la discrétion du clinicien  Injection unique sur 60 minutes selon le poids : - 800 mg si > 90 kg - 600 mg si > 65 et ≤ 90 kg - 400 mg si > 40 et ≤ 65 kg - 8 mg/kg si ≤ 40 kg  Une seconde injection pouvait être administrée 12 à 24h après à la discrétion du clinicien en absence d'amélioration (29 %)  Comparateur  Placébo + standards de soins  Standards de soins			de rester dans le même hôpital au-delà de 48h  Dysfonctionnement de ≥2 systèmes d'organes ou besoin d'un maintien de la vie extracorporelle ou thérapie de remplacement rénal lors du dépistage  Tuberculose extra pulmonaire active, incomplètement traitée, suspectée ou connue  Infections bactériennes ou fongiques systémiques actives suspectées ou connues dans les 4 semaines  Prise de médicaments récente avec composante immunosuppressive ou immunomodulatrice  Voir liste complète dans la section sur les patients	pourraient, de l'avis du clinicien, exposer le patient à un risque significatif s'il participe à l'étude  Hypersensibilité connue au tocilizumab  Tuberculose active  Infection fongique, bactérienne ou virale active (autre que COVID-19)
·	Interven	tion	soins Injection IV de 200 ou 400 mg Une seconde injection pouvait être administrée 24 à 48h après la première dose à la	soins  Injection unique sur 60 minutes selon le poids: - 800 mg si > 90 kg - 600 mg si > 65 et ≤ 90 kg - 400 mg si > 40 et ≤ 65 kg - 8 mg/kg si ≤ 40 kg  Une seconde injection pouvait être administrée 12 à 24h après à la discrétion du clinicien en absence
Injection IV	Compara	ateur	Placébo + standards de soins	Standards de soins
			Injection IV	

2021-03-25 13:33

63

	T T	
	Une seconde injection pouvait être administrée 24 à 48h après la première dose à la discrétion du clinicien	
Paramètres d'intérêts	Délai avant une amélioration clinique ≥2 points sur une échelle ordinale à 7 échelons au jour 29 (Paramètre principal)  Survie au jour 29  Durée d'hospitalisation  Durée sous ventilation mécanique  Effets indésirables	Mortalité au jour 28 (Paramètre principal)  Durée d'hospitalisation  Taux de sortie d'hôpital  Nouveaux besoins en ventilation mécanique ou décès  Effets indésirables
Limites et biais	Pertinence clinique du paramètre d'intérêt primaire  Ciblage des participants selon le niveau de sévérité de la maladie  Nombre de participants par rapport au paramètre d'intérêt primaire  Déséquilibres entre les groupes	Devis ouvert  Pas d'ajustement pour la multiplicité des tests sur les valeurs de p  Analyse intermédiaire  3 % des participants du groupe contrôle ont reçu au moins une injection de tocilizumab (ou sarilumab)  Proportion de participants ayant reçu du sarilumab au lieu du tocilizumab et posologie du sarilumab non renseignées  La cause d'environ 5 % des décès (tous groupes confondus) est inconnue – sera fournie dans l'analyse finale selon les auteurs

Tableau B-2 Caractéristiques des études primaires incluses pour le Siltuximab

	Siltuximab						
Auteurs, année, référence		Gritti 2020 [Gritti et al., 2020]					
Journal, plateforme		Medrxiv					
Pays		Italie					
Période de recrutement/ré médicaux	23 février au 9 avril 2020						
Devis, design Nbre d'établissement # de l'étude (NCT, CHCTF		Étude de cohorte (NCT04322188)					
N	Total	N = 218					
	Groupe intervention	N=30					
	Groupe comparateur	N=188					
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID- 19	Patients adultes hospitalisés avec une pneumonie à COVID-19 nécessitant un support ventilatoire					
	Âge	Siltuximab – Médiane (EIQ) : 64 ans (57-66)					
		Contrôle – Médiane (EIQ) : 67 ans (56-75)					
	Homme %	Siltuximab: 76,6%					
		Contrôle : 75%					
	Comorbidités	Plus d'hypertension, de maladies cardiovasculaires et de maladie chronique des reins dans le groupe contrôle.					
		Plus de cancer dans le groupe Siltuximab.					
Critères d'exclusion de l'es	ssai	Infection virale ou bactérienne non liée à la COVID-19					
		Traitement avec un autre anti- interleukine					
Intervention		Siltuximab + standards de soins 11 mg/Kg IV sur 1h					
		Seconde dose autorisée (à la discrétion du clinicien) après 72h (N=6)					
Comparateur		Standards de soins					
		Lopinavir/ritonavir 200/50 mg BID, darunavir/cobicistat 800/150 mg DIE					
		ou					
		remdesivir 200 mg IV au jour 1, puis 100 mg DIE durant 9 jours, et hydroxychloroquine 200 mg BID					

	À partir du 27 mars ont été autorisés :
	- méthylprednisolone 1 mg/kg IV DIE durant 5 jours ou dose équivalente de prednisone orale, les deux suivis de doses décroissantes
	- Dose prophylactique d'héparine de bas poids moléculaire (4000 UI DIE)
Paramètres d'intérêts	Mortalité
	Ventilation invasive
	Effets indésirables
Limites et biais	Biais et limites associés au devis
	Réalisé dans un seul centre
	Nombreux déséquilibres entre les groupes (âge, comorbidités, médicaments, ventilation invasive et PaO2/FiO2)
	Absence des données de laboratoires et sur les effets indésirables dans la cohorte contrôle
	Analyses uniquement réalisées sur cohorte appariée du groupe contrôle (N=30 dans chaque groupe)

Tableau B-3 Résultats des études avec des paramètres cliniques d'intérêt

Anda		Début de			t, Intervention	Comparateur	Paramètres d'intérêts						
Auteur Année (Pays)	Type d'étude	l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)					Résultats intervention	Résultats comparateur	р	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	Conclusions des auteurs
Tocilizumab et													
Horby 2021 (Royaume-Uni)	intermédiaire d'u		N = 4 116	Adultes hospitalisés pour une infection au SRAS-CoV-2	Tocilizumab (N=2 022)	Standards de soins (N=2 094)	Mortalité au jour 28 – n/tot (%) (Paramètre principal)	596 / 2 022 (29)	694 / 2094 (33)	0.0066	RT: 0.86 (0.77; 0.96)		In hospitalised COVID-19 patients with hypoxia and systemic inflammation, tocilizumab improved survival
				confirmée ou cliniquement suspectée.			Sortie d'hôpital au jour 28 – n/tot (%)	1 093 / 2 022 (54)	990 / 2 094 (47)	<0.0001	RT : 1.22 (1.12 ; 1.34)	↑ (en faveur)	and other clinical outcomes. These benefits were seen regardless of the level of
				Saturation en oxygène < 92 %			Durée médiane d'hospitalisation – jours	20	> 28	n.d	n.d	↑ (en faveur)	respiratory support and were additional to the benefits of systemic corticosteroids.
				CRP ≥ 75 mg/L			Ventilation mécanique invasive ou décès – n/tot (%)	571 / 1 754 (33)	687 / 1 800 (38)	0.0005	RR: 0.85 (0.78; 0.93)	↑ (en faveur)	
							Uniquement chez participants non ventilés à l'amorce						
							Nouveaux besoins en ventilation mécanique invasive – n/tot (%)	215 / 1 754 (12)	273 / 1 800 (15)	0.01	RR: 0.81 (0.68; 0.95)	↑ (en faveur)	
							Uniquement chez participants non ventilés à l'amorce						
							Nouveaux besoins en ventilation non invasive ou invasive – n/tot (%)	233 / 935 (25)	242 / 933 (26)	0.61	RR: 0.96 (0.82; 1,12)	Φ	
							Uniquement chez participants non ventilés à l'amorce						
							Arrêt du support par ventilation mécanique invasive – n/tot (%)	91 / 268 (34)	94 / 294 (32)	0.64	RT : 1.07 (0.80 ; 1.43)	Φ	-
							Uniquement chez participants sous ventilation mécanique à l'amorce						
							Usage d'hémodialyse ou hémofiltration – n/tot (%)	103 / 2 003 (5)	142 / 2075 (7)	0.02	RR: 0.75 (0.59; 0.96)	↑ (en faveur)	
							Uniquement chez participants pas sous hémodialyse ou hémofiltration à l'amorce						
							Effets indésirables (EI) – n/tot (%)						
							- Arythmie cardiaque majeure	84 / 1 569 (5)	99 / 1 628 (6)	n.d	n.d	Φ	
Lescure 2021 (International)	ECRA multicentrique à double insu de phase 3		N = 416	Adultes hospitalisés pour une infection au SRAS-CoV-2 confirmée dans	Sarilumab 400 mg (N=173) Sarilumab 200 mg (N=159)	(N=84)	Durée avant une amélioration clinique ≥2 points sur une échelle ordinale à 7 échelons <sup>26</sup> au jour 29 – jours médian (IC 95 %)						This trial did not show efficacy of sarilumab in patients admitted to hospital with COVID-19 and receiving supplemental oxygen.

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> Échelle ordinale à 7 échelons : 1 = Mort; 2 = Hospitalisé, sous ventilation mécanique invasive ou ECMO; 3 = Hospitalisé, sous ventilation non invasive ou oxygène à haut débit; 4 = Hospitalisé, sous oxygène à faible débit; 5 = Hospitalisé, sans support en oxygène, nécessitant des soins médicaux continus; 6 = Hospitalisé, sans support en oxygène ni soins médicaux continus; 7 = Non hospitalisé.

Auteur Année (Pays)  Type d'étude de l'étude et fin de l'enrôlement  Nombre total de participants (N)  Nombre total de participants (N)  Les deux semaines avant la randomisation et  Nombre total de participants (N)  Nombre total de participant	Conclusions des auteurs  Adequately powered trials of targeted immunomodulatory
avant la Sarilumab 400 mg Placébo 0.34 RRI : 1.14 <b>Ф</b>	Adequately powered trials of targeted immunomodulatory
randomisation et l l- Tous les patients Sarilumab 400 mg Placébo 0.34 RRI : 1.14 • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	targeted immunomodulatory
avec une évidence 10.0 (9.0 ; 13.0) 12.0 (9.0 ; 15.0) (0.84 ; 1.54)	therapies assessing survival as a primary endpoint are
de pneumonie à l'imagerie ou par auscultation.  Sarilumab 200 mg 10.0 (9.0 ; 12.0)  O.96 RRI : 1.03 (0.75 ; 1.40)	suggested in patients with critical COVID-19.
Patients atteints au stade sévère ou critique.  - Stade sévère Sarilumab 400 mg 9.0 (8.0; 10.0)  Placébo 12.0 (9.0; 14.0)  - Stade sévère Placébo 12.0 (9.0; 14.0)	
- Stade sévère = oxygénothérapie à faible débit par	
canule nasale, masque facial ou équipement similaire  - Stade critique  - Stade critique  Sarilumab 400 mg 13.0 (11.0; 16.0)  Sarilumab 400 mg 15.0 (8.0; 25.0)  0.53  RRI : 1.13 (0.64; 2.00)	
Sarilumab 200 mg - Stade critique =	
haut débit, ventilation  Survie au jour 29 - n/tot (%)	
invasive ou non invasive, admission aux  - Tous les patients  - Tous les	
Sarilumab 200 mg 143/159 (90) 0.63 Diff. : -1.7 (-9.3 ; 5.8)	
- Stade sévère Sarilumab 400 mg 99/105 (94) Placébo 54/55 (98) 0.26 Diff. : -3.9 (-9.6 ; 1.8)	
Sarilumab 200 mg 87/92 (95) 0.27 Diff. : -3.6 (-9.4 ; 2.2)	
- Stade critique Sarilumab 400 mg 60/68 (88) Placébo 23/29 (79) 0.25 Diff. : 8.9 (-7.7 ; 25.5)	
Sarilumab 200 mg 55/65 (85) 0.60 Diff. : 5.3 (-11.8 ; 22.5)	
Survie au jour 60 - n/tot (%)	
- Tous les patients Sarilumab 400 mg 155/173 (89.6) Placébo 75/84 (89.3) 0.81 Diff. : 0.3 (-7.7; 8.3)	
Sarilumab 200 mg 142/159 (89.3)  Diff.: 0.0 (-8.2; 8.2)	
Durée avant sortie d'hôpital - jours médian (IC 95 %)	_
- Tous les patients Sarilumab 400 mg 13.0 (10.0 ; 15.0) Placébo 14.0 (11.0 ; 16.0) Placébo (0.76 ; 1.33)	
Sarilumab 200 mg 11.0 (10.0 ; 15.0)  RRI : 1.05 (0.79 ; 1.40)	

		Début de		Population					Résul	tats rapport	és		
Auteur Année (Pays)	Type d'étude	11 ( 4 4	Nombre total de participants (N)	(adulte, enfant, condition particuliere, sévérité)	Intervention	Comparateur	Paramètres d'intérêts	Résultats intervention	Résultats comparateur	р	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	Conclusions des auteurs
				,			Sortie d'hôpital - n/tot (%)						
							- au jour 29	Sarilumab 400 mg 137/173 (79.2)	Placébo 70/84 (83.3)	n.d	n.d	Φ	
								Sarilumab 200 mg 126/159 (79.2)		n.d	n.d	Ф	
							- au jour 60	Sarilumab 400 mg 144/173 (83.2)	Placébo 73/84 (86.9)	n.d	n.d	Φ	
								Sarilumab 200 mg 135/159 (84.9)		n.d	n.d	Φ	
							Nouvelles admissions aux soins intensifs - n/tot (%)						
							- Tous les patients	Sarilumab 400 mg 17/173 (14.9)	Placébo 7/84 (12.5)	0.54	Diff.: 2.4 (-8.4; 13.3)	Ф	
								Sarilumab 200 mg 11/159 (11.2)		0.98	Diff.: -1.3 (-12.0; 9.4)	Φ	
							Nouveaux besoins en oxygène à haut débit, ventilation non invasive ou invasive - n/tot (%)						
							- Tous les patients	Sarilumab 400 mg 33/173 (23.4)	Placébo 13/84 (19.1)	0.61	Diff.: 4.3 (-7.4; 16.0)	Φ	
								Sarilumab 200 mg 26/159 (20.5)		0.81	Diff.: 1.4 (-10.3; 13.0)	Φ	
							Effets indésirables (EI) – n/tot (%)						
							- EI graves	Sarilumab 400 mg 51/173 (29)	Placébo 20/84 (24)	n.d	n.d	Φ	
								Sarilumab 200 mg 42/159 (26)				Φ	
							- Augmentation ALT	Sarilumab 400 mg 55/173 (32)	Placébo 16/84 (19)	n.d	n.d	↓ (défaveur)	
								Sarilumab 200 mg 48/159 (30)				↓ (défaveur)	
							- Infection fongique ou bactérienne invasive	Sarilumab 400 mg 15/173 (9)	Placébo 3/84 (4)	n.d	n.d	↓ (défaveur)	
								Sarilumab 200 mg 8/159 (5)				↓ (défaveur)	
							- Réaction d'hypersensibilité de grade ≥2	Sarilumab 400 mg 7/173 (4)	Placébo 0/84 (0)	n.d	n.d	↓ (défaveur)	
								Sarilumab 200 mg 1/159 (1)				Φ	
							- Neutropénie grade 4	Sarilumab 400 mg 6/173 (3)	Placébo 0/84 (0)	n.d	n.d	↓ (défaveur)	

		Début de		Population	, Intervention	Comparateur			Résul	Itats rapport	és		Conclusions des auteurs											
Auteur Année (Pays)	Type d'étude	l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	(adulte, enfant, condition particuliere, sévérité)			Paramètres d'intérêts	Résultats intervention	Résultats comparateur	р	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)												
								Sarilumab 200 mg 3/159 (2)				↓ (défaveur)												
							- Réaction lié à l'injection de grade ≥2	Sarilumab 400 mg 6/173 (3)	Placébo 0/84 (0)	n.d	n.d	↓ (défaveur)												
								Sarilumab 200 mg 1/159 (1)				Φ												
Veiga 2021 (Brésil)		8 mai au 17 juillet 2020	N = 129	Patients adultes hospitalisés pour une COVID-19	Tocilizumab (N=65)	Standards de soins (N=64)	Besoins en ventilation mécanique ou décès au jour 15 - n/tot (%)	18/65 (28)	13/64 (20)	0.32	RC: 1.54 (0.66; 3.66)	Ф	In patients with severe or critical covid-19, tocilizumab plus standard care was not											
				sévère dont les symptômes sont			Paramètre principal						superior to standard care alone in improving clinical outcomes											
				présents depuis plus de 3 jours et avec support			Mortalité au jour 15 - n/tot (%)	11/65 (17)	2/64 (3)	n.d	RC: 6.42 (1.59; 43.2)	<b>\</b>	at 15 days, and it might increase mortality.											
				respiratoire ou cardiovasculaire							Exploratoire non ajusté													
								Mortalité au jour 28- n/tot (%)	14/65 (21)	6/64 (9)	0.07	RC : 2.70 (0.97 ; 8.35)	Φ											
																	Exploratoire non ajusté							
							Score SOFA – moyenne (ET)																	
							- jour 8	4.1 (3.9)	3.3 (3.0)	0.26	RC: 1,20 (0.87; 1.64)	Φ												
												- jour 15	4.3 (3.6)	4.3 (3.6)	0.95	RC: 0.99 (0.65; 1.49)	Φ							
											Exploratoires non ajustés													
									Durée d'hospitalisation – jours moyens (ET)	11.3 (8.0)	14.7 (8.2)	0.001	RT: 0.70 (0.55; 0.87)	1										
																						Exploratoire non ajusté		
						Jours sans ventilation à l'intérieur de 29 – moyenne (ET)	19.4 (12.0)	20.5 (10.8)	0.53	RT : 1.12 (0.86 ; 1.99)	Φ													
											Exploratoire non ajusté													
								Durée médiane avant absence de support en oxygène à l'intérieur dex 29 – jours médians (EIQ)	6 (5 ; 12)	10 (8; 14)	0.12	RRI : 1.37 (0.92 ; 2.04)	Φ											
											Exploratoire non ajusté													
							Effets indésirables – n/tot (%)																	
														- Т				- Total	29/65 (43)	21/64 (34)	0.26	n.d	Φ	
									-	- Inf			- Infections secondaires	10/65 (15)	10/64 (16)	0.98	RC: 0.99 (0.37; 2.67)	Φ						
											Exploratoire non ajusté													

		Début de		Population	Intervention	Comparateur									
Auteur Année (Pays)	Type d'étude	l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)				teur Paramètres d'intérêts	Résultats intervention	Résultats comparateur	р	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	Conclusions des auteurs		
	ECRA ouvert multicentrique	19 avril au 19 novembre 2020	N = 803	Patients adultes hospitalisés pour une COVID-19 sévère et admis aux SI avec support respiratoire ou des organes	Tocilizumab (N=353) Sarilumab (N=48)	Standards de soins (N=402)	Survivants et décédés  Jours sans support respiratoire ou des organes cardiovasculaires au jour 21 – jours médian (EIQ)  Paramètre principal	Tocilizumab 10 (-1 ; 16)	Standards de soins 0 (-1 ; 15)	n.d	RC médian ajusté (RCMa) : 1.64 (Intervalle crédible (ICr) à 95% 1.25 ; 2.14) Probabilité bayésienne de supériorité > 99.9 %	·	In critically ill patients with Covid-19 receiving organ support in intensive care, treatment with the IL-6 recepto antagonists, tocilizumab and sarilumab, improved outcome, including survival.		
				cardiovasculaires				Sarilumab 11 (0 ; 16)		n.d	RCMa: 1.76 (ICr 95% 1.17; 2.91) Probabilité bayésienne de supériorité = 99.5%	<b>↑</b>			
									Survivants seulement :  Jours sans support respiratoire ou des organes cardiovasculaires au	Tocilizumab 14 (7 ; 17)	Standards de soins 13 (4 ; 17)	n.d	n.d	Ф	
							jour 21 – jours médian (EIQ)  Paramètre principal	Sarilumab 15 (6 ; 17)		n.d	n.d	Ф			
								Tocilizumab 98/350 (28)	Standards de soins 142/397 (36)	n.d	Survie  RCMa: 1.64 (ICr 95% 1.14; 2.35)  Probabilité bayésienne	<b>↑</b>			
								Sarilumab 10/45 (22)		n.d	de supériorité = 99.6%  Survie  RCMa : 2.01	<b>↑</b>			
								Tarillananah			(ICr 95% 1.18 ; 4.71)  Probabilité bayésienne de supériorité = 99.5%				
					Survie à 90 jours	Tocilizumab	Standards de soins	n.a	RRIMa : 1.59 (ICr 95% 1.24 ; 2.05) Probabilité bayésienne de supériorité > 99.9 %	<u>↑</u>					
								Sarilumab		n.d	RRIMa : 1.82 (ICr 95% 1.22 ; 3.38) Probabilité bayésienne	<b>↑</b>			
								Jours sans support respiratoire – jours médian (EIQ)	Tocilizumab 9.5 (-1 ; 16)	Standards de soins n.d 0 (-1 ; 14)	n.d	de supériorité = 99.8% RCMa : 1.73 (ICr 95% 1.31 ; 2.27)	<b>↑</b>	-	
								Sarilumab 11.5 (0 ; 16)	n. Standards de soins n.	n.d	Probabilité bayésienne de supériorité > 99.9 % RCMa : 1.94 (ICr 95% 1.27 ; 3.32)	<b>↑</b>			
							Jours sans support cardiovasculaire	Tocilizumab		n.d	Probabilité bayésienne de supériorité = 99.9% RCMa : 1.68	<u> </u>			
						– jours médian (EIQ)	19 (-1 ; 21)	15 (-1 ; 21)		(ICr 95% 1.25 ; 2.24) Probabilité bayésienne de supériorité > 99.9 %					

		Début de		Population (adulte, enfant, condition particuliere, sévérité)		Comparateur			Résul	tats rapport	és		
Auteur Année (Pays)	Type d'étude	l'átudo et fin	Nombre total de participants (N)		Intervention		Paramètres d'intérêts	Résultats intervention	Résultats comparateur	р	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	Conclusions des auteurs
								Sarilumab 20.5 (1.5 ; 21)		n.d	RCMa: 1.85 (ICr 95% 1.20; 3.30)	1	
											Probabilité bayésienne de supériorité = 99.5 %		
							Durée avant sortie des SI	Tocilizumab	Standards de soins	n.d	RRIMa: 1.42 (ICr 95% 1.18; 1.70)	<b>↑</b>	
											Probabilité bayésienne de supériorité > 99.9 %		
								Sarilumab		n.d	RRIMa : 1.64 (ICr 95% 1.21 ; 2.45)	<b>↑</b>	
											Probabilité bayésienne de supériorité = 99.9 %		
							Durée avant sortie d'hôpital	Tocilizumab	Standards de soins	n.d	RRIMa : 1.41 (ICr 95% 1.18 ; 1.70)	1	
											Probabilité bayésienne de supériorité > 99.9 %		
								Sarilumab		n.d	RRIMa : 1.60 (ICr 95% 1.17 ; 2.40)	<b>↑</b>	
											Probabilité bayésienne de supériorité = 99.8 %		
							Score sur l'échelle de l'OMS au jour 14	Tocilizumab	Standards de soins	n.d	RCMa: 1.83 (ICr 95% 1.40; 2.41)	<b>↑</b>	
											Probabilité bayésienne de supériorité > 99.9 %		
								Sarilumab		n.d	RCMa: 1.86 (ICr 95% 1.22; 2.91)	<b>↑</b>	
											Probabilité bayésienne de supériorité = 99.6 %		
							Détérioration vers VMI, ECMO ou décès parmi les patients non intubés à l'amorce du traitement – n/tot (%)	Tocilizumab 100/242 (41.3)	Standards de soins 144/273 (52.7)	n.d	RCMa: 1.69 (ICr 95% 1.17; 2.42)	<b>↑</b>	
											Probabilité bayésienne de supériorité = 99.8 %	1	
								Sarilumab 13/37 (35.1)		n.d	RCMa: 1.74 (ICr 95% 1.01; 3.14)	Ф	
											Probabilité bayésienne de supériorité = 97.7 %		
							Effets indésirables graves  Patients avec ≥1 El grave – n/tot (%)	Tocilizumab 9/353 (2.5)	Standards de soins 11/402 (2.7)	n.d	RCMa: 1.10 (ICr 95% 0.48; 2.58)	Ф	
							<b>3</b>				Probabilité bayésienne de supériorité = 59.3 %		
								Sarilumab 0/48 (0.0)		n.d	RCMa: 2.10 (ICr 95% 0.51; 10.77)	Ф	
											Probabilité bayésienne de supériorité = 84.0 %		
Salvarani 2020 (Italie)	ECRA multicentrique à devis ouvert	31 mars au 11 juin 2020		Patients adultes hospitalisés pour une pneumonie à COVID-19 (confirmée par	Tocilizumab (N=60)	Placébo (N=66)	Admission aux SI avec ventilation mécanique invasive, décès ou aggravation clinique avec PaO2/FiO2 < 150 mm Hg dans les 14 jours suivants la répartition	17/60 (28.3)	17/63 (27.0)	0.87	RT : 1.05 (0.59; 1.86)		In this randomized clinical trial of hospitalized adult patients with COVID-19 pneumonia and PaO2/FIO2 ratio between 200 and 300mmHg who received

		Début de		Population				Résultats rapportés					
Auteur Année (Pays)	Type d'étude	l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	(adulte, enfant, condition particuliere, sévérité)	Intervention	Comparateur	Paramètres d'intérêts	Résultats intervention	Résultats comparateur	р	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	Conclusions des auteurs
				RT-PCR) dont l'état de santé ne			aléatoire - n/tot (%)						tocilizumab, no benefit on disease progression was observed compared with
				requiert pas l'usage de ventilation			Paramètre principal						standard care.
							Admission aux SI – n/tot (%)						Further blinded, placebo- controlled randomized clinical
							- jour 14	6/60 (10.0)	5/63 (7.9)	n.d	RT : 1.26 (0.41; 3.91)	Ф	trials are needed to confirm the results and to evaluate possible applications of
							- jour 30	6/60 (10.0)	5/63 (7.9)	n.d	RT : 1.26 (0.41; 3.91)	ф	tocilizumab in different stages of the disease.
							Mortalité – n/tot (%)						
							- jour 14	1/60 (1.7)	1/63 (1.6)	n.d	RT : 1.05 (0.07; 16.4)	Φ	
							- jour 30	2/60 (3.3)	1/63 (1.6)	n.d	RT : 2.10 (0.20; 22.6)	Ф	
							Sortie d'hôpital – n/tot (%)						
							- jour 14	34/60 (56.7)	36/63 (57.1)	n.d	RT : 0.99 (0.73; 1.35)	Ф	
							- jour 30	54/60 (90.0)	58/63 (92.1)	n.d	RT : 0.98 (0.87; 1.09)	Ф	
							Effets indésirables – n/tot (%)						
							- EI	14/60 (23.3)	7/63 (11.1)	n.d	n.d	↓	
							- Infections	1/60 (1.7)	4/63 (6.3)	n.d	n.d	<b>↑</b>	
Salama 2020 (International)	ECRA multicentrique à double insu	n.d		Patients adultes hospitalisés pour une pneumonie à	Tocilizumab (N=249)	Placébo (N=128)	Besoins en ventilation mécanique ou décès au jour 28 - n/tot (%)	30/249 (12.0)	25/128 (19.3)	0.04	RRI : 0.56 (0.33; 0.97)	1	This trial demonstrated the efficacy and safety of tocilizumab over placebo in
				COVID-19 (confirmée par			Paramètre principal  Durée médiane avant sortie	6.0 (6.0 ; 7.0)	7.5 (7.0 ; 9.0)	n.d	RRI : 1.16	Φ	reducing the likelihood of progression to requiring
				RT-PCR et/ou imagerie) dont l'état de santé ne			d'hôpital au jour 28 – jours (IC 95%)			II.u	(0.91; 1.48)		mechanical ventilation or death in nonventilated patients hospitalized with Covid-19
				requiert pas l'usage de ventilation			Durée médiane avant amélioration clinique ≥2 points <sup>27</sup> au jour 28 – jours (IC 95%)	6.0 (6.0 ; 7.0)	7.0 (6.0 ; 9.0)	n.d	RRI : 1.15 (0.90; 1.48)	Ф	pneumonia
							Durée avant échec clinique (décès, ventilation mécanique, admission aux SI, retrait de l'étude)	NE	NE	n.d	RRI : 0.55 (0.33; 0.93)	1	
							Mortalité au jour 28 - n/tot (%)	26/249 (10.4)	11/128 (8.6)	n.d	Diff. pondérée : 2% (-5.2 %; 7.8 %)	Φ	
							Effets indésirables – n/tot (%)						-
							- El graves	38/250 (15.2)	25/127 (19.7)	n.d	n.d	Φ	
								, ,	, ,				

<sup>&</sup>lt;sup>27</sup> Échelle : 1 = sortie d'hôpital ou prêt à sortir; 2 = hospitalisé à l'étage sans support en oxygène; 3 = hospitalisé avec oxygénation à haut-débit ou ventilation non invasive; 5 = hospitalisé aux SI, intubé et sous ventilation mécanique; 6 = hospitalisé aux SI, ECMO ou ventilation mécanique et support additionnel au besoin pour certains organes.

		Début de		Population					Résu	ıltats rapport	és		
Auteur Année (Pays)	Type d'étude	l'átudo et fin	Nombre total de participants (N)		Intervention	Comparateur	Paramètres d'intérêts	Résultats intervention	Résultats comparateur	р	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ↑↓)	Conclusions des auteurs
							- Infections graves	13/250 (5.2)	9/127 (7.1)	n.d	n.d	Φ	
Hermine 2020 (France)	ECRA ouvert multicentrique avec cohorte intégrée à l'initiative des investigateurs	31 mars au 18 avril 2020	N = 131	Patients adultes hospitalisés pour une pneumonie à COVID-19 modérée à sévère.		Standards de soins (N=67)	Décès, ventilation invasive ou non invasive, oxygénation à haut débit au jour 14 – n/tot (%)  Paramètre principal	15/63 (24)	24/67 (36)	n.d 0.0495	Diff.:-12 (-28; 4) Probabilité bayésienne de supériorité=95%	Φ	In this randomized clinical trial of patients with COVID-19 and pneumonia requiring oxygen support but not admitted to the intensive care unit, TCZ did not reduce WHO-CPS scores
	seagatea.s										RRI médian: 0.58 (0.30; 1.11)	Φ	lower than 5 at day 4 but might have reduced the risk of NIV,MV, or
							Score > 5 sur l'échelle WHO-CPS au jour 4 – n/tot (%)	12/63 (19)	19/67 (28)	n.d	Différence de risque absolue : -9 (-23.3; 5.5)	Φ	death by day 14. No difference on day 28 mortality was found. Further studies are necessary for confirming these preliminary
							Paramètre principal				Probabilité bayésienne de supériorité=89%	Φ	results.
											RCa: 0.57 (0.24.1.32)	Φ	
							Décès ou ventilation mécanique au jour 14 – n/tot (%)	11/63 (17)	18/67 (27)	n.d	Diff. : -9 (-24; 5)	Φ	
							Paramètre principal				Probabilité bayésienne de supériorité=92.5%	Φ	
											RRI médian: 0.58 (0.26; 1.23)	Φ	
							Détérioration clinique nécessitant une admission aux SI – n/tot (%)	11/60 (18)	22/64 (36)	n.d	Différence de risque :18 (0.4; 31)	<b>↑</b>	
							Mortalité au jour 28 – n/tot (%)	7/63 (11)	8/67 (12)	n.d	RRIa : 0.92 (0.33; 2.53)	Φ	
							Évolution favorable vers absence de support en oxygène – n/tot (%)						
							- au jour 14	44/63 (70)	44/67 (66)	n.d	n.d	Φ	
							- au jour 28 Sortie d'hôpital – n/tot (%)	55/63 (89)	50/67 (75)	n.d	RRIa : 1.41 (0.98; 2.01)	Ф	
							Sortie d Hopital – Hitot (%)						
							- au jour 14	40/63 (63)	37/67 (55)	n.d	n.d	Φ	
							- au jour 28	52/63 (83)	49/67 (73)	n.d	RRIa : 1.52 (1.02; 2.27)	1	
							Effets indésirables – n/tot (%) - El graves	27	57	n.d	n.d	<b>↑</b>	
							- Infection bactérienne grave	2/63 (3.2)	11/67 (16.4)	n.d	n.d	·	
Stone 2020 (États-unis)	ECRA à double insu	20 avril au 15 juin 2020	N = 243	Patients adultes (19 à 85 ans)	Tocilizumab	Placébo	Ventilation mécanique ou décès à 28 jours (paramètre principal) – n/tot	17/161 (10.6)	10/81 (12.5)	0.64	RRI : 0.83 (0.38; 1.81)	Φ	Tocilizumab was not effective for preventing intubation or
	multicentrique			hospitalisés pour une infection à COVID-19	(N=161)	(N=81)	(%) Paramètre principal				RRIa : 0.66 (0.28; 1.52)	Φ	death in moderately ill hospitalized patients with Covid-19.

		Début de		Population					Résu	Itats rapporté	s		
Auteur Année (Pays)	Type d'étude	Distanta at fin	Nombre total de participants (N)	(adulte, enfant, condition particuliere, sévérité)	Intervention	Comparateur	Paramètres d'intérêts	Résultats intervention	Résultats comparateur	р	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	Conclusions des auteurs
				confirmée (stade modéré)			Aggravation clinique <sup>28</sup> à 28 jours – n/tot (%)	31/161 (19.3)	14/81 (17.4)	0.73	RRI : 1.11 (0.59; 2.10) RRIa : 0.88	Ф	Some benefit or harm cannot be ruled out, however, because the confidence intervals for
											(0.45; 1.72)		efficacy comparisons were
							Ventilation mécanique au jour 28 – n/tot (%)	11/161 (6.8)	8/81 (10)	n.d	RRI : 0.65 (0.26; 1.62)	Φ	wide.
							Décès au jour 28 – n/tot (%)	9/161 (5.6)	3/81 (3.8)	n.d	RRI : 1.52 (0.41; 5,61)	Φ	
							Arrêt du support en oxygène (patients sous support au départ) à 28 jours - n/tot (%)	114/138 (82.6)	56/66 (84.9)	0.69	RRI : 0.94 (0.67; 1.30)	Ф	
											RRIa : 0.95 (0.67; 1.33)		
							- jours (médiane (EIQ)	5.0 (3.8 ; 7.6)	4.9 (3.8 ; 7.8)	n.d		Φ	
							Amélioration clinique <sup>29</sup> à 28 jours - n/tot (%)	147/161 (91.3)	72/81 (88.9)	n.d	RRI : 1.06 (0.80; 1.41)	Ф	
							- jours (médiane (EIQ)	6 (5.0 ; 6.0)	5 (4.0 ; 7.0)	n.d		Ф	
							Sortie d'hôpital à 28 jours - n/tot (%)	147/161 (91.3)	72/81 (88.9)	n.d	RRI : 1.08 (0.81; 1.43)	Φ	
							- jours (médiane (EIQ)	6 (4.0 ; 7.0)	6 (5.0 ; 6.0)	n.d		Φ	
							Durée médiane de support en oxygène – jours (EIQ)	4.0 (1.8 ; 11.6)	3.9 (1.1 ; 9.2)	n.d	n.d	Ф	
							Durée médiane de ventilation mécanique – jours (EIQ)	15.0 (12.6 ; NR)	27.9 (16.3 ; NR)	n.d	n.d	Ф	
							Admission en soins intensifs ou décès – n/tot (%)	25/157 (15.9)	12/76 (15.8)	n.d	RR: 0.97 (0.50; 1.88)	Φ	
							Innocuité – n/tot (%)						
							- Infections de grade ≥ 3	13/161 (8.1)	14/82 (17.1)	p = 0.03	n.d	1	
							- Neutropénie de grade ≥ 3	22/161 (13.7)	1/82 (1.2)	p = 0.002	n.d	<b>↓</b>	

<sup>&</sup>lt;sup>28</sup> Aggravation définie comme une augmentation de 1 ou 2 point(s) selon que les patients avaient, ou n'avaient, pas besoin de support en oxygène au départ de l'étude, respectivement. Échelle : 1 = sortie ou prêt à sortir de l'hôpital; 2 = Hospitalisé à l'étage sans support en oxygène; 3 = Hospitalisé à l'étage avec support en oxygène; 4 = Ventilation non invasive ou oxygène à haut débit en soins intensifs ou à l'étage; 5 = En soins intensifs, intubé et sous ventilation mécanique; 6 = En soins intensifs, ECMO ou ventilation mécanique; 7 = décès.

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> Amélioration définie comme une diminution de 2 points. Échelle : 1 = sortie ou prêt à sortir de l'hôpital; 2 = Hospitalisé à l'étage sans support en oxygène; 3 = Hospitalisé à l'étage avec support en oxygène; 4 = Ventilation non invasive ou oxygène à haut débit en soins intensifs ou à l'étage; 5 = En soins intensifs, intubé et sous ventilation mécanique; 6 = En soins intensifs, ECMO ou ventilation mécanique; 7 = décès.

		Début de		Population					Résu	Itats rapporté	ės		
Auteur Année (Pays)	Type d'étude	l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	(adulte, enfant, condition particuliere, sévérité)	Intervention	Comparateur	Paramètres d'intérêts	Résultats intervention	Résultats comparateur	р	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	Conclusions des auteurs
Rosas 2021 (International)	ECRA multicentrique à double insu			Patients adultes hospitalisés pour une pneumonie à COVID-19 sévère	Tocilizumab (N=294)	Placébo (N=144)	Statut Clinique <sup>30</sup> au jour 28 – médiane (IC 95%)  Paramètre principal	1.0 (1.0 ; 1.0)	2.0 (1.0 ; 4.0)	0.31	Diff: -1.0 (-2.5; 0.0)	Φ	In this randomized trial involving hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia, the use of tocilizumab did not result in
							Mortalité à 28 jours - n/tot (%)	58/294 (19.7)	28/144 (19.4)	0.94	Diff.: 0.3 (-7.6; 8.2)	Ф	significantly better clinical status or lower mortality than
							Durée d'hospitalisation – médiane (IC 95%)	20.0 (17.0 ; 27.0)	28.0 (20.0; NE <sup>31</sup> )	n.d	RRI :1.35 (1.02; 1.79)	1	-placebo at 28 days.
							Admission aux soins intensifs - n/tot (%)	27/127 (21.3)	23/64 (35.9)	n.d	Diff. pondérée: -14.8 (-28.6; -1.0)	1	
							Durée aux soins intensifs – médiane (IC 95%)	9.8 (7.0 ; 15.7)	15.5 (8.7; 25.5)	n.d	Diff. : -5.8 (-15.0; 2.9)	Φ	
							Échec clinique au jour 28 (décès, sortie d'étude, admission aux SI ou besoin de ventilation mécanique invasive) - n/tot (%)	53/183 (29.0)	38/90 (42.2)	n.d	RRI : 0.61 (0.40; 0.94)	1	
							Jours sans ventilation au jour 28 – médiane (IC 95%)	22.0 (18.0 ; 28.0)	16.5 (11.0; 26.0)	n.d	Diff. des médianes : 5.5 (-2.8; 13.0)	Ф	
							Besoin de ventilation (non ventilés au début de l'étude) - n/tot (%)	51/183 (27.9)	33/90 (36.7)	n.d	Diff. : -8.9% (-20.7; 3.0)	Ф	
							Effets indésirables - Infections - n/tot (%)	113/295 (38.3)	58/143 (40.6)	n.d	n.d	Φ	
							Siltuximab						
Gritti 2020 (Italie)	Étude de cohort	23 février au 9 avril 2020		hospitalisés avec	Siltuximab		Mortalité à 30 jours - n/tot (%)	10/30 (33,3)	16/30 (53,3)	0,0399	RRI :0,462 (0,221 ; 0,965)	1	Patients with rapidly progressing COVID-19
				une pneumonie à COVID-19 nécessitant un	(N = 30)	(N = 188)	Besoin de ventilation mécanique	n.d	n.d	0,0717	RRI : 0,615 (0,362 ; 1,044)	Ф	respiratory failure requiring ventilatory support may benefit from treatment with siltuximab
				support ventilatoire			Effets indésirables - n/tot (%) - évènement cérébrovasculaire - infections	1/30 (3,3) 13/30 (43,3)	n.d	S.O	s.o	s.o	to reduce mortality and cytokine-driven hyperinflammation associated with severe disease. These findings require validation in a randomised controlled clinical trial.

<sup>&</sup>lt;sup>30</sup> Échelle : 1 = sortie ou prêt à sortir de l'hôpital; 2 = Hospitalisé à l'étage sans support en oxygène; 3 = Hospitalisé à l'étage avec support en oxygène; 4 = Ventilation non invasive ou oxygène à haut débit en soins intensifs ou à l'étage; 5 = En soins intensifs, intubé et sous ventilation mécanique; 6 = En soins intensifs, ECMO ou ventilation mécanique; 7 = décès.

<sup>31</sup> Non évaluable

# Tableau B4 Appréciation du niveau de preuve scientifique pour le traitement avec des anti-IL-6/R

### **TOCILIZUMAB**

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodolo	gique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
TOCILIZUMAB (	CHEZ DES PAT	ENTS COVID-19 HO	SPITALIS	ÉS-ÉVOLUTION CL	INIQUE		
intermédiaires aux standards	de deux autre de soins ou à ous oxygénoth	ces scientifiques, bas ECRA, avec un to un placébo, permet nérapie et avec une lu traitement.	tal de 6 3 d'amélio	363 participants, s orer l'évolution clin	uggère que le t que des perso	tocilizumab, comp nnes atteintes de	arativement la COVID-19
Tocilizumab (=TCZ)	COVID-19 Hospitalisé e	Quantité d'études :  8  N = 6 363  Devis : 3 ECRA à double insu 5 ECRA ouvert  Biais/limites : faible à modéré Précision : Puissance statistique suffisante	Élevée	Modérée  3 études en faveur du TCZ (n=5296) et 5 études ne rapportent aucune différence SS entre TCZ et contrôle (n=1067)	Faible à Modéré	Élevée (Population, contexte clinique)	Modéré

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique		
TOCILIZUMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-DURÉE D'HOSPITALISATION								

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de trois ECRA complétés et des résultats intermédiaires de deux autres ECRA, avec un total de 5 863 participants, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins ou à un placébo, permet de réduire la durée d'hospitalisation des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous oxygénothérapie et avec une inflammation systémique confirmée, ou sous support respiratoire ou cardiovasculaire à l'amorce du traitement.

Tocilizumab (=TCZ)	COVID-19 Hospitalisé e	Quantité d'études : 5  N = 5 863  Devis : 2 ECRA à double insu 3 ECRA ouvert  Biais/limites : faible à modéré  Précision : Pas de puissance statistique	Modér ée (Para mètre secon daire)	Élevée  4 études en faveur du TCZ (n=5 486) et 1 étude ne rapporte aucune différence SS entre TCZ et contrôle (n=377)	Modéré	Élevée (Population, contexte clinique)	Modéré
--------------------	------------------------------	---	--	---	--------	---	--------

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodolo	gique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
TOCILIZUMAB (	CHEZ DES PAT	IENTS COVID-19 HO	SPITALISI	ÉS-TAUX DE SORT	IE D'HÔPITAL		
intermédiaires standards de s	d'un autres E0 oins ou à un p	ces scientifiques, ba CRA, avec un total d lacébo, permet d'au nothérapie et avec u	de 4 616 ugmenter	participants, sugg le taux de sortie d	ère que le tocil l'hôpital des pe	izumab, comparat ersonnes atteintes	ivement aux de la COVID-
Tocilizumab (=TCZ)	COVID-19 Hospitalisé e	Quantité d'études : 4  N = 4 616  Devis : 1 ECRA à double insu 3 ECRA ouverts	Modér ée (Para mètre secon daire)	Modérée  2 études en faveur du TCZ (n=4 247) et 2 études ne rapportent aucune différence SS	Faible à modéré	Élevée (Population, contexte clinique)	Modéré

Biais/limites : faible à modéré Précision : Pas de puissance	entre TCZ et contrôle (n=369)		
statistique			

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodolo	gique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
TOCILIZUMAB (	CHEZ DES PAT	IENTS COVID-19 HO	SPITALISE	ÉS-ADMISSION AU	X SOINS INTEN	SIFS	
participants, su	iggère que le t ix soins intens	ces scientifiques, ba cocilizumab, compar ifs des personnes a	ativemer	nt aux standards d	e soins, pourra	it permettre de di	minuer le taux
Tocilizumab (=TCZ)	COVID-19 Hospitalisé e	Quantité d'études : 3  N = 695  Devis : 1 ECRA à double insu 2 ECRA ouverts  Biais/limites : faible à modéré  Précision : Puissance = pas de puissance statistique	Modér ée (Para mètre secon daire)	Modérée  2 études en faveur du TCZ (n=569) et 1 études ne rapporte aucune différence SS entre TCZ et standards de soins (n=126)	Faible	Modéré (Population, contexte clinique)	Modéré

Médicaments	Population	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact	Généralisabilité	Niveau de
étudiés	COVID-19			clinique		preuve
						scientifique

#### TOCILIZUMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-DURÉE DE SÉJOUR AUX SOINS INTENSIFS

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur les publications d'un ECRA complété et des résultats intermédiaires d'un autre ECRA, avec un total de 1 193 participants, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins, permet de réduire la durée de séjour aux soins intensifs des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous support respiratoire ou cardiovasculaire à l'amorce du traitement.

Tocilizumab (=TCZ)	COVID-19 Hospitalisé e	Quantité d'études : 2  N = 1 193  Devis : 1 ECRA à double insu 1 ECRA ouvert	Modér ée (Para mètre	Élevée 2 études en faveur du TCZ	Modéré	Élevée (Population, contexte	Modéré
Toci		Biais/limites : faible à modéré Précision : Puissance = pas de puissance statistique	secon daire)	(n=1193)		clinique)	

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodolo	gique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
TOCILIZUMAB (	CHEZ DES PAT	IENTS COVID-19 HOS	SPITALISI	ÉS-BESOINS EN VI	ENTILATION MÉ	CANIQUE INVASIV	/E
intermédiaires	d'un autres E0	ces scientifiques, ba CRA, avec un total c	de 4 797	participants, sugg	ère que le tocil	izumab, comparat	tivement aux
	· •	ie diminuer ies nouv s sous oxygénothéra			•	nvasive des perso e confirmée à l'am	

Hospitalisé	Devis :	secon	études ne		
е	2 ECRA à double insu 1 ECRA ouvert	daire)	rapportent aucune différence SS		
	Biais/limites : faible à modéré		entre TCZ et contrôle (n=681)		
	Précision : Puissance = pas de puissance statistique				

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodolo	gique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
TOCILIZUMAB (	CHEZ DES PAT	IENTS COVID-19 HO	SPITALISI	ÉS-MORTALITÉ/SU	RVIE		
intermédiaires aux standards	de deux autre de soins ou à ous oxygénoth	ces scientifiques, bas ECRA, avec un to un placébo, permet nérapie et avec une lu traitement.	tal de 6 3 de rédui	363 participants, si re la mortalité des	uggère que le personnes att	tocilizumab, comp eintes de la COVI	arativement D-19
Tocilizumab (=TCZ)	COVID-19 Hospitalisé e	Quantité d'études : 8  N = 6 363  Devis : 3 ECRA à double insu 5 ECRA ouvert  Biais/limites : faible à modéré  Précision : Puissance statistique suffisante	Élevée	Faible  2 études en faveur du TCZ (n=4 919), 5 études ne rapportent aucune différence SS entre TCZ et contrôle (n=1 335) et 1 étude en défaveur du TCZ (n=129)	Élevé	Élevée (Population, contexte clinique)	Élevée

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique		Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
L'état actuel de tocilizumab ser	es connaissan mble sécuritai	IENTS COVID-19 HOS ces scientifiques, ba re chez des adultes afections secondaire	sé sur la atteints d	publication des rode la COVID-19 lo	rsque ces dern		
Tocilizumab (=TCZ)	COVID-19 Hospitalisé e	Quantité d'études : 8  N = 6 363  Devis : 3 ECRA à double insu 5 ECRA ouvert  Biais/limites : faible à modéré  Précision : Pas de puissance statistique	Modér ée (Para mètre secon daire)	Modérée  3 études en faveur du TCZ (n=500) et 5 études ne rapportent aucune différence SS entre TCZ et contrôle (n=5 863)	Faible	Élevée (Population, contexte clinique)	Modéré

#### **SARILUMAB**

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodolo	gique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
SARILUMAB CH	IEZ DES PATIE	NTS COVID-19 HOSF	PITALISÉS	S-ÉVOLUTION CLIN	IQUE		
L'état actuel de	es connaissan	ces scientifiques, ba	asé sur la	publication d'un E	CRA à devis o	ouvert et d'un ECF	RA à double
	-	rticipants, suggère	-	· ·			
		élioration de l'évolut	-	•	atteintes de la	COVID-19 hospit	alisées sous
support respira	toire ou cardio	ovasculaire à l'amor	ce du tra	itement.			
Sarilumab	COVID-19 Hospitalisé e	Quantité d'études : 2  N = 866  Devis : 1 ECRA ouvert 1 ECRA à double-insu	Élevée	Modérée  1 étude en faveur du sarilumab (n=450) et 1 étude ne rapporte aucune différence SS	Faible à modéré	Faible  (Population, contexte clinique, nombre de participants du groupe	Faible
		Biais/limites : faible à modéré Précision : Puissance statistique suffisante		entre sarilumab et contrôle (n=416)		sarilumab)	

Médicaments	Population	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact	Généralisabilité	Niveau de
étudiés	COVID-19			clinique		preuve scientifique

#### SARILUMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-DURÉE D'HOSPITALISATION

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à devis ouvert et d'un ECRA à double insu, avec un total de 866 participants, suggère que le sarilumab, comparativement aux standards de soins ou à un placébo, permet une diminution de la durée d'hospitalisation des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous support respiratoire ou cardiovasculaire à l'amorce du traitement.

Sarilumab	COVID-19 Hospitalisé e	Quantité d'études : 2 N = 866 Devis : 1 ECRA ouvert 1 ECRA à double- insu	Modér ée (Para mètre secon	Modérée  1 étude en faveur du sarilumab (n=450) et 1 étude ne rapporte aucune différence SS	Faible à modéré	Faible (Population, contexte clinique, nombre de participants du	Faible
		Biais/limites : faible à modéré Précision : Pas de puissance statistique	daire)	différence SS entre sarilumab et contrôle (n=416)		groupe sarilumab)	

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodolo	gique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique				
SARILUMAB CH	SARILUMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-TAUX DE SORTIE D'HÔPITAL										
suggère que le	sarilumab, co	ces scientifiques, ba omparativement à ur spitalisées sous oxy	n placébo	o, n'a pas d'effet s	ur le taux de so	•	•				
Sarilumab	COVID-19 Hospitalisé e	Quantité d'études :  1  N = 416  Devis : 1 ECRA à double-insu  Biais/limites : faible à modéré  Précision : Pas de puissance statistique	Modér ée (Para mètre secon daire)	n/a 1 seule étude	Aucun	Modéré  (Population, contexte clinique, nombre de participants du groupe sarilumab)	Faible				

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodolo	gique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
L'état actuel de suggère que le	es connaissand sarilumab, co des personnes	NTS COVID-19 HOSF ces scientifiques, ba mparativement aux s atteintes de la CO	sé sur la standard	publication d'un la ds de soins, perme	ECRA à devis det une diminution	ouvert, avec 450 p on de la durée de	séjour aux
Sarilumab	COVID-19 Hospitalisé e	Quantité d'études :  1  N = 450  Devis : 1 ECRA ouvert  Biais/limites : faible à modéré  Précision : Pas de puissance statistique	Modér ée (Para mètre secon daire)	n/a 1 seule étude	Modéré	Faible  (Population, contexte clinique, nombre de participants du groupe sarilumab)	Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodolo	gique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
SARILUMAB CH	IEZ DES PATIE	NTS COVID-19 HOSF	PITALISÉS	S-TAUX D'ADMISSIO	ON AUX SOINS	INTENSIFS	
suggère que le	sarilumab, co	ces scientifiques, ba mparativement à ur VID-19 hospitalisée	n placébo	o, n'a pas d'effet si	ur le taux d'adı	nission aux soins	
Sarilumab	COVID-19 Hospitalisé e	Quantité d'études : 1 N = 416	Modér ée (Para mètre	n/a 1 seule étude	Aucun	Modéré (Population, contexte clinique,	Faible

Devis : 1 ECRA à devis ouvert	secon daire)	nombre de participants du groupe sarilumab)
Biais/limites : faible à modéré		Samurnaby
Précision : Pas de puissance statistique		

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodolo	gique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
SARILUMAB CH	IEZ DES PATIE	NTS COVID-19 HOSF	PITALISÉS	S-SURVIE/MORTAL	TÉ		
L'état actuel de	es connaissan	ces scientifiques, ba	asé sur la	publication d'un E	ECRA à devis d	ouvert et d'un ECI	RA à double
placébo, suggè	ere que le sari	rticipants, suggère umab, comparative a COVID-19 hospita	ment aux	standards de soir	ns ou un placé	bo, augmente le t	aux de survie
Sarilumab	COVID-19 Hospitalisé e	Quantité d'études : 2  N = 866  Devis : 1 ECRA ouvert 1 ECRA à double-insu  Biais/limites : faible à modéré  Précision : Pas de puissance	Modér ée (Para mètre secon daire)	Modérée  1 étude en faveur du sarilumab (n=450) et 1 étude ne rapporte aucune différence SS entre sarilumab et contrôle (n=416)	Aucun à faible	Faible  (Population, contexte clinique, nombre de participants du groupe sarilumab)	Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique		Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
SARILUMAB CH	IEZ DES PATIEI	NTS COVID-19 HOSF	PITALISÉS	S-INNOCUITÉ			
insu, suggère	que l'usage du	ces scientifiques, ba sarilumab semble indésirables connus	sécuritair	e chez des adulte	s atteints de la	COVID-19 lorsqu	
Sarilumab	COVID-19 Hospitalisé e	Quantité d'études : 2  N = 866  Devis : 1 ECRA ouvert 1 ECRA à double- insu  Biais/limites : faible à modéré  Précision : Pas de puissance statistique	Modér ée (Para mètre secon daire)	Élevée  2 études ne rapportent aucune différence SS entre sarilumab et contrôle (n=866)	Aucun	Modéré  (Population, contexte clinique, nombre de participants du groupe sarilumab)	Modéré

#### **SILTUXIMAB**

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodolo	gique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique		
SILTUXIMAB CH	SILTUXIMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-BESOINS EN VENTILATION MÉCANIQUE								
si l'usage du silt	uximab, compara	scientifiques, basé un ativement aux soins st santé requiert une ho	andards, a	amène des bénéfices	s sur les besoins				
Siltuximab	COVID-19 Hospitalisé e	Quantité d'études :  1  N = 218  Devis : 1 étude de cohorte non comparative  Biais/limites : élevés  Précision : Puissance = non disponible	Faible	Non applicable (1 seule étude)	Faible	Faible (Population, contexte clinique, Italie)	Insuffisant		

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodolo	gique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique		
SILTUXIMAB CH	SILTUXIMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-SURVIE/MORTALITÉ								
siltuximab, comp	arativement aux	scientifiques, basé un c soins standards, pou n [Gritti <i>et al.</i> , 2020].							
Siltuximab	COVID-19 Hospitalisé e	Quantité d'études :  1  N = 218  Devis : 1 étude de cohorte non comparative  Biais/limites : élevés	Faible	Non applicable (1 seule étude)	Faible	Faible (Population, contexte clinique, Italie)	Insuffisant		

	Précision : Puissance = non disponible				
--	--	--	--	--	--

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodolo	gique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
SILTUXIMAB CH	HEZ DES PATIE	NTS COVID-19 HOSE	PITALISÉS	S-INNOCUITÉ			
	rmet pas d'appr				•	•	•
Siltuximab	COVID-19 Hospitalisé e	Quantité d'études :  1  N = 218  Devis : 1 étude de cohorte non comparative  Biais/limites : élevés  Précision : Puissance = non disponible	Faible	n/a 1 seule étude	n/a pas de résultats pour le groupe contrôle	Faible (Population, contexte clinique, Italie)	Insuffisant

# **ANNEXE C** Recommandations cliniques

Tableau C-1 Recommandations cliniques des autorités internationales, des sociétés savantes et de panels d'experts

JURIDICTIONS	BIOTHÉRAPIES CONTRE L'II-6/R
Australie – 17 mars 2021 [National COVID-19	Consider using <b>tocilizumab</b> for the treatment of COVID-19 in adults who require supplemental oxygen, particularly where there is evidence of systemic inflammation.
Clinical evidence taskforce, 2021]	In patients hospitalised with COVID-19 who require supplemental oxygen, <b>tocilizumab</b> probably reduces the risk of death. Because of this, the Taskforce gives a conditional recommendation for <b>tocilizumab</b> both within and outside the context of a randomised trial unless contraindicated (e.g. patients with other active, severe infections).
	In accordance with the RECOVERY trial, <b>tocilizumab</b> should be administered as a single intravenous infusion over 60 minutes, with the potential for a second dose to be administered either 12 or 24 hours later if the patient's condition has not improved. The suggested dose is dependent on body weight:
	Patients > 90 kg: 800 mg tocilizumab
	Patients > 65 and ≤ 90 kg: 600 mg tocilizumab
	Patients > 40 and ≤ 65 kg: 400 mg tocilizumab
	Patients ≤ 40 kg: 8 mg/kg tocilizumab
	In addition, the RECOVERY and REMAP-CAP trials have demonstrated a significant benefit when using <b>corticosteroids in conjunction with tocilizumab</b> . Use of <b>combined tocilizumab and corticosteroids</b> should be considered in patients hospitalised with COVID-19 who require oxygen, however the optimal sequencing of <b>tocilizumab and corticosteroid</b> use is unclear.
	As <b>tocilizumab</b> inhibits the production of C-reactive protein (CRP), a reduction in CRP should not be used as a marker of clinical improvement.

Consider using **tocilizumab** for the treatment of COVID-19 in children and adolescents who require supplemental oxygen, particularly where there is evidence of systemic inflammation.

There is no established dose for tocilizumab for the treatment of acute COVID-19 in children and adolescents. (The Taskforce notes that RECOVERY is recruiting children and adolescents with PIMS-TS for their trial of tocilizumab). Tocilizumab should be administered as a single intravenous infusion over 60 minutes, with the potential for a second dose to be administered either 12 or 24 hours later if the patient's condition has not improved. Following protocol information in the RECOVERY trial, as well as previous literature on the use of tocilizumab for other indications, the suggested dose is dependent on body weight:

- Infants < 1 year (excluded from RECOVERY trial): dosing from other uses 12 mg/kg [80]
- < 30 kg: 12 mg/kg
- > 30 kg: 8 mg/kg (max 800 mg)

Do not use **sarilumab** for the treatment of COVID-19 outside of randomised trials with appropriate ethical approval.

# **Belgique** – 09 mars 2021 [Van lerssel *et al.*, 2021]

Confirmed COVID-19 Severe disease with ≥ 1 of the following:

- Respiratory rate ≥30/min (adults); ≥40/min (children < 5y)
- Blood oxygen saturation ≤93%
- PaO2/FiO2 ratio < 300
- Lung infiltrates > 50% of the lung field within 24-48 hours

**Tocilizumab and other interleukin 6 blockers**: consider early administration of IL6-receptor antagonists in addition to corticosteroids in hospitalized patients with rapidly progressive COVID-19 (Conditional recommendation, low quality of evidence)

Confirmed COVID-19 Critical disease with ≥ 1 of the following:

- Acute Respiratory Distress Syndrome
- Sepsis
- Altered consciousness
- Multi-organ failure

	Consider early administration <b>of IL6-receptor antagonists</b> in addition to corticosteroids in hospitalized patients with rapidly progressive COVID-19, (Conditional recommendation, low quality of evidence)
Canada – 11 octobre 2020 [Gouvernement du Canada, 2020]	<ul> <li>À la lumière des données probantes contradictoires sur les avantages cliniques, des signaux connus relatifs à l'innocuité et de l'interaction possible avec les corticostéroïdes chez les patients atteints de la COVID-19, le GTPC recommande :</li> <li>de continuer de limiter aux essais cliniques l'utilisation du tocilizumab et du sarilumab dans le traitement de la COVID-19.</li> <li>de continuer de réserver aux essais cliniques l'utilisation de tout autre médicament repositionné qui cible l'IL-6 ou son récepteur d'ici à ce qu'il dispose de données cliniques suffisantes pour effectuer une analyse risques-avantages complète.</li> </ul>
Canada – 19 février 2021 [BCCDC, 2021]	Tocilizumab 8 mg/kg IV (single dose; up to maximum 800 mg) or sarilumab 400mg IV (single dose) is recommended (REMAP-CAP, RECOVERY) for patients requiring life support due to confirmed COVID-19. This includes high-flow oxygen support (e.g., Optiflow) if flow rate > 30 L/min and FiO2 > 0.4 OR invasive or non-invasive ventilation OR vasopressor or inotropic support. Tocilizumab or sarilumab must be administered within 24 hours of the initiation of life support measures. Patients admitted to hospital for more than 14 days with symptoms of COVID-19 should not receive tocilizumab or sarilumab for this indication. Tocilizumab or sarilumab should only be initiated when life support is required because of COVID-19 rather than other causes (such as bacterial infection, pulmonary embolism, etc).
	Tocilizumab is not recommended for patients receiving low-flow oxygen support. The RECOVERY trial found a survival benefit of 4% (tocilizumab 29% vs. usual care 33% 28-day mortality) in patients who had CRP >75 mg/L AND low-flow oxygen, non-invasive respiratory support, or invasive mechanical ventilation. However, considering the scarcity of IL-6 blockers in Canada, drug therapy should be prioritized to the persons with both the highest need and the greatest likelihood of benefiting from the therapy. Combined with outstanding issues in the preliminary findings of the RECOVERY trial (e.g. 17% of patients randomized to tocilizumab not receiving the drug), the CTC recommends prioritizing tocilizumab use only for critically ill patients at this time, which is the population shown to benefit in both the REMAP and RECOVERY trials.

#### États-Unis-IDSA – 22 Among hospitalized adults with progressive severe\* or critical\*\* COVID-19 who have février 2021 elevated markers of systemic inflammation, the IDSA guideline panel suggests tocilizumab in addition to standard of care (i.e. steroids) rather than standard of care [IDSA, 2021] alone. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence) Remarks: Patients, particularly those who respond to steroids alone, who put a high value on avoiding possible adverse events of tocilizumab and a low value on the uncertain mortality reduction, would reasonably decline tocilizumab. In the largest trial on the treatment of tocilizumab, criterion for systemic inflammation was defined as CRP ≥75 mg/L. Severity definitions: \*Severe illness is defined as patients with SpO<sub>2</sub> ≤94% on room air, including patients on supplemental oxygen. \*\*Critical illness is defined as patients on mechanical ventilation and ECMO. Critical illness includes end organ dysfunction as is seen in sepsis/septic shock. In COVID-19, the most commonly reported form of end organ dysfunction is ARDS. États-Unis-NIH – 5 mars The Panel recommends the use of tocilizumab (single intravenous dose of 8 mg/kg of 2021 actual body weight, up to 800 mg) in combination with dexamethasone (6 mg daily for up to 10 days) in certain hospitalized patients who are exhibiting rapid respiratory [NIH, 2021] decompensation due to COVID-19. These patients are: Recently hospitalized patients who have been admitted to an intensive care unit (ICU) within the prior 24 hours and who require invasive mechanical ventilation, noninvasive mechanical ventilation (NIV) or high-flow nasal canula (HFNC) oxygen (>0.4 FiO<sub>2</sub>/30 L/min of oxygen flow) (Blla); or Recently hospitalized patients (not in an ICU) with rapidly increasing oxygen needs who require NIV or HFNC and have significantly increased markers of inflammation (Blla). (Note: The RECOVERY trial inclusion criterion for inflammation was C-reactive protein [CRP] ≥75 mg/L).

	For hospitalized patients with hypoxemia who require conventional oxygen supplementation, the Panel recommends using one of the following options: remdesivir (BIIa), dexamethasone plus remdesivir (BIII), or dexamethasone alone (BI)  • There is insufficient evidence to specify which of these patients would benefit from the addition of tocilizumab. Some Panel members would also give tocilizumab to patients who are exhibiting rapidly increasing oxygen needs while on dexamethasone and have a CRP ≥75 mg/L but who do not yet require NIV or HFNC, as described above.
France-HAS – 19 février 2021 [HAS, 2021]	À ce jour, les preuves d'efficacité de ces biothérapies dans le traitement de la COVID- 19 sont contradictoires. Aucune recommandation ne préconise leur utilisation en dehors d'un encadrement dans un essai clinique.
	Récemment, l'essai RECOVERY a démontré que chez les patients hospitalisés pour COVID19 sévère et preuve d'inflammation (CRP ≥ 75 mg/L et oxygénoréquérants), le <b>tocilizumab</b> (associé à une corticothérapie systémique pour 82% des patients inclus dans l'essai) réduit la mortalité, augmente la probabilité de sortie de l'hôpital et réduit les risques de nécessiter une ventilation mécanique invasive. Le bénéfice sur la mortalité a été particulièrement observé chez les patients recevant une corticothérapie systémique concomitante.
Royaume-Uni - NHS -22 février 2021 [NHS, 2021b]	The commissioning position is: <b>sarilumab</b> is recommended to be available as a treatment option through routine commissioning for adult patients (aged 18 years and older) hospitalised with COVID-19 in accordance with the criteria set out in this document.
	Eligibility criteria
	Patients must meet all of the eligibility criteria and none of the exclusion criteria. Hospitalised patients are eligible to be considered for sarilumab if <sup>32</sup> :
	COVID-19 infection is confirmed by microbiological testing or where a multidisciplinary team has a high level of confidence that the clinical and/or radiological features suggest that COVID-19 is the most likely diagnosis; and

<sup>&</sup>lt;sup>32</sup> Sarilumab should only be considered in patients who have not already received tocilizumab (or other IL-6 inhibitor).

#### Treated with respiratory support (high-flow nasal oxygen, continuous positive airway pressure (CPAP) or non-invasive ventilation, or invasive mechanical ventilation):3334 and Less than 24 hours<sup>35</sup> have elapsed since commencement of respiratory support (highflow nasal oxygen, continuous positive airway pressure (CPAP) or non-invasive ventilation, or invasive mechanical ventilation). Dose The recommended dose of sarilumab is 400mg to be delivered as a once-only intravenous infusion. Please note that the use of sarilumab intravenously in COVID-19 is off label. Sarilumab is available as a pre-filled syringe. For a 400mg dose two 200mg pre-filled syringes should be injected into a 100mL sodium chloride 0.9% infusion bag. The bag should be inverted at least 10 times to ensure thorough mixing and given over 1 hour<sup>36</sup>. Sarilumab should not be infused concomitantly in the same IV line with other medications. Rovaume-Uni - NHS -22 The commissioning position is: tocilizumab is recommended to be available as a février 2021 treatment option through routine commissioning for adult patients (aged 18 years and older) hospitalised with COVID-19 in accordance with the criteria set out in this [NHS, 2021a] document. Eligibility criteria Patients must meet all of the eligibility criteria and none of the exclusion criteria. Hospitalised patients are eligible<sup>37</sup> to be considered for tocilizumab if: COVID-19 infection is confirmed by microbiological testing or where a multidisciplinary team has a high level of confidence that the clinical and/or radiological features suggest that COVID-19 is the most likely diagnosis. AND

<sup>33</sup> In the context of the COVID-19 pandemic, treatment of patients critically unwell with COVID-19 can be in the following (critical care equivalent) settings: designated intensive care unit (ICU); surge ICU; or other hospital settings delivering an equivalent level of respiratory care (such as respiratory ward, infectious disease ward)

<sup>&</sup>lt;sup>34</sup> The decision to treat with sarilumab should be made by two consultants, of whom one should be experienced in respiratory support (as defined above)

<sup>35</sup> This can be extended up to a maximum of 48 hours for relevant clinical reasons, such as transfer of patients. However, the principle is to treat patients as early as possible in their critical illness

<sup>36</sup> The following infusion rate is recommended: 10ml/hour for first 15 minutes then 130ml/hour for the remaining 45 minutes followed by a 20ml normal saline flush

<sup>&</sup>lt;sup>37</sup> The decision to initiate treatment with tocilizumab should be made by the receiving consultant and with the support from multi-disciplinary colleagues in cases of uncertainty

- They are receiving (or have completed a course of) dexamethasone or an equivalent corticosteroid<sup>38</sup> unless contraindicated. AND
  - With a C-reactive protein level of at least 75mg/L; AND an oxygen saturation of < 92 % on room air OR requirement for supplemental oxygen; OR
  - If an IL-6 inhibitor has not been already administered for COVID-19 during this admission and within 24-48 hours<sup>39</sup> of commencement of respiratory support (highflow nasal oxygen, continuous positive airway pressure (CPAP) or non-invasive ventilation, or invasive mechanical ventilation).

#### Dose

The recommended dose of tocilizumab is 8mg/kg to be administered as an intravenous infusion. The total dose should not exceed 800mg.

Tocilizumab should be diluted in a 100mL bag of 0.9% sodium chloride, after removing an equivalent volume of saline (total volume 100mL) and given over 1 hour<sup>40</sup>.

A single dose is to be administered. A second dose should not be considered, given the uncertainty over evidence of additional benefit as well as the need to maximise available supply.

Tocilizumab should not be infused concomitantly in the same IV line with other medications.

<sup>&</sup>lt;sup>38</sup> Patients are expected to be on a corticosteroid as the current standard of care, except where there is a strong contraindication against its use. Patients may be commenced on both a corticosteroid and tocilizumab simultaneously if deemed clinically appropriate

<sup>&</sup>lt;sup>39</sup> The principle is to treat patients as early as possible in their critical illness

<sup>&</sup>lt;sup>40</sup> The following infusion rate is recommended: 10ml/hour for first 15 minutes then 130ml/hour for the remaining 45 minutes followed by a 20ml normal saline flush.

## **ANNEXE D**

Tableau D-1 Experts ayant collaboré avec l'INESSS sur les biothérapies dirigées contre l'interleukine 6 ou son récepteur pour cette 4e mise à jour

Périodes	Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
Janvier et février 2021 Sondage mars 2021	M. Luc Bergeron, B. Pharm., M.Sc., FCSHP, pharmacien, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Janvier 2021 Sondage mars 2021	Dr Alexandre Boudreault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôtel- Dieu de Québec) et Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
Janvier et février 2021 Sondage mars 2021	Dr Marc Brosseau MD, FRCPC, intensiviste et pneumologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Janvier et février 2021	Dr Hugo Chapdelaine MD, FRCPC, immunologue, CHUM, Institut de recherches cliniques de Montréal, Montréal Conflit de rôle-n'a pas participé au sondage visant à se positionner sur les biothérapies contre le récepteur de l'IL-6, mais a répondu à des questions méthodologiques et cliniques

Janvier et février 2021 Sondage mars 2021	Dr David Claveau MD, intensiviste et urgentologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Trois-Rivières
Janvier 2021 Sondage mars 2021	Mme Alexandra Covrig, PharmD, M.Sc., pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis
Février 2021	Mme Julie Forté, B. Pharm., M.Sc., pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis (en remplacement de Mme Covrig pour la rencontre de février)
Janvier 2021 Sondage mars 2021	Dr Jeannot Dumaresq MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière- Appalaches, Lévis
Février 2021 Sondage mars 2021	Dre Andréanne Côté MD, FRCPC, intensiviste et pneumologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
Janvier et février 2021 Sondage mars 2021	Dr Charles-Langis Francoeur MD, M.Sc., FRCPC, intensiviste et interniste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus), Québec
Janvier et février 2021 Sondage mars 2021	Dr Elie Haddad MD, PhD., immunologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Université de Montréal, Montréal
Janvier et février 2021 Sondage mars 2021	Dr Philippe Jutras MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Rimouski, CISSS Bas-St-Laurent, Rimouski
Janvier 2021 Sondage mars 2021	Dr Vilayvong Lougnarath MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital Enfant-Jésus), Québec
Janvier et février 2021	Dre Me-Linh Luong MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUM, Montréal

Sondage mars 2021	Conflit de rôle-n'a pas participé au sondage visant à se positionner sur les biothérapies contre le récepteur de l'IL-6, mais a répondu à des questions méthodologiques et cliniques
Janvier et février 2021 Sondage mars 2021	M. Christopher Marquis, B. Pharm., M.Sc., pharmacien, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal
Janvier et février 2021	Dr Alexis Turgeon MD, M.Sc., FRCPC, intensiviste et anesthésiologiste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus), Québec Conflit de rôle-n'a pas participé au sondage visant à se positionner sur les biothérapies contre le récepteur de l'IL-6, mais a répondu à des questions méthodologiques et cliniques
Janvier 2021 Sondage mars 2021	Dr Han Ting Wang MD, M.Sc., FRCPC, intensiviste et interniste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal

## Tableau D-2 Experts ayant collaboré avec l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire

Périodes	Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
Mars, avril, mai 2020	Dr Marc Afilalo MD, MCFP(EM), CSPQ, urgentologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre- Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars, avril, mai 2020	Dr Hamed Al-Bachari MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-LeMoyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
Mars, avril, mai 2020	Dre Christine Arsenault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars	Dre Julie Autmizguine MD, MHS, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal
Janvier-février 2021	Dr Patrick Bellemare MD, FRCPC, intensiviste et pneumologue, Hôpital du Sacré-Cœur, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars 2020 à février 2021	M. Luc Bergeron, B. Pharm., M.Sc., FCSHP, pharmacien, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Mars, avril 2020	Dr Guy Boivin MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Mars 2020 à février 2021	Dr Alexandre Boudreault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôtel- Dieu de Québec) et Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
Mars 2020 à février 2021	Dr Marc Brosseau MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars 2020 à janvier 2021	Mme Rosa Boudjemai, B. pharm., M.Sc., BCCCP, pharmacienne, Hôpital Juif de Montréal, CIUSSS du Centre- Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars 2020 à février 2021	Dr Hugo Chapdelaine MD, FRCPC, immunologue, CHUM, Institut de recherches cliniques de Montréal, Montréal

Périodes	Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations	
Mars 2020 à février 2021	Dr David Claveau MD, intensiviste et urgentologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Trois-Rivières	
Mars 2020 à février 2021	Dre Andréanne Côté MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec	
Mars 2020 à février 2021	Mme Alexandra Covrig, PharmD, M.Sc., pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis	
Mars à mai 2020	M. Gabriel Dallaire, PharmD, M.Sc., pharmacien, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île- de-Montréal, Montréal	
Mars 2020 à février 2021	Dr Jeannot Dumaresq MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière- Appalaches, Lévis	
Octobre 2020 à février 2021	Dr Charles-Langis Francoeur MD, M.Sc., FRCPC, intensiviste et interniste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus), Québec	
Mars à mai 2020	Mme Mélanie Gilbert, B. Pharm., M.Sc., pharmacienne, CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Sherbrooke	
Mars à mai 2020	Dre Sophie Gosselin MD, FRCPC, CSPQ, FACMT, FAACT, urgentologue, toxicologiste, Hôpital Charles- LeMoyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre	
Mars à mai 2020	Dr Simon Grandjean-Lapierre MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUM, Montréal	
Mars 2020 à février 2021	Dr Elie Haddad MD, PhD., immunologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Université de Montréal, Montréal	
Mars 2020	Dre Claude-Émilie Jacob MD, FRCPC, CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Sherbrooke	
Mars 2020 à février 2021	Dr Philippe Jutras MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Rimouski, CISSS Bas-St-Laurent, Rimouski	

Périodes	Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations		
Mars 2020	Dre Fatima Kakkar MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal		
Mars, avril 2020	Dr Ling Yuan Kong MD, FRCPC, DTM&H, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal		
Mars à mai 2020	Mme Stéphanie Lam, PharmD clinical Pharmacist, M.Sc., pharmacienne, Hôpital général Juif de Montréal, Montréal		
Mars, avril 2020	Dr Jean-Michel Leduc MD, MMED, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal		
Mars 2020	Dre Florence Legrozoizo MD, FRCPC, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec		
Mars 2020 à février 2021	Dr Vilayvong Lougnarath MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital Enfant-Jésus), Québec		
Mars 2020 à février 2021	Dre Me-Linh Luong MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUM, Montréal		
Mars à aout 2020	Dr Anton Mak MD, M.Sc.,FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-Le Moyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre		
Mars 2020 à février 2021	M. Christopher Marquis, B. Pharm., M.Sc., pharmacien, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal		
Mars à aout 2020	Dr François Ménard MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Chicoutimi, CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean, Chicoutimi		
Mars à mai 2020	Dre Julie Morisset MD, FRCPC, pneumologue, CHUM, Montréal		
Mars 2020 à février 2021	Dr Jesse Papenburg MD, M.Sc., FRCPC, Hôpital de Montréal pour enfant, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de- Montréal, Montréal		

Périodes	Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations	
Octobre 2020	Dre Louise Passerini MD, DESS bioéthique, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Hôpital Charles-Le Moyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre	
Mars à mai 2020	Dre Claudia Rocherfort MD, FRCPC, DTM&H, microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Trois-Rivières	
Mars 2020	Dre Nadia Roumeliotis MD, PhD., MDCM, intensiviste-pédiatre, CHU-Sainte-Justine, Montréal	
Octobre 2020 à février 2021	Dr Alexis Turgeon MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, CHUQ-Hôpital de l'Enfant-Jésus, CIUSSS de la Capitale-Nationale	
Mars 2020 à février 2021	Dr Louis Valiquette MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Sherbrooke	
Mars 2020 à février 2021	Dre Isabelle Viel-Thériault MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec	
Mars 2020 à février 2021	Dr Han Ting Wang MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal	
Mars, avril 2020	Dr Karl Weiss MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal	

## Tableau D-3 Historiques des échanges avec les experts

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultation avec les experts
Semaine 23 mars 2020	<ul> <li>échanger sur les données actuelles sur plusieurs médicaments à visée thérapeutique actuellement étudiés dans le contexte de la COVID-19,</li> <li>discuter des enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité pour différentes populations y compris les femmes enceintes et la population pédiatrique</li> </ul>	
30 mars et 15 avril	<ul> <li>prise de position par sondage sur la priorisation de l'enrôlement des patients dans des projets de recherche ainsi que sur l'usage en dehors d'un cadre de recherche de certains médicaments à visée</li> </ul>	Un sondage avait été envoyé le matin du 30 mars 2020 à 40 experts. À ce moment, seule l'étude observationnelle portant sur 21 participants ayant reçu le tocilizumab et deux rapports de cas étaient publiés. Sur les 40, 34 ont répondu pour un taux de participation de 85%. Une forte majorité des experts consultés à ce moment étaient d'avis que l'usage du tocilizumab ou

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultation avec les experts
Monents	thérapeutique pour lesquels il y a une insuffisance de preuve scientifique  donner leur opinion sur la faisabilité et l'acceptabilité de la mise en place d'un comité d'experts multicentrique regroupant minimalement des expertises en microbiologie-infectiologie, soins critiques et pharmacie pour les prises de décision au cas par cas	du sarilumab (non questionnés spécifiquement sur le siltuximab) ne devraient pas être recommandés, à moins d'un enrôlement dans un protocole de recherche et ce, quelle que soit la population considérée. Pour les cas sévères ou critiques qui ne seraient pas admissibles à un protocole de recherche, la proposition d'une utilisation au cas par cas de ces molécules a mené à des avis divisés. Pour certains, rien ne peut justifier l'administration de ces molécules en dehors d'un protocole de recherche en l'absence de données d'efficacité suffisamment robustes, y compris à un stade critique. Pour d'autres, l'évaluation des cas critiques, selon le jugement de l'équipe de soins est raisonnable dans le contexte. Certains cliniciens ont évoqué qu'il était illusoire d'envisager que tous les patients puissent être enrôlés dans des protocoles de recherche, particulièrement dans les circonstances de la pandémie actuelle.  Concernant le dosage de l'IL-6, un sous-comité d'experts dont la discussion avait pour objet de définir les analyses de laboratoire pertinentes chez des patients atteints de la COVID-19 a conclu en avril dernier que le dosage de l'IL-6 en dehors de l'accès à un protocole de recherche n'avait pas de pertinence particulière. Actuellement le dosage de l'IL-6 est une analyse de désignation régionale et se fait exclusivement au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) sur une base mensuelle et dans un cadre de recherche uniquement. Dans le cadre de protocoles de recherche approuvés, les dosages sont réalisés par un laboratoire d'analyse privé centralisé. Le dosage de l'IL-6 pour stratifier le risque n'a pas été jugé pertinent puisque les marqueurs inflammatoires mesurés en routine, la CRP et la ferritine notamment, qui sont effectués au sein des laboratoires des centres désignés pour la prise en charge des patients souffrant de la COVID-19, suffisent généralement à guider les décisions cliniques. Par ailleurs, ces avis s'inscrivent dans une volonté de réduire la fréquence du recours à certaines analys
15 Janvier 2021	Échanges sur les données scientifiques portant sur l'efficacité et l'innocuité des biothérapies dirigées contre le récepteur de l'IL-6	protection.  Le 15 janvier 2021, 19 experts du groupe de travail ont échangé sur les données scientifiques portant sur l'efficacité et l'innocuité des biothérapies dirigées contre le récepteur de l'IL-6. Certains enjeux cliniques et organisationnels liés à la hausse des hospitalisations ont été abordés, notamment l'atteinte de la capacité maximale des unités de soins intensifs dans certains centres qui fait en sorte que des patients qui devraient y être transférés sont pris en charge sur les étages ainsi que les préoccupations relatives à la disponibilité du tocilizumab et du sarilumab. Les experts ont également été interpellés sur des propositions de recommandations concernant les circonstances cliniques justifiant le recours aux biothérapies dirigées contre le récepteur de l'IL-6. L'applicabilité des critères d'inclusion

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultation avec les experts
		de l'essai REMAP-CAP en pratique, particulièrement en ce qui a trait au
		délai d'instauration du traitement après l'amorce du support respiratoire a
		aussi été abordée. Enfin, leurs avis quant à l'existence d'un effet de classe
		potentiel ont été recueillis.
		Concernant l'efficacité, les experts consultés étaient unanimes quant à la
		pertinence et à la portée clinique significative des résultats préliminaires de la prépublication non révisée par les pairs de REMAP-CAP sur le
		tocilizumab. Outre les bénéfices démontrés sur le paramètre d'intérêt
		primaire, soit le nombre de jours sans support respiratoire ou
		cardiovasculaire, les résultats des paramètres secondaires,
		particulièrement ceux concernant la survie ont convaincu les experts de la
		pertinence de ces molécules dans la prise en charge des patients ayant
		développé une forme grave de la COVID-19. Ils ont toutefois souligné
		l'importance d'attendre la publication de ces résultats intermédiaires de
		REMAP-CAP dans un journal révisé par les pairs et idéalement de ceux du
		bras tocilizumab de l'étude Recovery avant de rendre disponible un outil
		clinique sur l'usage des biothérapies dirigées contre le récepteur de l'IL-6
		chez des patients hospitalisés dus à la COVID-19.
		L'importance de respecter les principaux critères d'inclusion et d'exclusion
		de l'étude REMAP-CAP pour identifier les populations admissibles au
		traitement a été soulignée. Une emphase a été mise sur la nécessité que
		les patients soient hospitalisés depuis moins de 14 jours en raison de la COVID-19 et que le traitement soit débuté dans de courts délais suivant
		l'instauration du support respiratoire ou cardiovasculaire <sup>41</sup> . Le fait que
		l'étude REMAP-CAP n'inclut que des participants hospitalisés aux soins
		intensifs a fait l'objet de discussions compte tenu du contexte au Québec
		depuis la recrudescence importante de cas ayant débuté à l'automne 2020
		dans certaines régions. En effet, la hausse des hospitalisations et la
		capacité limitée de certaines unités de soins intensifs font craindre à des
		experts que des patients satisfaisant les critères habituels d'admission aux
		soins intensifs ne puissent pas recevoir le tocilizumab s'ils sont pris en
		charge sur les étages. Selon eux, c'est la situation clinique des patients et
		non leur localisation dans l'hôpital qui devrait déterminer leur admissibilité
		au traitement. En effet, les contraintes liées à la pandémie font en sorte que
		de nombreux patients qui seraient habituellement transférés aux soins
		intensifs restent sur les étages. Par ailleurs, tous les patients COVID-19
		aux soins intensifs ne sont pas non plus nécessairement de bons candidats
		pour recevoir du tocilizumab. Des craintes ont aussi été soulevées quant au
		délai de 24h suivant l'amorce du support respiratoire ou cardiovasculaire <sup>42</sup>

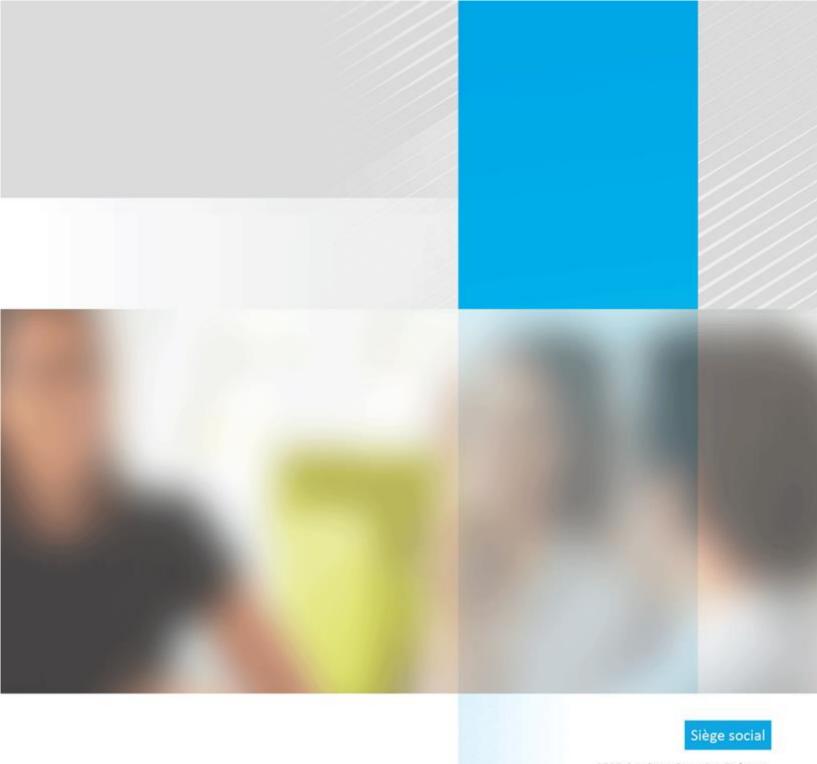
Oxygénation à haut débit, ventilation mécanique invasive ou non invasive, vasopresseur ou ionotrope oxygénation à haut débit, ventilation mécanique invasive ou non invasive, vasopresseur ou ionotrope

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultation avec les experts
		qui pourrait être compliqué, voire impossible à respecter en pratique en
		raison de la nécessité d'obtenir l'accord des comités de convenance ou de
		pharmacovigilance des établissements. Il a toutefois été rappelé par
		l'INESSS que l'ASPC soutenait l'usage de ces médicaments en off-label
		pour la COVID-19 et que des discussions avec le MSSS pourraient
		permettre de faciliter la partie administrative si le délai de 24h était jugé
		important par les cliniciens. Un délai maximal de 24h devrait séparer la
		demande d'autorisation (et idéalement l'amorce du traitement) et
		l'instauration du support respiratoire ou cardiovasculaire.
		Par ailleurs, plusieurs experts s'attendent à une pénurie de tocilizumab
		voire de sarilumab vu l'engouement national et international découlant de la
		publication des résultats intermédiaires de REMAP-CAP. La survenue
		d'une telle pénurie occasionnerait des inconvénients notables pour les
		patients recevant ces traitements de façon chronique puisqu'une
		décompensation clinique ne peut être exclue s'ils devaient substituer leur
		médication pour un autre immunomodulateur.
		Le tocilizumab et le sarilumab partagent le même mécanisme d'action. Leur
		efficacité étant considérée similaire dans la prise en charge de la
		polyarthrite rhumatoïde, la majorité des experts consultés ont confiance en
		la possibilité d'un effet de classe dans le contexte de la COVID-19. Cependant, le petit nombre de participants qui ont reçu le sarilumab dans
		l'essai REMAP-CAP et le fait que les données du fabricant ne sont pas
		encore publiées dans un journal révisé par les pairs a conduit les experts à
		avoir une certaine réserve avant de considérer ce dernier aussi efficace
		que le tocilizumab dans la COVID-19. Ils sont toutefois d'avis que ce
		dernier serait une alternative acceptable dans l'éventualité où le tocilizumab
		ne serait pas ou plus disponible. Par ailleurs, l'absence de données
		probantes sur le siltuximab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-6, ne
		permet pas de recommander son usage en dehors d'un protocole de
		recherche selon les experts consultés.
		Du point de vue de l'innocuité, les experts ont mentionné que le tocilizumab
		et le sarilumab sont des médicaments biologiques considérés très
		sécuritaires bien que des risques d'infections secondaires soient à
		surveiller. Puisque la survenue de perforation intestinale est rare et plus
		probable en cas d'administration répétée sur le long terme, les experts
		étaient peu préoccupés par le risque de la survenue de cet effet
		indésirable. Chez les enfants, le tocilizumab est également considéré
		comme sécuritaire par les experts, alors que l'absence d'indication du
		sarilumab en pédiatrie ne permet pas de se prononcer sur l'innocuité de ce
		traitement pour cette population. Ces médicaments sont contre-indiqués
		chez la femme enceinte. Selon les experts, les très rares cas d'exposition
		rapportés dans la littérature n'ont pas donné lieu à des complications, que
		ce soit pour la maman ou le bébé. Toutefois, le manque de données et

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultation avec les experts
		d'expérience combiné au passage transplacentaire des anticorps
		monoclonaux ne permet pas d'en recommander l'usage chez cette
04	É L " TOOIDDAO	population.
21 Janvier 2021	Échanges sur l'essai TOCIBRAS	Le 21 janvier 2021, 12 membres du groupe de travail du 15 janvier 2021 ont été invités à échanger sur l'essai TOCIBRAS publié dans BMJ le 20 janvier. Cet essai a été cessé prématurément en raison d'enjeux de sécurité. De l'avis unanime des experts consultés, les résultats de l'étude brésilienne ne sont pas assez convaincants pour modifier leur opinion sur la place du tocilizumab dans le traitement des cas sévères à critiques. Les experts considèrent en effet que le poids de cette étude est très faible, comparativement à REMAP-CAP, alors que l'absence de puissance statistique et la pertinence d'arrêter l'étude si prématurément soulèvent des interrogations et diminuent la confiance envers les résultats de cette publication. En outre, les experts estiment que la faible prévalence de mortalité observée chez des patients si sévèrement atteints est assez étonnante et augmente possiblement la probabilité que le plus grand nombre d'évènements de mortalité observés dans le groupe tocilizumab soit dû au hasard. Étant donné qu'aucun signal de cette nature n'a été repéré dans les 6 autres ECRA et que pour les indications rhumatologiques ce traitement chronique semble sécuritaire, les experts consultés n'étaient pas inquiets par la surreprésentation de mortalité dans le groupe tocilizumab comparativement au groupe de référence dans cet essai dont
		l'échantillon demeure relativement petit.
Semaine du 15 février 2021	Échange sur RECOVRY et impact sur les positions publiées en janvier 2021	Le 15 février 2021, 13 membres du groupe de travail du 15 janvier 2021 ont été invités à échanger sur l'analyse intermédiaire de l'essai RECOVERY prépublié sans révision par les pairs sur la plateforme medRxiv le 11 février. À la lumière de ces résultats, les experts consultés étaient pratiquement tous en faveur d'une recommandation clinique et donc du passage d'une icône jaune à une icône verte pour l'usage de tocilizumab, ou de sarilumab, chez les patients COVID-19 hospitalisés à partir de l'échelon 6 et répondant aux critères de sélection de l'étude REMAP-CAP <sup>43</sup> . Bien que minoritaires et d'accord sur les bénéfices cliniques démontrés, certains experts ont cependant mentionné être plus à l'aise de passer à une icône verte après la publication d'au moins une des deux études (REMAP-CAP ou RECOVERY) dans un journal révisé par les pairs.
	•	

-

<sup>&</sup>lt;sup>43</sup> Patients sous oxygénation à haut débit, sous ventilation mécanique non invasive ou invasive, ou sous vasopresseur ou ionotrope, idéalement lorsqu'ils sont hospitalisés depuis moins de 14 jours dus à la COVID-19 et qu'environ 24h ou moins séparent l'amorce du traitement et l'initiation du support respiratoire ou cardiovasculaire.



2535, boulevard Laurier, 5° étage Québec (Québec) G1V 4M3 418 643-1339

## Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12" étage, bureau 1200 Montréal (Québec) H3A 2S9 514 873-2563

inesss.qc.ca



Institut national





