

25 janvier 2021

Réponse rapide
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. 90 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, le processus ne repose pas entièrement sur une méthode systématique ni une validation externe selon les normes habituelles à l'INESSS. Par ailleurs, les positions ne découlent pas d'un processus de consultation élaboré. 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.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES DE L'INESSS – 25 janvier 2021

L'INESSS, en s'appuyant sur la documentation scientifique disponible au moment de sa rédaction, y compris la récente publication dans le *British medical journal* (BMJ) des résultats de l'essai TOCIBRAS publiée le 20 janvier 2021, les positions d'autres organisations et les consultations menées, estime que :

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



L'usage de biothérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur est non recommandé en dehors d'un protocole de recherche, chez les patients hospitalisés qui n'ont pas besoin d'un apport en oxygène en raison de la plausibilité biologique, 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.

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



L'usage de biothérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur est non recommandé en dehors d'un protocole de recherche, chez les patients hospitalisés dont l'état nécessite une oxygénation à faible débit en raison de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels selon le stade de l'infection ou parce que d'autres options thérapeutiques pourraient être plus avantageuses.

SARS-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, 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 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 24h ou moins séparent l'amorce du traitement et l'initiation du support respiratoire¹, 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 survie et d'un 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 de siltuximab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-6, est non recommandé 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.

SARS-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, 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 ventilation mécanique invasive, idéalement lorsqu'ils sont hospitalisés depuis moins de 14 jours dû à la COVID-19 et qu'environ 24h ou moins séparent l'amorce du traitement et l'initiation du support respiratoire ou cardiovasculaire², 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 survie et d'un 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.

¹ sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation mécanique non invasive

² sous ventilation mécanique invasive, sous vasopresseur ou ionotrope



L'usage du siltuximab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-6, est non recommandé 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.

SARS-CoV-2 confirmée, population particulière (enfant, femme enceinte ou femme qui allaite) 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, en combinaison avec des standards de soins incluant la dexaméthasone ou un corticostéroïde équivalent, pourrait être considéré au cas par cas comme option de traitement chez les femmes enceintes ou allaitantes ainsi que 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 lorsqu'ils sont hospitalisés depuis moins de 14 jours dû à la COVID-19 et qu'environ 24h ou moins séparent l'amorce du traitement et l'initiation du support respiratoire ou cardiovasculaire.



L'usage de siltuximab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-6, est non recommandé 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 et l'essai REMAP-CAP se poursuit. Les résultats des études complétées permettront de 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 SARS-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 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
Traitement-SARS-CoV-2 confirmée, patients hospitalisés sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit dû à la COVID-19				
Évolution clinique	Tocilizumab	4 ECRA	Pas d'effet sur l'évolution clinique	Modéré
	Sarilumab	Communiqué du fabricant sur un ECRA	n.d.	Insuffisant
	Siltuximab	Aucun ECRA	s.o.	Insuffisant
Durée d'hospitalisation	Tocilizumab	1 ECRA	Pas d'effet sur la durée d'hospitalisation	Faible
	Sarilumab	Communiqué du fabricant sur un ECRA	n.d.	Insuffisant
	Siltuximab	Aucun ECRA	s.o.	Insuffisant
Taux de sortie d'hôpital	Tocilizumab	3 ECRA	Pas d'effet sur le taux de sortie d'hôpital	Modéré
	Sarilumab	Aucun ECRA	s.o.	Insuffisant
	Siltuximab	Aucun ECRA	s.o.	Insuffisant
Admission aux soins intensifs	Tocilizumab	2 ECRA	Tendance vers une diminution des admissions aux soins intensifs	Faible
	Sarilumab	Communiqué du fabricant sur un ECRA	n.d.	Insuffisant
	Siltuximab	Aucun ECRA	s.o.	Insuffisant
Durée de séjour aux soins intensifs	Tocilizumab	Aucun ECRA	s.o.	Insuffisant
	Sarilumab	Aucun ECRA	s.o.	Insuffisant
	Siltuximab	Aucun ECRA	s.o.	Insuffisant
Besoin d'une ventilation mécanique invasive	Tocilizumab	1 ECRA	Pas d'effet sur les besoins en ventilation mécanique invasive	Faible
	Sarilumab	Communiqué du fabricant sur un ECRA	n.d.	Insuffisant
	Siltuximab	Aucun ECRA	s.o.	Insuffisant
Survie/mortalité	Tocilizumab	4 ECRA	Pas d'effet sur la survie	Élevé
	Sarilumab	Communiqué du fabricant sur un ECRA	Pas d'effet sur la survie	Insuffisant
	Siltuximab	Aucun ECRA	s.o.	Insuffisant
Traitement-SARS-CoV-2 confirmée, patients hospitalisés sous support respiratoire ou cardiovasculaire³ dus à la COVID-19				
Évolution clinique	Tocilizumab	3 ECRA	Amélioration de l'évolution clinique	Modéré
	Sarilumab	1 ECRA et communiqué du fabricant sur un ECRA	Amélioration de l'évolution clinique	Faible
	Siltuximab	Aucun ECRA	s.o.	Insuffisant
Durée d'hospitalisation	Tocilizumab	3 ECRA	Diminution de la durée d'hospitalisation	Modéré
	Sarilumab	1 ECRA et communiqué du fabricant sur un ECRA	Diminution de la durée d'hospitalisation	Faible
	Siltuximab	Aucun ECRA	s.o.	Insuffisant
Taux de sortie d'hôpital	Tocilizumab	Aucun ECRA	s.o.	Insuffisant
	Sarilumab	Aucun ECRA	s.o.	Insuffisant
	Siltuximab	Aucun ECRA	s.o.	Insuffisant
Admission aux soins intensifs	Tocilizumab	1 ECRA	Diminution des admissions aux soins intensifs	Modéré
	Sarilumab	Communiqué du fabricant sur un ECRA	n.d.	Insuffisant
	Siltuximab	Aucun ECRA	s.o.	Insuffisant
Durée de séjour aux soins intensifs	Tocilizumab	2 ECRA	Diminution de la durée de séjour aux soins intensifs	Modéré

³ Support respiratoire ou cardiovasculaire = sous oxygénothérapie à haut débit, sous ventilation mécanique invasive ou non invasive, sous vasopresseur ou inotrope

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
	Sarilumab	1 ECRA	Diminution de la durée de séjour aux soins intensifs	Faible
	Siltuximab	Aucun ECRA	s.o.	Insuffisant
Besoin d'une ventilation mécanique invasive	Tocilizumab	1 ECRA	Pas d'effet sur les nouveaux besoins en ventilation mécanique invasive	Faible
	Sarilumab	Communiqué du fabricant sur un ECRA	n.d.	Insuffisant
	Siltuximab	1 étude de cohorte	Tendance vers une diminution des besoins en ventilation mécanique invasive	Insuffisant
	Tocilizumab	3 ECRA	Augmentation de la survie	Modéré
Survie/mortalité	Sarilumab	1 ECRA et communiqué du fabricant sur un ECRA	Augmentation de la survie	Faible
	Siltuximab	1 étude de cohorte	Diminution de la mortalité	Insuffisant
	Traitement-SARS-CoV-2 confirmée, patients hospitalisés dus à la COVID-19			
Innocuité	Tocilizumab	7 ECRA	Pas d'apparition d'effets indésirables majeurs comparativement aux groupes contrôles Effets les plus fréquents : infections secondaires	Modéré
	Sarilumab	1 ECRA et communiqué du fabricant sur un ECRA		
	Siltuximab	1 étude de cohorte		

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

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

La COVID-19 est une maladie causée par le virus SARS-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) pro-inflammatoires (*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 auto-entretenu. Ce phénomène d'inflammation massive entraîne 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 exprimée 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'un isoforme alternatif 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 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 aiguë 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^{MC})

et le sarilumab (Kevzara^{MC}) ainsi qu'un anticorps monoclonal dirigé contre la forme soluble bioactive de l'IL-6, le siltuximab (Sylvant^{MC}) [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 SARS-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 réglementaires, 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 systématique 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 recherche en mars 2020.

Pour la physiopathologie de la COVID-19, la biologie de l'IL-6, sa voie de signalisation, ses fonctions et son rôle dans le syndrome de libération des cytokines, un professionnel scientifique a effectué le repérage scientifique en utilisant notamment les mots clés suivants : clinical characteristics, clinical feature, cytokine release syndrome, cytokine storm, *COVID-19*, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2 OU interleukine 6, IL-6, IL-6R, IL-6 receptor, signalisation, fonction.

Bases de données consultées (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 19 janvier 2021): PubMed, EMBASE, EBM Reviews, Tripdatabase, Cochrane, plateforme medRxiv, ClinicalTrials.

Autres sources de données (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 19 janvier 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. La monographie 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 bibliothécaire, 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.

Pour les documents portant sur les biothérapies ciblant l'IL-6 ou son récepteur, les études primaires (ECRA seulement) et les revues systématiques avec ou sans méta-analyse publiées en 2020 ont été retenues. Les bibliographies des revues retenues ont été utilisées pour repérer les sources primaires ou d'autres documents pertinents à la compréhension. Les revues systématiques avec ou sans méta-analyses ont également été recensées dans l'objectif d'identifier d'autres ECRA non repérés par la recherche systématique de la littérature dans les bases de données consultées.

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

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

L'extraction des données scientifiques, répondant aux questions d'évaluation, tirées des essais comparatifs à répartition aléatoire (ECRA), 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 ECRA 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). 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 global a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit élevé⁴, modéré⁵,

⁴ 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.

⁵ 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.

faible⁶ et insuffisant⁷. 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.

Analyses statistiques

Considérant l'importance de l'information sur le nombre de sujets à traiter (NST) dans la prise de décision, l'INESSS, en utilisant les données brutes des études sur le paramètre mortalité, a effectué un calcul du NST avec un intervalle de confiance à 95 %, lorsque pertinent et pour les sujets hospitalisés au stade sévère à critique de la COVID-19. Le risque relatif d'apparition de l'évènement a été calculé pour chaque population et le NST a ensuite été calculé selon la formule suivante [Furukawa et al., 2002]:

$NST = 1 / (PEER \times (1-RR))$ où PEER = patient expected event rate

Processus de participation

Consultations : Un groupe de 40 experts (noms et affiliations à l'annexe D), qui proviennent de Montréal, l'Estrie, Québec, Chaudière-Appalaches, Mauricie-Centre-du-Québec, Saguenay-Lac-St-Jean, Bas St-Laurent, incluant

- 17 microbiologistes-infectiologues
- 1 interniste-intensiviste
- 3 pneumologues, dont deux intensivistes
- 2 immunologues
- 3 urgentologues, dont un intensiviste
- 4 pédiatres-infectiologues
- 1 intensiviste-pédiatrique
- 2 gynécologues-obstétriciens
- 7 pharmaciens

Au cours de la semaine du 23 mars dernier, ces cliniciens ont été invités à échanger sur les données actuelles, à partager leur opinion, à discuter des enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité pour différentes populations, y compris les femmes enceintes et la

⁶ 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.

⁷ 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.

population pédiatrique. Ils ont ensuite été appelés à prendre position, par le biais d'un 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 thérapeutique pour lesquels il y a une insuffisance de preuve scientifique en date du 30 mars 2020, et ce, que ce soit en prophylaxie ou chez les patients ayant un diagnostic confirmé dont l'état clinique exige ou non une hospitalisation. Ils ont aussi été invités à se prononcer 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 conditionnellement au recueil d'information pour mieux documenter l'utilisation et les effets cliniques de ces traitements en contexte réel de soins au Québec. Le 15 avril dernier, le groupe d'experts a été réuni et informé des nouvelles données scientifiques portant sur les biothérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur, publiées depuis le 23 mars 2020. À cette occasion, il leur a été demandé si ces nouvelles données influencent leur avis quant au besoin de prioriser l'inclusion des patients dans des protocoles de recherche pour recourir à ces molécules. Le 27 mai dernier, le groupe d'experts a été réuni et informé des nouvelles données scientifiques portant sur les biothérapies dirigées contre l'IL-6/R publiées depuis le 16 avril 2020. À cette occasion, il leur a été demandé si ces nouvelles données influençaient leur avis quant au besoin de prioriser l'inclusion des patients dans des protocoles de recherche pour recourir à ces molécules. À l'unanimité les experts ont maintenu leur position des 30 mars et 15 avril 2020. Un sous-groupe composé de trois microbiologistes-infectiologues, deux pneumologues, deux urgentologues, un immunologue et une biochimiste du CHUM a aussi été invité le 8 avril dernier à discuter des enjeux et de la pertinence clinique de réaliser différentes analyses de laboratoire, dont l'IL-6, dans le contexte de la COVID-19. À l'unanimité les experts n'ont pas reconnu une pertinence clinique pour l'analyse de l'IL-6.

Pour cette 3^e mise à jour, dans la semaine du 11 janvier 2021, 27 des 40 experts ayant collaboré avec l'Institut sur les médicaments à visée thérapeutique depuis le début de la pandémie, ainsi que 3 autres internistes-intensivistes, une pneumologue-intensiviste, et deux rhumatologues dont une pratiquant en pédiatrie, ont été invités à une rencontre pour discuter des données scientifiques sur l'efficacité et l'innocuité des biothérapies contre le récepteur de l'IL-6, du potentiel effet de classe dans le contexte de la COVID-19, des enjeux en lien avec l'administration de ces traitements à l'intérieur de 24h de l'amorce du support respiratoire, de la disponibilité de ces derniers puis de réagir sur des propositions de recommandations de traitement en fonction des différentes populations et des besoins en oxygénothérapie. Pour favoriser une approche transversale dans l'élaboration des recommandations cliniques sur les médicaments à visée thérapeutique dans le contexte de la COVID-19 et dans un souci de transparence, l'INESSS a adapté le formulaire d'appréciation des recommandations cliniques, employé par l'unité d'usage optimal, en y associant le choix du temps du verbe, lequel traduit le jugement de la « force » des recommandations, à une icône correspondante (Tableau 3). Ce tableau a été partagé aux experts ayant accepté de participer à la rencontre.

Le 20 janvier 2021, les résultats de l'essai TOCIBRAS, cessé prématurément en raison d'enjeux de sécurité, ont été publiés dans BMJ. Compte tenu des résultats neutres ou

défavorables au tocilizumab un croisement avec des experts a été organisé. L'objectif était de connaître leur opinion sur la qualité de cette étude réalisée au Brésil, s'ils jugeaient inquiétant les données sur la mortalité et finalement vérifier si cette publication changeait leur position du 15 janvier.

La version finale du document témoigne de ce processus consultatif, mais n'engage pas la responsabilité des personnes consultées. 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 participants, certains participent à des essais cliniques en cours pour les sujets 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).

Tableau 3 - Formulaire d'appréciation des recommandations cliniques

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des recommandations	Directive pour la formulation de la recommandation
<p>Le groupe de travail est certain que l'intervention ou la décision est :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pour la pratique L'intervention <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des patients, usagers ou proches aidants. ■ Pour les décideurs publics La recommandation <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des situations. 	<p>La recommandation est formulée comme une norme ou une obligation, en utilisant le verbe « devoir ».</p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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). 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pour la pratique L'intervention <u>devrait ou ne devrait pas être appliquée</u> à la grande majorité des patients, usagers ou proches aidants, dans la majorité des situations. ■ Pour les décideurs publics La recommandation <u>devrait être appliquée</u> à l'ensemble des situations. 	<p style="text-align: center;"> OU </p> <p>La recommandation est formulée comme une instruction directe, en utilisant le verbe « devoir » à la forme conditionnelle, suivi d'un verbe d'action. <i>Exemples : « l'intervention X devrait être offerte ... », « ...devrait être proposée... », « le clinicien devrait discuter ... » « ...est fortement suggérée ».</i></p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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). 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait ou ne pourrait pas être appliquée</u> selon les circonstances cliniques, les valeurs ou les préférences des patients, usagers ou proches aidants. ■ Pour les décideurs publics La recommandation <u>pourrait être</u> appliquée selon le contexte organisationnel. 	<p style="text-align: center;"></p> <p>La recommandation est formulée comme une instruction directe; en utilisant un verbe « pouvoir » à la forme conditionnelle, <i>Exemple : « l'intervention X pourrait considérer ... »; « l'usage de ...pourrait être considérée ... »</i></p>

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des recommandations	Directive pour la formulation de la recommandation
<p>✓ mais que d'autres options d'intervention ou d'autres choix décisionnels tout aussi efficaces sont disponibles et peuvent être considérées.</p>		
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que :</p> <p>✓ Malgré un niveau de preuve scientifique insuffisant à faible pour des paramètres cliniques d'intérêts (mortalité ou détérioration vers un état 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.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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. ▪ Pour les décideurs publics Le choix décisionnel pourrait être considéré au cas par cas selon le contexte organisationnel. 	 <p>Le verbe « considérer » est utilisé.</p>
<p>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</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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. 	 <p>Le verbe « considérer » est utilisé.</p>

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, 36 796 notices ont été recensées dont 248 études cliniques où l'intervention étudiée portait sur les biothérapies ciblant l'IL-6 ou son récepteur. De ce nombre, 6 ECRA ont été retenues [REMAP-CAP Group, 2021; Hermine *et al.*, 2020; Rosas *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'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.

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

Description des études retenues pour l'efficacité

En date du 21 janvier 2021, les résultats de trois ECRA à double insu [Rosas *et al.*, 2020; Salama *et al.*, 2020; Stone *et al.*, 2020] et de quatre ECRA à devis ouvert [REMAP-CAP Group, 2021; Veiga, 2021; Hermine *et al.*, 2020; Salvarani *et al.*, 2020] avec des sujets adultes COVID-19 hospitalisés, avec ou sans oxygénothérapie à l'amorce du traitement, dans lesquels le tocilizumab (en plus des standards de soins) a été utilisée pour en apprécier les bénéfices potentiels ont été répertoriés. Les résultats de ces six études ont été publiés après la dernière mise à jour de la présente réponse en continu. Parmi ces études, COVACTA a été réalisée dans 9 pays en Europe et en Amérique du Nord [Rosas *et al.*, 2020], EMPACTA [Salama *et al.*, 2020] et REMAP-CAP [REMAP-CAP Group, 2021] dans 6 pays à travers le monde, 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, 2021] et l'essai NCT04346355 dans 24 établissements en Italie [Salvarani *et al.*, 2020]. Pour REMAP-CAP, l'essai se poursuit et seuls les résultats d'analyses intermédiaires ont été publiés sur la plateforme medRxiv. Les essais COVACTA et EMPACTA semblent complétés, bien que les résultats de COVACTA aient uniquement été pré-publiés sur la plateforme medRxiv. 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 ont été réalisées chez des sujets dont la majorité était hispanique alors que dans l'essai NCT04356937, cette population a constitué environ 45% de l'échantillon [Veiga, 2021; Salama *et al.*, 2020; Stone *et al.*, 2020]. Pour les autres, la majorité des sujets était de race blanche d'origine non hispanique. L'âge moyen ou médian dans tous les ECRA était approximativement de 60 ans. Dans six des ECRA [Veiga, 2021; Hermine *et al.*, 2020; Rosas *et al.*, 2020; Salama *et al.*, 2020; Salvarani *et al.*, 2020; Stone *et al.*, 2020], les participants devaient avoir une infection confirmée au SARS-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 sujets de l'étude CORIMUNO-TOCI étaient sous oxygénothérapie à faible débit à l'amorce du traitement par le tocilizumab [Hermine *et al.*, 2020]. Dans trois des études, plus de 80 % des participants étaient sous oxygénothérapie à faible débit, à haut débit ou sous ventilation non invasive [Veiga, 2021; Rosas *et al.*, 2020; Salama *et al.*, 2020; Stone *et al.*, 2020], alors que 38,4 % des participants de l'essai COVACTA et 16 % des participants de l'essai TOCIBRAS étaient sous ventilation mécanique invasive à l'amorce du traitement [Veiga, 2021; Rosas *et al.*, 2020]. 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 [REMAP-CAP Group, 2021]. Les sujets 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 d'une infection pandémique suspectée ou avérée. Seules les études COVACTA, TOCIBRAS et REMAP-CAP incluaient des sujets sous ventilation mécanique invasive à l'amorce du traitement (16 % [Veiga, 2021]; 38,4 % [Rosas *et al.*, 2020]; 29 % [REMAP-CAP Group, 2021]). Toutes les études ont utilisé la même posologie et ont administré une première dose de tocilizumab à raison de 8mg/kg IV (jusqu'à 800 mg). Toutefois, les études TOCIBRAS et celle de Stone et coll. étaient les seules études à ne permettre qu'une seule administration de tocilizumab [Veiga, 2021; Stone *et al.*, 2020] alors que celle de Salvarani et coll. était la seule dans laquelle une deuxième administration était systématique 12h après la première perfusion [Salvarani *et al.*, 2020]. Dans les quatre autres études, une seconde perfusion de tocilizumab était permise en absence d'amélioration clinique 8 à 72h après la première perfusion [REMAP-CAP Group, 2021; Hermine *et al.*, 2020; Rosas *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 l'étude de COVACTA, dont la qualité méthodologique a été jugée élevée bien qu'il ne s'agisse que d'une prépublication, les standards de soins étaient variables entre les différents établissements avec une proportion plus importante de sujets ayant reçu des corticostéroïdes systémiques dans le groupe placebo [Rosas *et al.*, 2020]. Dans l'étude de Stone et coll., dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, les participants du groupe tocilizumab étaient plus âgés que ceux du groupe contrôle et le paramètre d'intérêt primaire était un paramètre composite [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 primaire était un paramètre composite dont le contenu 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 et le paramètre d'intérêt primaire était un paramètre composite [Salama *et al.*, 2020]. Dans l'étude de Salvarani et coll., dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, 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 composite [Salvarani *et al.*, 2020]. Dans l'étude REMAP-CAP, dont la qualité méthodologique de la prépublication a été jugée élevée bien qu'il ne s'agisse que d'une prépublication, 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. En outre, les intervalles crédibles des rapports de cote médians générés par l'algorithme utilisé dans l'approche bayésienne ne sont pas spécifiés par les auteurs [REMAP-CAP Group, 2021]. Dans l'étude TOCIBRAS, dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, un devis ouvert a été utilisé et des déséquilibres 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 composite 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. hydroxychloroquine), 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, 2021].

Résultats sur l'évolution clinique

Toutes les études sélectionnées ont étudié l'effet du tocilizumab sur l'évolution clinique, un paramètre d'intérêt primaire, des patients atteints de COVID-19. Toutefois, les sept ECRA ont utilisé des paramètres différents, incluant des paramètres composites, ne permettant 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 primaire était la proportion de sujets sous ventilation mécanique ou décédée aux jours 15 ou 28. Si les auteurs de l'étude EMPACTA ont rapporté qu'une plus faible proportion de sujets du groupe tocilizumab, comparativement au groupe contrôle, avait rencontré un des critères du paramètre d'intérêt composite (12 % contre 19,3 %; RRI : 0,56 [IC 95%: 0,33; 0,97]; valeur de p = 0,04 [Salama *et al.*, 2020]), aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes dans les deux autres études (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, 2021]). Par ailleurs, Stone et coll. n'ont pas non plus observé de différence statistiquement significative entre les groupes tocilizumab et contrôle pour ce qui a trait à l'aggravation clinique⁸ des sujets à 28 jours (19,3 % contre 17,4 % ; RRIa : 0,88 [IC 95%: 0,45; 1,72]; valeur de p = 0,73) ou à l'amélioration clinique⁹ des sujets 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 pour ce qui a trait 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, 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 primaire, dont un paramètre composite [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 %). Il est toutefois important de souligner que ce

⁸ 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.

⁹ 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.

paramètre a été modifié en cours d'étude afin d'inclure les sujets sous ventilation non invasive ou sous oxygénation à haut débit, et que la proportion de sujets sous ventilation mécanique invasive ou décédée au jour 14 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 primaire sur la proportion de participants avec un score > 5 sur l'échelle WHO-CPS¹⁰ au jour 4, des résultats comparables ont également été rapportés entre les sujets 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 sujets 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 sans oxygénothérapie ou avec une oxygénation à faible débit à l'amorce du traitement, le paramètre d'intérêt primaire (composite) était la proportion de sujets 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 auteurs n'ont pas observé de différence statistiquement significative la proportion de sujets ayant rencontré au moins un des critères du paramètre d'intérêt primaire 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 primaire était le statut clinique¹¹ au jour 28, les résultats des sujets 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); RC : 1,19 [IC 95%: 0,81; 1,76]; valeur de p = 0,36 [Rosas *et al.*, 2020]).

Dans l'étude REMAP-CAP où les participants 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 primaire était le nombre de jours sans support respiratoire ou cardiovasculaire au jours 21. Les résultats de la pré-publication montrent que le nombre de jours médian sans support était statistiquement supérieur chez les sujets du groupe tocilizumab, comparativement au groupe contrôle (10 jours contre 0 jours; rapport des cotes médian ajusté (RCMa) : 1,64 [ICr 95 %: 1,25; 2,14] ; probabilité bayésienne de supériorité > 99,9 % [REMAP-CAP Group, 2021]). 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 :

¹⁰ WHO Working Group. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *The Lancet Infectious diseases* 2020;20(8):e192-e7.

¹¹ 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.

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 (RCMa : 1,73 [ICr 95 %: 1,31; 2,27] ; probabilité bayésienne de supériorité > 99,9 %) ; au nombre de jours sans support cardiovasculaire (RCMa : 1,68 [ICr 95 %: 1,25; 2,24] ; probabilité bayésienne de supériorité > 99,9 %) ; au score sur l'échelle de l'OMS¹² 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 sujets 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 %) [REMAP-CAP Group, 2021]. Par ailleurs, le taux de sujets non ventilés à l'amorce du traitement s'étant détériorés vers un besoin en ventilation mécanique invasive, une ECMO ou un décès dans le groupe tocilizumab était 11,4 % inférieur à celui n'ayant pas reçu la biothérapie (41,3 vs 52,7 % respectivement). L'INESSS a calculé un risque relatif et obtenu une réduction du risque de détérioration de 22% dans le groupe ayant reçu le tocilizumab comparativement aux standards de soins seuls (RR : 0.7834, IC95% 0,6495;0,9449, p=0,01)¹³.

Résultats sur la durée d'hospitalisation et le taux de sortie d'hôpital

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.

Quatre ECRA ont rapporté une durée moyenne ou médiane d'hospitalisation plus courte chez les sujets du groupe tocilizumab, comparativement au groupe contrôle, bien que la diminution soit statistiquement significative que dans les études COVACTA , REMAP-CAP et TOCIBRAS dans lesquelles les participants étaient plus gravement atteints à l'amorce du traitement et dont l'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; NE¹⁴); rapport de risques instantanés (RRI) : 1,35 [IC 95%: 1,02; 1,79]; valeur de p = 0,04 [Rosas *et al.*, 2020]. Dans REMAP-CAP, les données brutes ne sont pas rapportées dans la pré-publication, mais la différence est en faveur du tocilizumab avec un rapport de risques instantanés médian ajusté (RRIMa) de 1,42 ([intervalle crédible (ICr) 95 %: 1,18; 1,70] ; probabilité bayésienne de supériorité > 99,9 %) [REMAP-CAP Group, 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

¹² WHO Working Group. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. The Lancet Infectious diseases 2020;20(8):e192-e7

¹³ Calculé par l'INESSS

¹⁴ Non évaluable

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 devraient pas être utilisés pour conclure sur les effets du traitement [Veiga, 2021]. Dans l'étude EMPACTA où près de 74% des participants étaient dans un état ne requérant pas d'oxygène ou un état qui nécessitait 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].

Les trois autres ECRA, dont la très grande majorité voire la totalité des participants était sous oxygène à faible débit à l'amorce du traitement, ont rapporté des données sur le 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 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]; 63 % contre 55 % [Hermine *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]), bien qu'une augmentation statistiquement significative du taux de sortie d'hôpital au jour 28 ait été rapportée dans l'étude CORIMUNO-TOCI chez les sujets du groupe tocilizumab, comparativement au groupe contrôle (83 % contre 73 %; RRIa : 1,52 [IC 95%: 1,02; 2,27] [Hermine *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 sujets 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 sujets sous oxygénation à faible débit à l'amorce) et COVACTA (près de 70% des sujets sous oxygénation à haut débit, ventilation mécanique non invasive ou invasive à l'amorce du traitement), le nombre de sujets 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]; 23,6 % contre 40,6 %; Différence pondérée : -17,2 [IC 95%: -31,3; -3,0]; valeur de p = 0,01 [Rosas *et al.*, 2020]). 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 sujets du groupe tocilizumab était plus courte que celle des sujets du groupe contrôle (9,8 jours contre 15,5 jours; Différence: -5,8 [IC

95%: -15,0; 2,9]; valeur de $p = 0,05$ [Rosas *et al.*, 2020]; (RRIMa : 1,42 [ICr 95 %: 1,18; 1,70] ; probabilité bayésienne de supériorité > 99,9 % [REMAP-CAP Group, 2021]).

Résultats sur les besoins d'une ventilation mécanique

Deux 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 très différents à l'amorce du traitement, dans les deux études, la détérioration de l'état de santé vers de nouveaux besoins en ventilation mécanique invasive était comparable entre les sujets du groupe tocilizumab et ceux du 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]; valeur de $p = 0,14$ [Rosas *et al.*, 2020]). Par ailleurs, dans COVACTA où 38,4 % 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]; valeur de $p = 0,32$ [Rosas *et al.*, 2020]).

Résultats sur la survie/mortalité

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

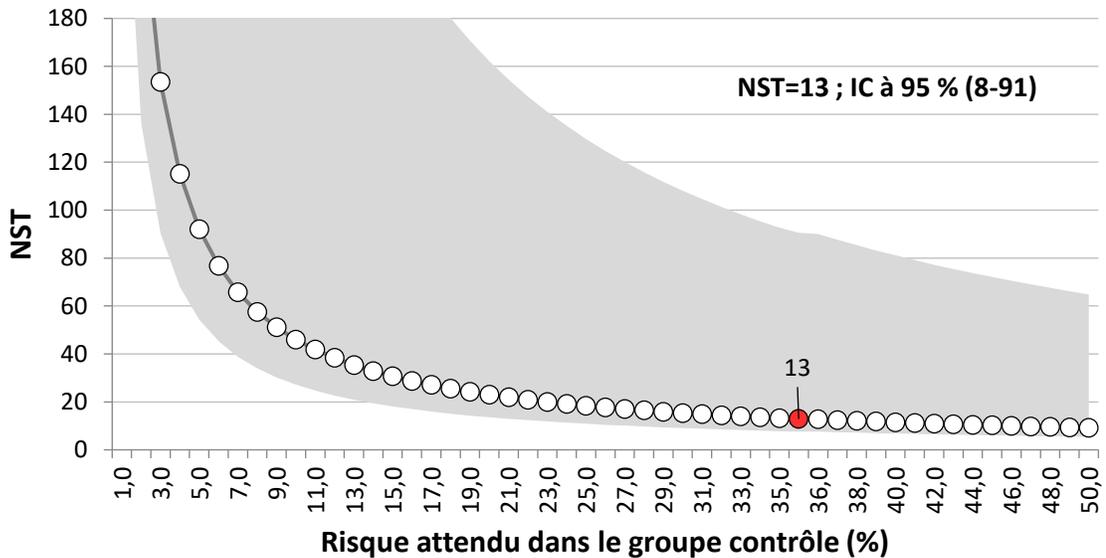
Dans cinq des ECRA, le taux de mortalité des sujets du groupe tocilizumab était comparable à celui du groupe contrôle (3,3 % contre 1,6 %; RT : 2,10 [IC 95%: 0,20; 22,6] [Salvarani *et al.*, 2020]; 10,4 % contre 8,6 %; Différence pondérée : 2 % [IC 95%: -5,2 %; 7,8 %] [Salama *et al.*, 2020]; 11 % contre 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.*, 2020]). 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 (38,4 %) à l'amorce du traitement [Rosas *et al.*, 2020].

Dans l'étude TOCIBRAS, réalisée chez des participants atteints de COVID-19 à un stade sévère à critique, le taux de mortalité des sujets du groupe tocilizumab était supérieur à celui du groupe contrôle après 15 jours (17 % contre 3 %) ou 29 jours (21 % contre 9 %) [Veiga, 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 %) [REMAP-CAP Group, 2021]. Par ailleurs, le taux de mortalité des sujets du groupe tocilizumab était 7.8 % inférieur au groupe n’ayant pas reçu la biothérapie (28 % vs 35.8 % respectivement). L’INESSS a calculé un risque relatif et obtenu une réduction du risque de mortalité de 22 % dans le groupe ayant reçu le tocilizumab comparativement aux standards de soins seuls (RR : 0,78, IC95 % 0,63;0,97, p=0,0246)¹⁵. Pour une prévalence de mortalité de 35,8 % (taux dans le groupe SOC), le nombre de sujet à traiter (NST) avec le tocilizumab pour éviter un décès de plus est de 13 (NST : 13, IC95 : 8-91). L’intervalle de confiance obtenue rapporte qu’il faudrait traiter 8 personnes, dans le meilleur des cas, à 91 personnes, dans le pire des cas, avec du tocilizumab pour éviter un décès de plus, comparativement au groupe qui n’en recevrait pas. Le NST calculé est dépendant du risque mortalité dans le groupe référence. Ainsi, le NST peut prendre des valeurs très différentes selon le risque attendu dans la population comme illustré à la figure 1. On y constate que plus le risque est faible dans la population, plus le NST devient important et l’incertitude entourant le résultat devient grande.

Figure 1. Nombre de sujets à traiter avec le tocilizumab pour éviter un décès de plus que dans le groupe ayant reçu le placebo, calculé par l’INESSS à partir des données prépubliées de REMAP-CAP, en fonction du risque de référence dans la population ciblée.

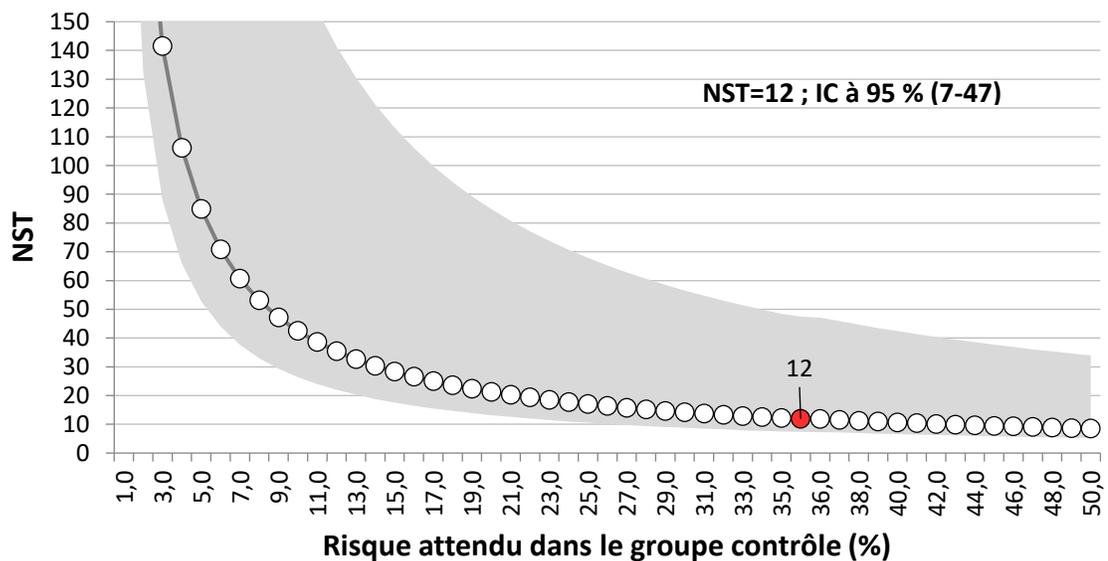


Si on combine les résultats des deux groupes ayant reçu un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l’IL-6 (tocilizumab ou sarilumab), on obtient un taux de mortalité

¹⁵ Calculé par l’INESSS

8,5 % inférieur comparativement au groupe qui n'a pas reçu une de ces biothérapies (27,3 % vs 35,8 % respectivement). L'INESSS a calculé un risque relatif et obtenu une réduction du risque de mortalité de 24 % dans le groupe ayant reçu un anticorps dirigé contre le récepteur de l'IL-6 comparativement aux standards de soins seuls (RR : 0.76, IC95 % 0,62;0,94, $p=0,0113$). Pour une prévalence de mortalité de 35,8% (taux dans le groupe SOC), le nombre de sujets à traiter (NST) avec un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL-6 pour éviter un décès de plus est de 12 (NST : 12, IC95 : 7-47). L'intervalle de confiance obtenue rapporte qu'il faudrait traiter 7 personnes, dans le meilleur des cas, à 47 personnes, dans le pire des cas, avec un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL-6 pour éviter un décès de plus, comparativement au groupe qui n'en recevrait pas. Comme souligné précédemment, le NST peut prendre des valeurs très différentes selon le risque attendu dans la population de référence. Plus le risque est faible dans la population de référence, plus le NST devient important et plus grande est l'incertitude entourant ce résultat comme le montre la figure 2.

Figure 2. Nombre de sujets à traiter avec un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL-6 (tocilizumab ou sarilumab) pour éviter un décès de plus que dans le groupe ayant reçu le placebo, calculé par l'INESSS à partir des données prépubliées de REMAP-CAP, en fonction du risque de référence dans la population ciblée.



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

- **SARS-CoV-2 confirmée, hospitalisés sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit dû la COVID-19**

Évolution clinique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de quatre ECRA, avec un total de 877 sujets, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins, ne permet pas d'améliorer l'évolution clinique des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit à l'amorce du traitement.

Niveau de preuve scientifique : modéré

Durée d'hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA, avec un total de 377 sujets, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins, ne permet pas de réduire la durée d'hospitalisation des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit à l'amorce du traitement.

Niveau de preuve scientifique : faible

Taux de sortie d'hôpital

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de trois ECRA, avec un total de 500 sujets, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins, ne permet pas d'augmenter le taux de sortie d'hôpital des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit à l'amorce du traitement.

Niveau de preuve scientifique : modéré

Admission aux soins intensifs

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de deux ECRA, avec un total de 257 sujets, 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 sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit à l'amorce du traitement.

Niveau de preuve scientifique : faible

Durée de séjour aux soins intensifs

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet du tocilizumab sur la durée de séjour aux soins intensifs des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit à l'amorce du traitement.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Besoin d'une ventilation mécanique invasive

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA, avec un total de 243 sujets, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins, ne permet pas de diminuer les besoins en ventilation mécanique invasive des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit à l'amorce du traitement.

Niveau de preuve scientifique : faible

Survie/mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de quatre ECRA, avec un total de 877 sujets, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins, ne permet pas d'augmenter le taux de survie des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit à l'amorce du traitement.

Niveau de preuve scientifique : élevé

➤ **SARS-CoV-2 confirmée, hospitalisés sous support respiratoire ou cardiovasculaire¹ dû la COVID-19**

Évolution clinique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de deux ECRA complétés et des résultats intermédiaires d'un autre ECRA, avec un total de 1 322 sujets, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins, permet d'améliorer 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 : modéré

Durée d'hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de deux ECRA et d'une prépublication de résultats intermédiaires d'un autre ECRA, avec un total de 1 322 sujets, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins, permet de réduire 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 : modéré

Taux de sortie d'hôpital

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet du tocilizumab sur le taux de sortie d'hôpital des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous support respiratoire ou cardiovasculaire à l'amorce du traitement

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Admission aux soins intensifs

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication des résultats d'un ECRA, avec un total de 438 sujets, 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 ou cardiovasculaire à l'amorce du traitement.

Niveau de preuve scientifique : modéré

Durée de séjour aux soins intensifs

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la pré-publication d'un ECRA complété et des résultats intermédiaires d'un autre ECRA, avec un total de 1 193 sujets, 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 d'un ECRA, avec un total de 438 sujets, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins, ne permet pas de diminuer les nouveaux besoins en ventilation mécanique invasive des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous support respiratoire à l'amorce du traitement.

Niveau de preuve scientifique : faible

Survie/mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de deux ECRA complétés et des résultats intermédiaires d'un autre ECRA, avec un total de 1 322 sujets, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins, pourrait augmenter le taux de survie des personnes

atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous support respiratoire ou cardiovasculaire à l'amorce du traitement.

Niveau de preuve scientifique : modéré

¹ *Support respiratoire ou cardiovasculaire = sous oxygénothérapie à haut débit, sous ventilation mécanique invasive ou non invasive, sous vasopresseur ou inotrope*

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 antirhumatismes 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 des résultats intermédiaires d'un ECRA, REMAP-CAP, prépubliés sur la plateforme medRxiv. En septembre 2020, le fabricant Sanofi a publié un communiqué¹⁶ informant la communauté scientifique de l'arrêt de son essai de phase III NCT04327388 réalisé chez des sujets à un stade sévère à critique de la COVID-19 puisque les résultats des paramètres d'évaluation principal et secondaire n'avaient pas montré d'effets statistiquement significatifs en faveur du sarilumab comparativement au placebo. Faute de données publiées de l'essai de SANOFI, seuls les résultats tirés de la pré-publication de REMAP-CAP ont été extraits et analysés ici-bas pour apprécier l'efficacité et de l'innocuité du sarilumab dans un contexte de COVID-19, bien que les tendances rapportées dans le communiqué du fabricant ont été intégrées à la synthèse lorsque disponibles.

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

Description de l'étude retenue pour l'efficacité

En date du 19 janvier 2021, les résultats intermédiaires d'un ECRA, prépublié sur la plateforme medRxiv, à devis ouvert avec des sujets adultes COVID-19 hospitalisés à un stade sévère, avec un support respiratoire ou cardiovasculaire à l'amorce du traitement, dans lequel le sarilumab (en plus des standards de soins) a été utilisée pour en apprécier les bénéfices potentiels a été répertorié [REMAP-CAP Group, 2021]. L'étude REMAP-CAP a été réalisée dans 6 pays à travers le monde et a été publiée après la dernière

¹⁶ <https://www.sanofi.com/fr/media-room/communiqués-de-presse/2020/2020-09-01-07-00-00> (site web consulté le 14 janvier 2021)

mise à jour de la présente réponse en continu. Dans cet essai clinique, 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. La publication rapportant les résultats d'analyses intermédiaires a été faite sur la plateforme medRxiv. Les caractéristiques de l'étude présentée dans cette publication non révisée par les pairs 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. Les paramètres cliniques d'intérêt étaient la durée d'hospitalisation, l'évolution clinique, la durée aux soins intensifs, la survie et l'innocuité.

Certaines limites sont présentes dans l'étude REMAP-CAP. Comparativement au groupe contrôle, peu de participants ont reçu du sarilumab dans cette étude où 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. En outre, certains déséquilibres ont été constatés au niveau des caractéristiques de base des patients (nombre de sujets dans chaque bras, comorbidités, sévérité de la maladie) et les intervalles crédibles des rapports de cote médians générés par l'algorithme utilisé dans l'approche bayésienne ne sont pas spécifiés par les auteurs [REMAP-CAP Group, 2021].

L'ECRA de phase III NCT04327388 de SANOFI a été mené chez 420 participants provenant de 11 pays (Argentine, Brésil, Canada, Chili, France, Allemagne, Israël, Italie, Japon, Russie et Espagne). Cet essai à double insu avait comme objectif d'étudier les avantages potentiels du sarilumab chez des patients atteints de la COVID-19 hospitalisés au stade sévère¹⁷ à critique¹⁸. Pour être enrôlés, les participants devaient avoir 18 ans ou plus et être hospitalisés depuis 7 jours ou moins avec un test positif confirmant l'infection au SARS-CoV-2, une évidence de pneumonie et un état correspondant au stade sévère ou critique de la COVID-19. Les participants ont reçu une dose de sarilumab à raison de 200 mg IV (N=161) ou 400 mg IV (N=173) ou bien un placebo (N=86). Une deuxième dose 24 à 48 h après la première pouvait être administrée advenant une détérioration de l'état de santé ou l'absence d'amélioration clinique selon des critères définis dans le protocole. Le paramètre d'intérêt principal était le temps avant l'amélioration clinique de 2 points sur une échelle ordinaire sur 7 points jusqu'au jour 29 jours. Selon le protocole sur le site ClinicalTrials, parmi les paramètres d'intérêt secondaires, il y avait notamment la durée d'hospitalisation, le taux d'admission aux soins intensifs, le taux de sujets ayant de nouveaux besoins en oxygénothérapie invasive et la survie au jour 29. Le communiqué du fabricant ne présente aucune caractéristique de base des participants inclus dans l'essai ni les standards de soins

¹⁷ Forme nécessitant une oxygénation par canule nasale, par masque facial simple ou par autre dispositif d'oxygénation

¹⁸ Forme nécessitant une oxygénation par masque haute concentration ou canule nasale haut débit, ou le recours à une ventilation invasive ou non-invasive, ou une prise en charge en réanimation.

reçus. Aucun résultat numérique sur les paramètres d'efficacité n'est par ailleurs divulgué.

Résultats sur l'évolution clinique

L'étude REMAP-CAP a évalué l'effet du sarilumab sur l'évolution clinique des patients atteints de COVID-19 à un stade sévère à critique. L'effet du sarilumab sur le nombre de jours sans support respiratoire ou des organes cardiovasculaires au jour 21 était un paramètre d'intérêt primaire.

Les auteurs de l'étude ont rapporté que le nombre de jours sans support respiratoire ou cardiovasculaire au jour 21 était statistiquement supérieur chez les sujets du groupes sarilumab, comparativement au groupe contrôle (11 jours contre 0 jours; RCMa : 1,76 [ICr 95 %: 1,17; 2,91] ; probabilité bayésienne de supériorité = 99,5 %) [REMAP-CAP Group, 2021]. 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, la même tendance favorable au sarilumab a été observée pour ce qui a trait au nombre de jours sans support respiratoire (RCMa : 1,94 [ICr 95 %: 1,27; 3,32] ; probabilité bayésienne de supériorité = 99,9 %) ; au nombre de jours sans support cardiovasculaire (RCMa : 1,85 [ICr 95 %: 1,20; 3,30] ; probabilité bayésienne de supériorité = 99,5 %) ; au score sur l'échelle de l'OMS¹⁹ 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 sujets 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 %) [REMAP-CAP Group, 2021]. Par ailleurs, le taux de sujets non ventilés à l'amorce du traitement s'étant détériorés vers un besoin en ventilation mécanique invasive, une ECMO ou un décès dans le groupe sarilumab était 17,6 % inférieur à celui n'ayant pas reçu la biothérapie (35,1 vs 52,7 % respectivement). L'INESSS a calculé un risque relatif et obtenu une réduction du risque de détérioration de 34 % dans le groupe ayant reçu le sarilumab comparativement aux standards de soins seuls (RR : 0.6661, IC95% 0,4239;1,0467, p=0,078)²⁰.

Dans le communiqué de SANOFI, il est mentionné qu'une tendance numérique en faveur du sarilumab a été observée sur l'amélioration clinique de 2 points sur l'échelle à 7 points

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

²⁰ Calculé par l'INESSS

comparativement au placebo, mais sans précision si l'effet est global pour les deux posologies et/ou les deux populations.

Résultats sur la durée d'hospitalisation

L'étude REMAP-CAP a évalué l'effet du sarilumab sur la durée d'hospitalisation patients atteints de COVID-19 à un stade sévère à critique, un paramètre d'intérêt secondaire.

Les auteurs de l'étude ont rapporté une durée médiane d'hospitalisation plus courte chez les sujets du groupe sarilumab, comparativement au groupe contrôle (RCMa) : 1,60 [ICr 95 %: 1,17; 2,40] ; probabilité bayésienne de supériorité = 99,8 % [REMAP-CAP Group, 2021].

Dans le communiqué de SANOFI, il est mentionné qu'une tendance numérique en faveur du sarilumab a été observée sur la durée d'hospitalisation comparativement au placebo, mais sans précision si l'effet est global pour les deux posologies et/ou les deux populations.

Résultats sur la durée de séjour aux soins intensifs

L'étude REMAP-CAP a évalué l'effet du sarilumab sur 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 ont rapporté une durée médiane de séjour aux soins intensifs plus courte chez les sujets du groupe sarilumab, comparativement au groupe contrôle (RCMa) : 1,64 [ICr 95 %: 1,21; 2,45] ; probabilité bayésienne de supériorité = 99,9 % [REMAP-CAP Group, 2021].

Résultats sur la survie/mortalité

L'étude REMAP-CAP a 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 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 sujets du groupe sarilumab était 13.8 % inférieur au groupe des standards de soins (22 vs 35.8% respectivement). L'INESSS a calculé un risque relatif et obtenu une réduction du risque de mortalité de 38% dans le groupe ayant reçu le sarilumab comparativement aux standards de soins seuls (RR :

0.62, IC95% 0,35;1,09, $p=0,0971$)²¹. Compte tenu du résultat non statistiquement significatif, probablement lié à un manque de puissance, aucun NST n'a été calculé.

Dans le communiqué de SANOFI, il est mentionné qu'une tendance numérique en faveur du sarilumab a été observée sur la mortalité comparativement au placebo chez les participants dans un état critique, mais pas chez ceux dont l'état est sévère.

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

➤ **SARS-CoV-2 confirmée, hospitalisés sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit dû la COVID-19**

Évolution clinique

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet du sarilumab sur l'évolution clinique des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit à l'amorce du traitement.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Durée d'hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet du sarilumab sur la durée d'hospitalisation des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit à l'amorce du traitement.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Durée de séjour aux soins intensifs

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet du sarilumab sur la durée de séjour aux soins intensifs des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit à l'amorce du traitement.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Survie/mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un communiqué du fabricant sur les tendances observées dans leur ECRA de phase III complété, mais dont les résultats non pas été publiés dans un journal révisé par les pairs, suggère l'absence d'effet du sarilumab sur la survie des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous oxygénothérapie à faible débit à l'amorce du traitement.

²¹ Calculé par l'INESSS

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

➤ **SARS-CoV-2 confirmée, hospitalisés sous support respiratoire ou cardiovasculaire¹ dû la COVID-19**

Évolution clinique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à devis ouvert, avec 450 sujets (N=48 pour le groupe sarilumab), et un communiqué du fabricant sur les tendances observées dans leur ECRA de phase III complété, mais dont les résultats non pas été publiés, suggère que le sarilumab, comparativement aux standards de soins, 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, avec 450 sujets (N=48 pour le groupe sarilumab), et un communiqué du fabricant sur les tendances observées dans leur ECRA de phase III complété, mais dont les résultats non pas été publiés, suggère que le sarilumab, comparativement aux standards de soins, 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.

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 sujets, suggère que le sarilumab, comparativement aux standards de soins, permet 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

Survie/mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à devis ouvert, avec 450 sujets (N=48 pour le groupe sarilumab) et un communiqué du fabricant sur les tendances observées dans leur ECRA de phase III complété, mais dont les résultats non pas été publiés dans un journal révisé par les pairs, suggère que le sarilumab, comparativement aux standards de soins ou un placebo, augmente le taux de survie des personnes

atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous support respiratoire ou cardiovasculaire à l'amorce du traitement.

Niveau de preuve scientifique : faible

¹ *Support respiratoire ou cardiovasculaire = sous oxygénothérapie à haut débit, sous ventilation mécanique invasive ou non invasive, sous vasopresseur ou inotrope*

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 dû à la COVID-19

Description des études retenues pour l'efficacité

En date du 19 janvier 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, remdesivir 200 mg IV au jour 1, puis 100 mg DIE pendant 9 jours et hydroxychloroquine 200 mg BID. À partir du 27 mars la méthylprednisolone 1 mg/kg IV DIE pendant 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 soins standards, 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 soins standards, 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 21 janvier 2021, 3 ECRA à double insu [Rosas *et al.*, 2020; Salama *et al.*, 2020; Stone *et al.*, 2020] et 4 ECRA à devis ouvert [REMAP-CAP Group, 2021; Veiga, 2021; Hermine *et al.*, 2020; Salvarani *et al.*, 2020] avec des sujets 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 six des sept études sélectionnées, 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 trois autres études (5,2 % contre 7,1 % [Salama *et al.*, 2020]; 38,3 % contre 40,6 % [Rosas *et al.*, 2020]; 15 % contre 16 % [Veiga, 2021]). La prévalence élevée d'infections secondaires observée dans les études COVACTA et TOCIBRAS s'explique probablement par le fait qu'il s'agisse des seules études dans lesquelles des participants étaient sous ventilation mécanique invasive à l'amorce du traitement, donc à un stade sévère à critique de la maladie [Veiga, 2021; Rosas *et al.*, 2020]. 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) [REMAP-CAP Group, 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, 2021]. Le faible nombre de participants et d'événements de mortalité dans le groupe de référence augmentent le risque que le taux de décès observé 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 tocilizumab 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 19 janvier 2021, les résultats intermédiaires d'un ECRA avec des sujets COVID-19 hospitalisés dans laquelle le sarilumab, en complément aux standards de soins, publiés sur la plateforme MedRxiv a été utilisé pour en apprécier le profil d'innocuité [REMAP-CAP Group, 2021] de même que l'information rapportée dans le communiqué²² du fabricant SANOFI concernant son ECRA de phase III (NCT04327388) complété en septembre 2020, mais dont les résultats n'ont pas encore été publiés dans un journal révisé par les pairs.

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

²² <https://www.sanofi.com/fr/media-room/communiqués-de-presse/2020/2020-09-01-07-00-00> (site web consulté le 14 janvier 2021)

sarilumab et standards de soins (0,0 % contre 2,7 %; RCMa : 2,10 (ICr 95% 0,51 ; 10,77) [REMAP-CAP Group, 2021]. Pour sa part, SANOFI, dans son communiqué, rapporte la survenue d'effets indésirables graves chez 26 à 29% des participants ayant reçu le sarilumab et 24% chez ceux ayant reçu le placebo. Le taux des événements indésirables mortels s'est établi à environ 10 % dans les trois groupes (sarilumab 200 mg IV; sarilumab 400 mg IV; placebo). Des infections graves ont été observées chez 11 % à 13 % des sujets ayant reçu le sarilumab et chez 12 % de ceux ayant reçu le placebo.

Selon la monographie, le sarilumab est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité connue au sarilumab 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 19 janvier 2021, une étude observationnelle avec des sujets 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 5 ECRA et la prépublication de deux 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 1 ECRA à devis ouvert et un communiqué de SANOFI sur les résultats d'un ECRA de phase III à

double insu non publiés dans un journal révisé par les pairs, 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 : faible

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, 36 796 notices ont été recensées dont 541 contenant des positions ou des modalités d'usage. De ce nombre 8 documents ont été retenus.

Les recommandations des différentes organisations sont présentées dans le tableau de l'annexe C. Avant la publication des résultats intermédiaires de l'essai REMAP-CAP, elles étaient unanimes quant à l'usage des biothérapies ciblant l'IL-6 ou son récepteur et aucune organisation ne s'était prononcée en faveur de l'usage de ces thérapies pour le traitement pharmacologique de sujets atteints de COVID-19, en dehors d'un encadrement dans un essai clinique [Gouvernement du Canada, 2020; HAS, 2020; IDSA, 2020; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2020; NIH, 2020; Van lerssel *et al.*, 2020]. Toutefois, le Royaume-Uni a mis à jour sa position et recommande désormais l'usage du tocilizumab ou du sarilumab chez des sujets hospitalisés à un stade sévère à critique lorsque ces derniers sont administrés dans les 24 heures suivant un support respiratoire ou cardiovasculaire²³, et de préférence en combinaison avec de la dexaméthasone ou un corticostéroïde équivalent [NHS, 2021]. La posologie recommandée correspond à celle utilisée dans l'essai REMAP-CAP, soit 8mg/kg IV pour le tocilizumab (jusqu'à 800mg, maximum de deux doses séparées de 12 à 24h) ou une dose unique de 400 mg IV pour le sarilumab.

²³ 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 inotrope.

2.1.4. Perspective des cliniciens

Un sondage avait été envoyé le matin du 30 mars 2020 à 40 experts. À ce moment, seule l'étude observationnelle portant sur 21 sujets 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 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.

Le 27 mai dernier, le groupe d'experts a été réuni et informé des nouvelles données scientifiques portant sur les biothérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur, publiées depuis le 15 avril 2020. À cette occasion, il leur a été demandé si ces nouvelles données influençaient leur avis quant au besoin de prioriser l'inclusion des patients dans des protocoles de recherche pour recourir à ces molécules. À l'unanimité les experts ont maintenu leur position des 30 mars et 15 avril 2020. Pour cette mise à jour, les experts n'ont pas été consultés.

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 analyses dans le contexte de la COVID-19, afin notamment de limiter le risque d'exposition des professionnels effectuant les prélèvements et de rationaliser l'utilisation des équipements de 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 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 cardiovasculaire²⁴. Le fait que l'étude REMAP-CAP n'inclut que des sujets 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 cardiovasculaire²⁵ qui pourrait être compliqué, voire impossible à respecter en pratique en raison de la nécessité

²⁴ Oxygénation à haut débit, ventilation mécanique invasive ou non invasive, vasopresseur ou ionotrope

²⁵ oxygénation à haut débit, ventilation mécanique invasive ou non invasive, vasopresseur ou ionotrope

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 d'expérience combiné au passage transplacentaire des anticorps monoclonaux ne permet pas d'en recommander l'usage chez cette population.

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.

3. DISCUSSION

Depuis le début de la pandémie de COVID-19, de nombreuses études observationnelles empreintes de biais et limites méthodologiques ont été publiées, alors que plusieurs études de type ECRA sont maintenant disponibles et permettent une meilleure appréciation de l'efficacité et de l'innocuité des biothérapies dirigées contre le récepteur de l'IL-6. Au terme des travaux il ressort qu'aucune donnée scientifique dans la littérature ne permet d'évaluer l'effet des biothérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur, utilisées en prophylaxie pré- ou post- exposition au SRAS-CoV-2 ou utilisé chez les sujets COVID-19 confirmés dont l'état n'exige pas une hospitalisation. Toutefois, en ce qui concerne les personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation, six études de type ECRA ont été répertoriées et il semblerait que le stade de sévérité de la maladie des personnes à l'amorce du traitement soit un facteur important pour ce qui a trait à l'efficacité des biothérapies dirigées contre le récepteur de l'IL-6. Les résultats de ces ECRA confirment globalement ceux tirés des 19 études observationnelles décrites dans la précédente version de cette réponse en continu (août 2020) [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].

Chez des personnes atteintes de COVID-19 hospitalisés avec support respiratoire ou cardiovasculaire²⁶ à l'amorce du traitement, l'état actuel des connaissances scientifiques suggère que l'usage du tocilizumab, ou du sarilumab comparativement aux standards de soins, permet une évolution clinique favorable, une diminution de la durée d'hospitalisation et de la durée de séjours aux soins intensifs, et une augmentation du

²⁶ Support respiratoire ou cardiovasculaire = sous oxygénothérapie à haut débit, sous ventilation mécanique invasive ou non invasive, sous vasopresseur ou inotrope

taux de survie. Ces observations ont été notées lorsque l'administration de tocilizumab ou de sarilumab s'est faite dans les 24 heures après avoir reçu un premier support cardiovasculaire, que 80 % des participants ont conjointement reçu des corticostéroïdes et que l'usage concomitant de corticostéroïdes a permis un effet plus important sur le paramètre d'intérêt primaire du nombre de jours sans support respiratoire ou cardiovasculaire. 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 à 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 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 précédente version de la réponse en continu, une seule étude de 111 sujets 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]. Chez des personnes atteintes de COVID-19 hospitalisés sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénation à faible débit à l'amorce du traitement, il demeure des incertitudes et l'état actuel des connaissances scientifiques suggère que l'usage du tocilizumab n'a pas d'effet sur l'évolution clinique, la durée d'hospitalisation, le nombre de nouveaux sujets ayant besoin de ventilation mécanique ou la mortalité des personnes. Bien que la tendance soit modeste, le tocilizumab pourrait toutefois permettre une diminution du taux d'admission aux soins intensifs chez ces populations.

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 six des ECRA retenus ont été réalisées avec une approche statistique fréquentiste, basée sur le rejet, ou non, d'une hypothèse nulle [Veiga, 2021; Hermine *et al.*, 2020; Rosas *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 [REMAP-CAP Group, 2021].

Les résultats d'une revue systématique avec méta-analyse portant sur 16 études de cohortes suggèrent que l'usage du tocilizumab, comparativement aux standards de soins, est associé à une diminution de la mortalité (22,4 % contre 26,21 % ; RC : 0,57 [IC 95%: 0,36; 0,92]) des patients COVID-19 [Boregowda *et al.*, 2020]. Cependant, cette

méta-analyse a été réalisée à partir d'études de cohortes empreintes de biais liés au devis de ces études et que certains facteurs confondants, tels que les comorbidités, pouvant affecter la mortalité des personnes atteintes de COVID-19. Une autre revue systématique avec méta-analyse portant sur 5 des 6 ECRA retenus dans la présente réponse en continu n'a pas observé de différence statistiquement significative sur la mortalité des sujets du groupe tocilizumab, comparativement au groupe contrôle (12,4 % contre 10,3 %; RR : 1,09 [IC 95%: 0,80; 1,49]). Cette revue systématique, réalisée à partir d'ECRA dans lesquels les participants étaient à un stade moins sévère que ceux de l'étude REMAP-CAP, a en revanche rapporté que l'usage de tocilizumab, comparativement aux standards de soins ou au placebo, diminuait les risques d'évolution clinique défavorable (16,8 % contre 22,0 %; RR : 0,71 [IC 95%: 0,56; 0,89]) et de besoins en ventilation mécanique (15,5 % contre 19,9 %; RR : 0,71 [IC 95%: 0,52; 0,96]) [Tleyjeh *et al.*, 2020]. Il est toutefois important de souligner que seule une des cinq études utilisées, dont le poids dans l'analyse finale est de 41,1 %, rapporte des résultats statistiquement significatifs en faveur du tocilizumab et que les paramètres composites utilisés sont différents entre les études pour ce qui a trait au risque d'évolution clinique défavorable. Pour les besoins en ventilation mécanique, seule une des quatre études utilisées, dont le poids dans l'analyse finale est de 18,5 %, rapporte des résultats statistiquement significatifs en faveur du tocilizumab et les données utilisées dans la méta-analyse pour cette étude proviennent d'un paramètre composite au jour 14 alors que les données des autres études ont été rapportées après 28 jours de traitement. En outre, seulement deux des cinq études retenues dans la méta-analyse ont utilisé les besoins en ventilation mécanique comme paramètre d'intérêt, secondaire, à part entière [Tleyjeh *et al.*, 2020]. Finalement, aucun ECRA n'a été répertorié sur l'usage d'une autre biothérapie dirigée contre l'IL-6 chez des sujets COVID-19 hospitalisés.

Avant la publication des résultats intermédiaires de l'essai REMAP-CAP, aucune organisation internationale ne s'était prononcée en faveur de l'usage des biothérapies ciblant l'IL-6 ou son récepteur pour le traitement pharmacologique de sujets atteints de COVID-19 en dehors d'un essai clinique. Depuis la prépublication des résultats intermédiaires de REMAP-CAP, le NHS au Royaume-Uni a recommandé l'usage du tocilizumab ou du sarilumab chez des sujets hospitalisés à un stade sévère à critique. Les experts consultés par l'INESSS ont également unanimement reconnu que les résultats préliminaires de la prépublication non révisée par les pairs de REMAP-CAP étaient très convaincants et pertinents d'un point de vue clinique. Bien que confiant 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.

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 extérieurs à la COVID-19 [Hoffmann-La Roche, 2020; Janssen, 2018; Sanofi, 2017].

Fondé sur 3 ECRA à double insu et 4 ECRA à devis ouvert conduits dans le contexte de la COVID-19, l'usage du tocilizumab ou du sarilumab semble sécuritaire chez des sujets 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, lesquels sont disponibles au Canada et inscrits à la Liste médicaments en tant que médicaments d'exceptions, l'INESSS, en collaboration avec des experts, a élaboré des recommandations cliniques qui se transposeront éventuellement dans un outil clinique. Dans un souci d'harmonisation de la pratique au sein des établissements dédiés à la COVID-19 au Québec et bien que l'enrôlement dans un protocole de recherche demeure une option à considérer (notamment chez les femmes enceintes et les enfants), 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 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/ou de remdésivir, 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 de ces paramètres ainsi que de l'effet possible de la durée entre le premier support 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 et les positions ne découlent pas d'un processus de consultation élaboré.

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 janvier 2021 : 3^e 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 et des juridictions australiennes et belges. 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 : 2^e 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 sujets 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^{ère} mise à jour. Les critères de sélection ont été modifiés pour ne conserver que les séries de cas de plus de 20 sujets, 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 qu'une étude de cohorte (non comparative) sur le siltuximab ont été ajoutés. 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

- Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol* 1993;54:1-78.
- Boregowda U, Perisetti A, Nanjappa A, Gajendran M, Kutti Sridharan G, Goyal H. Addition of Tocilizumab to the Standard of Care Reduces Mortality in Severe COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:586221.
- 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 (RNAemia) is closely associated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *medRxiv* 2020;(March 03, 2020)
- 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 (COVID-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)
- CPTG. Statement on Tocilizumab and Sarilumab. 2021;
- Cron RQ et Chatham WW. The Rheumatologist's Role in Covid-19. *J Rheumatol* 2020;
- 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.
- 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 : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/organisation/mandat/a-propos-agence/organismes-consultatifs-externes/covid-19-groupe-travail-special-pharmacologie-clinique/declaration-tocilizumab.html> (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.)
- HAS. Veille des études cliniques publiées pour certains médicaments du Covid-19 [site Web]. 2020. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/veille_des_etudes_cliniques_publiees_pour_certains_medicaments_du_covid19_-_23_novembre_2020.pdf (consulté le 30 décembre 2020).

- 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.
- IDSA. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection [site Web]. 2020. Disponible à : <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (consulté le 30 décembre 2020).
- 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.
- 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.)
- Lucas PJ, Baird J, Arai L, Law C, Roberts HM. Worked examples of alternative methods for the synthesis of qualitative and quantitative research in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:4.
- 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.
- 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); 2020. Disponible à :

<https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/LOOPkj> (consulté le 30 décembre 2020).

NHS. Interim Position Statement: Interleukin-6 inhibitors (tocilizumab or sarilumab) for patients admitted to ICU with COVID-19 pneumonia (adults) [site Web]. 2021. Disponible à : file:///C:/Users/labe5550/Downloads/IL6_Inhibitors_Position_Statement.pdf (consulté le 12 janvier 2021).

NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [site Web]. 2020. Disponible à : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (consulté le 30 décembre 2020).

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;

REMAP-CAP Group. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report. *MedRxiv* 2021;

Rosas I, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. *medRxiv* 2020:2020.08.27.20183442.

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 : <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/> (consulté le 01 octobre 2019).

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;

Tleyjeh IM, Kashour Z, Damlaj M, Riaz M, Tlayjeh H, Altannir M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: A living systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* 2020;

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 2020 :. Disponible à : https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf (consulté le 30 décembre 2020).

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

PubMed	
Date du repérage : 19 janvier 2021	
Début de la veille : avril 2020	
Limites : anglais, français	
#1	COVID-19[Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[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 covid19[tiab] OR ncov 2019[tiab] OR new corona virus*[tiab] OR new coronavirus*[tiab] OR novel corona virus*[tiab] OR novel coronavirus*[tiab] OR sars corona virus 2[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]
#3	#1 OR #2
#4	Analgesics[majr] OR Anti-Bacterial Agents[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 anticlott*[tiab] OR anti-clott*[tiab] OR anticoagul*[tiab] OR anti-coagul*[tiab] OR antiinfecti*[tiab] OR anti-infecti*[tiab] OR antiinflammator*[tiab] OR anti-inflammator*[tiab] OR antimarial*[tiab] OR anti-malarial*[tiab] OR antimicrobial*[tiab] OR anti-microbial*[tiab] OR antiparasitic*[tiab] OR anti-parasitic*[tiab] OR antiplatelet[tiab] OR anti-retroviral*[tiab] OR antiretroviral[tiab] OR antithromb*[tiab] OR anti-thromb*[tiab] OR anti-viral*[tiab] OR antiviral*[tiab] OR arv[tiab] OR biopharma*[tiab] OR biotherap*[tiab] OR corticosteroid*[tiab] OR dosage*[tiab] OR dose*[tiab] OR dosing[tiab] OR drug[tiab] OR drugs[tiab] OR fibrinolytic*[tiab] OR gamma globulin*[tiab] OR ig[tiab] OR igg[tiab] OR immune globulin*[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR immunomodulator*[tiab] OR immunosuppress*[tiab] OR immunotherap*[tiab] OR inhibit*[tiab] OR ivig[tiab] OR ivigg[tiab] OR medication*[tiab] OR molécul*[tiab] OR nonsteroid*[tiab] OR non-steroid*[tiab] OR nsaid*[tiab] OR overdos*[tiab] OR pharmaceutic*[tiab] OR pharmacolog*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR plasma[tiab] OR plasmas[tiab] OR scig[tiab] OR scigg[tiab] OR sera[tiab] OR serum*[tiab] OR steroid*[tiab] OR therap*[tiab] OR thrombolytic*[tiab] OR treatment*[tiab] OR vte[tiab]
#6	ace[tiab] OR ace2[tiab] OR acetaminophen[tiab] OR actemra[tiab] OR actilyse[tiab] OR activase[tiab] OR alteplase[tiab] OR amantadin*[tiab] OR ampligen[tiab] OR anakinra[tiab] OR angiotensin*[tiab] OR apap[tiab] OR aprepitant[tiab] OR aralen[tiab] OR arbidol[tiab] OR arbs[tiab] OR asc-09[tiab] OR asc09[tiab] OR ascorb*[tiab] OR atlizumab[tiab] OR auxora[tiab] OR avastin*[tiab] OR avigan[tiab] OR azithromycin*[tiab] OR azvudin*[tiab] OR baloxavir[tiab] OR bamlanivimab[tiab] OR baricitinib[tiab] OR bevacizumab[tiab] OR brilacidin*[tiab] OR brodalumab[tiab] OR bromhexin*[tiab] OR camostat[tiab] OR camrelizumab[tiab] OR canakinumab[tiab] OR carrimycin*[tiab] OR casirivimab[tiab] OR chloroquin*[tiab] OR ciclesonide[tiab] OR cobicistat[tiab] OR colchicin*[tiab] OR corticoid*[tiab] OR corticosteroid*[tiab] OR cosentyx[tiab] OR daclastavir[tiab] OR darunavir[tiab] OR decaject[tiab] OR decameth[tiab] OR decaspray[tiab] OR dehydroascorb*[tiab] OR dexamethasone[tiab] OR dexasone[tiab] OR dexmedetomidine[tiab] OR dexpak[tiab] OR dextenza[tiab] OR doxycycline[tiab] OR eculizumab[tiab] OR emapalumab[tiab] OR emtricitabin*[tiab] OR enbrel[tiab] OR enoxaparin*[tiab] OR eqvalan[tiab] OR etanercept[tiab] OR famotidine[tiab] OR favilavir[tiab] OR favipiravir[tiab] OR febuxostat[tiab] OR fenretinide[tiab] OR fingolimod[tiab] OR flumadin*[tiab] OR fluvoxamine[tiab] OR foy-305[tiab] OR foy305[tiab] OR gamifant[tiab] OR gilenya[tiab] OR gimsilumab[tiab] OR gocovri[tiab] OR guselkumab[tiab] OR heparin*[tiab] OR hexadecadrol[tiab] OR hexadrol[tiab] OR humax[tiab] OR hydrochloride[tiab] OR hydrocortisone[tiab] OR hydroxychloroquine[tiab] OR ibavyr[tiab] OR ibuprofen[tiab] OR icatibant[tiab] OR ifenprodil[tiab] OR ifx-1[tiab] OR ilaris[tiab] OR ilumetri[tiab] OR ilumya[tiab] OR imdevimab[tiab] OR infliximab[tiab] OR interferon*[tiab] OR interleukin[tiab] OR itolizumab[tiab] OR itraconazole[tiab] OR ivermectin[tiab] OR ivomec[tiab] OR ixekizumab[tiab] OR jakafi[tiab] OR jakavi[tiab] OR kaletra[tiab] OR kevzara[tiab] OR kineret[tiab] OR lau-7b[tiab] OR leflunomide[tiab] OR leflunomid[tiab] OR lincocmycin[tiab] OR lipoic acid[tiab] OR liquaemin[tiab] OR lopinavir[tiab] OR ly-cov555[tiab] OR lysatec[tiab] OR marboxil[tiab] OR maxidex[tiab] OR mectizan[tiab] OR meplazumab[tiab] OR mesilate[tiab] OR mesylate[tiab] OR methylfluorprednisolone[tiab] OR methylprednisolone[tiab] OR MK933[tiab] OR MK-933[tiab] OR millicorten[tiab] OR nafamostat[tiab] OR nitazoxanide[tiab] OR nitric oxide[tiab] OR nitrogen monoxide[tiab] OR nitrogen oxide[tiab] OR norvir[tiab] OR novaferon[tiab] OR oradexon[tiab] OR oseltamivir[tiab] OR peginterferon[tiab] OR pifrenidone[tiab] OR plaquenil[tiab] OR plasminogen[tiab] OR prezista[tiab] OR profibrinolysin[tiab] OR quercetin*[tiab] OR regn-cov2[tiab] OR remdesivir[tiab] OR remicade[tiab] OR ribavirin*[tiab] OR rimantadin*[tiab] OR rintatolimod[tiab] OR risankizumab[tiab] OR ritonavir[tiab] OR rtpa[tiab] OR ruxolitinib[tiab] OR sarilumab[tiab] OR secukinumab[tiab] OR sildenafil[tiab] OR sofosbuvir[tiab] OR soliris[tiab] OR solvaldi[tiab] OR stelara[tiab] OR stromectol[tiab] OR sulodexide[tiab] OR symmetrel[tiab] OR taltz[tiab] OR tamiflu[tiab] OR targocid[tiab] OR teicoplanin*[tiab] OR telmisartan[tiab] OR tenofovir[tiab] OR thalidomide[tiab] OR thalomid[tiab] OR thymosin*[tiab] OR ticocin*[tiab] OR tildrakizumab[tiab] OR tisokinase[tiab] OR tocilizumab[tiab] OR tissue activator D-44[tiab] OR tpa[tiab] OR t-PA[tiab] OR t-PA-PAI-1[tiab] OR tremfya[tiab] OR triazavirin[tiab] OR tribavirin*[tiab] OR truvada[tiab] OR ttpa[tiab] OR tybost[tiab] OR umifenovir[tiab] OR ustekinumab[tiab] OR vitamin C[tiab] OR vitamin D[tiab] OR xofluza[tiab]
#7	Coronavirus Infections/Drug Therapy[mh]
#8	#7 OR (#3 AND (#4 OR #5 OR #6))
#9	(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 editorial*[ti] OR letter*[ti] OR in vitro[ti] OR survey*[ti]
#10	#8 NOT #9

MEDLINE (Ovid)	
Date du repérage : 19 janvier 2021	
Début de la veille : avril 2020	
Limites : anglais, français	
1	COVID-19/ OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2/ OR Coronavirus Infections/
2	((((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

3	1 OR 2
4	*Analgesics/ OR *Anti-Bacterial Agents/ OR *Anticoagulants/ OR *Anti-Infective Agents/ OR *Anti-Inflammatory Agents/ OR *Antimalarials/ OR *Antiparasitic Agents/ OR Drug Therapy.sh OR *Immunoglobulins/
5	(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 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 ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* 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
6	(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 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 kevezara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate 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 peginterferon OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin* 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 trovada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
7	Coronavirus Infections/dt
8	7 OR (3 AND (4 OR 5 OR 6))
9	(Animals/ NOT (Humans/ AND Animals/)) OR Case Reports/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter* OR in vitro OR survey*).ti
10	8 NOT 9

Embase (Ovid)	
Date du repérage : 19 janvier 2021	
Début de la veille : avril 2020	
Limites : anglais, français	
1	((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
2	(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 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 ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* 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
3	(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 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 kevezara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate 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 peginterferon OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin* 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 trovada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
4	1 AND (2 OR 3)

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

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database Date du repérage : 19 janvier 2021 Début de la veille : avril 2020 Limites : anglais, français	
1	((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
2	(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 antithromb* OR anti-thromb* OR antiviral* 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 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
3	(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 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 ibavir 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 keczara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate 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 peginterferon OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin* 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 vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
4	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	Rosas et coll. (2020)		Hermine et coll. (2020)		Stone et coll. (2020)		Salama et coll. (2020)		Salvarani et coll. (2020)		REMAP-CAP group (2021)		Veiga et coll. (2021)	
	ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA	
Plan d'étude	ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA	
Évaluateurs	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	F	Mo	F	F	Mo	Mo	F	Mo	F	F	F	F	F	F
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
4. 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
5. Justesse du contrôle du biais d'information	F	F	Mo	Mo	F	F	F	F	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
7. Justesse de la conservation et du suivi	Mo	Mo	F	F	F	Mo	F	F	F	F	F	F	F	F
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	F	F	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	F	F	Mo	Mo	F	Mo	F	F	Mo	Mo	F	F	Mo	Mo
10. Justesse de la conduite éthique	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	F	F	Mo	Mo	F	F	F	F	Mo	Mo	F	F	Mo	Mo
12. Puissance et taille de l'échantillon	F	Mo	Mo	Mo	F	F	F	F	Mo	Mo	F	F	Mo	Mo
13. Possibilité de généralisation des résultats	F	F	Mo	Mo	F	Mo	F	Mo	Mo	Mo	F	F	Mo	Fa
14. Faisabilité de la mise en oeuvre	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo
Qualité de l'étude	E	E	M	M	M	M	E	E	M	M	E	E	M	M
Évaluation de la qualité méthodologique	E		M		M		M		M		E		M	

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

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

TOCILIZUMAB ET SARILUMAB								
Auteurs, année, référence	Rosas et coll. Septembre 2020 [Rosas <i>et al.</i> , 2020]	Stone et coll. Octobre 2020 [Stone <i>et al.</i> , 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 <i>et al.</i> , 2020]	REMAP-CAP group Janvier 2021 (analyse intermédiaire) [REMAP-CAP Group, 2021]	Veiga et coll. Janvier 2021	
Journal, plateforme	MedRxiv et protocole ClinicalTrial	The New England Journal of Medicine	JAMA Internal Medicine	The New England Journal of Medicine	JAMA Internal Medicine	MedRxiv et protocole ClinicalTrial	BMJ	
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 – (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 recrutement/ révision dossiers médicaux	n.d	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	
Devis, design Nbre d'établissement # de l'étude (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)	
N	Total	N = 438	N = 243	N = 131	N = 377	N = 126	N = 803 (799 analyse finale)	N = 129
	Groupe intervention	Tocilizumab N = 294	Tocilizumab N = 161	Tocilizumab N = 64	Tocilizumab N = 249	Tocilizumab N = 60	Tocilizumab N = 353 (350 analyse finale) Sarilumab N = 48 (45 analyse finale)	Tocilizumab N = 65
	Groupe comparateur	Placébo N = 144	Placébo N = 82	Standards de soins N = 67	Placébo N = 128	Standards de soins N = 66	Standards de soins N = 402 (397 analyse finale)	Standards de soins N = 64
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Patients adultes hospitalisés pour une pneumonie à COVID- 19 sévère (confirmée selon les critères de l'OMS et par imagerie) SPO2 ≤93% ou PaO2/FiO2 <300 mm Hg	Patients adultes (19 à 85 ans) hospitalisés pour une infection à 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 au maintien d'une saturation en O2 > 92% Au moins un des paramètres de laboratoire suivants devait aussi être rencontré : - CRP > 50 mg/L - Ferritine > 500 ng/mL - D-dimer > 1000 ng/mL - Lactate déshydrogénase > 250 U/L	Patients adultes hospitalisés pour une pneumonie à COVID- 19 modérée à sévère (confirmée par RT-PCR et/ou imagerie) dont 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 débit (usage d'Optiflow avec support en O2 > 15 L/min), ni de ventilation non invasive ou de ventilation mécanique.	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/dL et/ou niveau de CRP deux fois supérieur au niveau lors de l'admission	Patients adultes hospitalisés du aux symptômes de la COVID-19, 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 rencontrés : - CRP > 5 mg/dL - Ferritine > 300 ng/mL - D-dimer > 1000 ng/mL - Lactate déshydrogénase > 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)

TOCILIZUMAB ET SARILUMAB								
Auteurs, année, référence		Rosas et coll. Septembre 2020 [Rosas <i>et al.</i> , 2020]	Stone et coll. Octobre 2020 [Stone <i>et al.</i> , 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 <i>et al.</i> , 2020]	REMAP-CAP group Janvier 2021 (analyse intermédiaire) [REMAP-CAP Group, 2021]	Veiga et coll. Janvier 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: 73,9 % Sari: 81,3 % Ctrl :70,4 %	TCZ: 68 % Sari: 69 %
	Comorbidités	Pas de différence significative entre les groupes, mais plus de stéroïdes utilisés dans le groupe placebo	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	Pas de différence significative entre les groupes	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 patients 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'antiviral) ou autre immunomodulateur Femmes enceintes ou qui allaitent	Support en oxygène > 10 L/min Traitement récent avec un agent biologique ou thérapie immunosuppressive Thérapie immunosuppressive avec risque élevé d'infection Diverticulite Infection incontrôlée (virale, bactérienne ou fongique) autre que COVID Femmes enceintes ou qui prévoient de l'être dans les 90 jours suivant l'admission	Hypersensibilité au TCZ ou à un des excipients Grossesse Infection bactérienne en cours Les résultats sanguins pour décompte de neutrophiles, hémoglobine, plaquettes et SGOT ou SGPT en dehors des normes doivent être discuté selon médication.	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	Admission aux SI Hypersensibilité connue au tocilizumab Condition ne permettant pas une éventuelle future admission aux SI Insuffisance cardiaque ou rénale Femme enceinte ou qui allaite Traitement antirejet ou immunomodulateur en cours Diverticulite ou perforation intestinale Suspicion de tuberculose latente Valeurs sanguines de GPT, GOT, neutrophiles et plaquettes hors des normes.	Mort probable dans les 24h et patient, proche-aidant ou clinicien non engagé dans un traitement actif complet Sortie d'hôpital attendue dans 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 d'une forme d'interféron, d'anakinra, de tocilizumab ou de sarilumab durant son hospitalisation ou suivait avant son admission à l'hôpital une thérapie à long terme avec un de ces médicaments Condition ou traitement connu entraînant une suppression immunitaire, incluant une neutropénie avant cette hospitalisation Le patient a été randomisé dans un essai clinique évaluant un immunomodulateur pour une infection à Covid-19 prouvée ou suspectée, et que le protocole de cet essai exige une administration continue du médicament à l'étude	Besoin de ventilation mécanique invasive depuis plus de 24h avant la randomisation Hypersensibilité au tocilizumab Patients sans perspective thérapeutique ou sous soins palliatifs Infection active non contrôlée (autre que COVID-19) Femmes enceintes ou qui allaitent Condition clinique représentant une contre-indication au tocilizumab selon le clinicien Voir le supplément pour les autres critères associés aux analyses de laboratoire

TOCILIZUMAB ET SARILUMAB							
Auteurs, année, référence	Rosas et coll. Septembre 2020 [Rosas et al., 2020]	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]	REMAP-CAP group Janvier 2021 (analyse intermédiaire) [REMAP-CAP Group, 2021]	Veiga et coll. Janvier 2021
						Hypersensibilité connue à un des médicaments à l'étude Grossesse suspectée ou avérée Niveau d'alanine aminotransférase ou un aspartate aminotransférase cinq fois supérieur à la normale Plaquettes <50x10 ⁹ / L	
Intervention	Tocilizumab + standards de soins 8mg/kg IV (jusqu'à 800 mg) Une seconde infusion 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	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 Une seconde infusion 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.	Tocilizumab + standards de soins 8mg/kg IV (jusqu'à 800 mg) Une seconde infusion 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)	Tocilizumab + standards de soins 8mg/kg IV (jusqu'à 800 mg) suivie d'une seconde infusion après 12h.	Tocilizumab + standards de soins 8mg/kg IV (jusqu'à 800 mg) 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	Tocilizumab + standards de soins 8mg/kg IV (jusqu'à 800 mg)
Comparateur	Placébo + standards de soins Soins standards pouvant inclure traitement antiviral, stéroïdes à faible dose, plasma convalescent, soins de support)	Placébo + standards de soins	Standards de soins Antibiotiques, antiviraux, corticostéroïdes, vasopresseurs, anticoagulants à la discrétion du clinicien	Placébo + standards de soins pouvant inclure un traitement antiviral, un usage limité de corticostéroïdes systémiques (≤1mg/kg de méthylprednisolone ou équivalent) et les soins de support.	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 primaire) Mortalité Durée avant sortie d'hôpital Durée en SI Effets indésirables	Intubation ou décès (paramètre primaire composite) Aggravation clinique (échelle de 1 à 7) Arrêt du support en oxygène Amélioration clinique Sortie d'hôpital Admission en SI Mortalité Effets indésirables	Survie sans besoin de ventilation (invasive ou non invasive ou oxygénation à haut débit) (paramètre primaire composite) 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	Besoin de ventilation mécanique ou décès au jour 28 (paramètre primaire composite) Durée avant sortie d'hôpital Durée avant une amélioration ≥2 points sur une échelle à 7 catégories Durée avant échec clinique (décès, ventilation mécanique, admission aux SI, retrait de l'étude) Effets indésirables	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 primaire composite) Admission aux SI Mortalité Sortie d'hôpital Effets indésirables	Jours en vie sans support respiratoire ou des organes cardiovasculaires au jour 21 (paramètre primaire) 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 mécanique ou décès au jour 15 (paramètre primaire composite sur échelle à 7 points) Mortalité toute cause à j28 Évaluation séquentielle des défaillances d'organes à j8 et j15 Statut clinique à j8 selon l'échelle ordinale à 6 points et à j29 avec échelle à 7 points Jours sans ventilation mécanique à l'intérieur de 29j Jours sans support en oxygène à l'intérieur de 29j Durée d'hospitalisation Effets indésirables-infections secondaires, survenue d'évènements thromboemboliques
Limites et biais	Soins standards variables entre les différents centres (p. ex. moins de stéroïdes dans le	Déséquilibre entre les groupes (âge) Standards de soins peu détaillés	Devis ouvert Pas de placebo	Paramètre d'intérêt principal = composite	Devis ouvert Pas de placebo	Étude ouverte Pas de placebo	Devis ouvert Arrêt suite recrutement de 75 patients-enjeu sécurité

TOCILIZUMAB ET SARILUMAB							
Auteurs, année, référence	Rosas et coll. Septembre 2020 [Rosas <i>et al.</i> , 2020]	Stone et coll. Octobre 2020 [Stone <i>et al.</i> , 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 <i>et al.</i> , 2020]	REMAP-CAP group Janvier 2021 (analyse intermédiaire) [REMAP-CAP Group, 2021]	Veiga et coll. Janvier 2021
	groupe TCZ que dans le groupe placebo) Niveau de sévérité de la maladie des participants très hétérogène	Paramètre d'intérêt principal = composite	Standards de soins potentiellement différents entre les différents centres car à la discrétion du clinicien Paramètre primaire composite 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) Puissance statistique	Standards de soins potentiellement différents entre les différents pays participants	Paramètre d'intérêt principal = composite Manque d'information sur les standards de soins Pas de puissance statistique. Difficulté de recrutement et arrêt pour futilité avant la fin	Plate-forme adaptative multifactorielle randomisée et intégrée 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 supériorité	Calcul de puissance basé sur probabilité très optimiste Pas de placebo Paramètre d'intérêt principal composite 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) Analyse j15 est un peu tôt, généralement j28/29 dans les autres études

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

		Siltuximab
Auteurs, année, référence		Gritti 2020 [Gritti <i>et al.</i> , 2020]
Journal, plateforme		Medrxiv
Pays		Italie
Période de recrutement/révision dossiers médicaux		23 février au 9 avril 2020
Devis, design Nbre d'établissement # de l'étude (NCT, CHCTR, EuDRA CT)		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'essai		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 pendant 9 jours, et hydroxychloroquine 200 mg BID

	<p>À partir du 27 mars ont été autorisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - méthyprednisolone 1 mg/kg IV DIE pendant 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	<p>Mortalité</p> <p>Ventilation invasive</p> <p>Effets indésirables</p>
Limites et biais	<p>Biais et limites associés au devis</p> <p>Réalisé dans un seul centre</p> <p>Nombreux déséquilibres entre les groupes (âge, comorbidités, médicaments, ventilation invasive et PaO₂/FIO₂)</p> <p>Absence des données de laboratoires et sur les effets indésirables dans la cohorte contrôle</p> <p>Analyses uniquement réalisées sur cohorte appariée du groupe contrôle (N=30 dans chaque groupe)</p>

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

Auteur Année (Pays)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention	Comparateur	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
Tocilizumab et Sarilumab													
Veiga 2021 (Brésil)	ECRA ouvert multicentrique	8 mai au 17 juillet 2020	N = 129	Patients adultes hospitalisés pour une COVID-19 sévère dont les symptômes sont présents depuis plus de 3 jours et avec support respiratoire ou cardiovasculaire	Tocilizumab (N=65)	Standards de soins (N=64)	<u>Besoins en ventilation mécanique ou décès au jour 15 - n/tot (%)</u>	18/65 (28)	13/64 (20)	0.32	RC : 1.54 (0.66 ; 3.66)	Φ	In patients with severe or critical covid-19, tocilizumab plus standard care was not superior to standard care alone in improving clinical outcomes at 15 days, and it might increase mortality.
							Paramètre primaire						
							<u>Mortalité au jour 15 - n/tot (%)</u>	11/65 (17)	2/64 (3)	n.d	RC : 6.42 (1.59 ; 43.2)	↓	
											Exploratoire non ajusté		
							<u>Mortalité au jour 28- n/tot (%)</u>	14/65 (21)	6/64 (9)	0.07	RC : 2.70 (0.97 ; 8.35)	Φ	
											Exploratoire non ajusté		
							<u>Score SOFA – moyenne (ET)</u>						
							- 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		
<u>Durée d'hospitalisation – jours moyens (ET)</u>	11.3 (8.0)	14.7 (8.2)	0.001	RT : 0.70 (0.55 ; 0.87)	↑								
				Exploratoire non ajusté									
<u>Jours sans ventilation à l'intérieur de 29 – moyenne (ET)</u>	19.4 (12.0)	20.5 (10.8)	0.53	RT : 1.12 (0.86 ; 1.99)	Φ								
				Exploratoire non ajusté									
<u>Durée médiane avant absence de support en oxygène à l'intérieur de 29 – jours médians (EIQ)</u>	6 (5 ; 12)	10 (8 ; 14)	0.12	RRI : 1.37 (0.92 ; 2.04)	Φ								
				Exploratoire non ajusté									
<u>Effets indésirables – n/tot (%)</u>													
- Total	29/65 (43)	21/64 (34)	0.26	n.d	Φ								
- Infections secondaires	10/65 (15)	10/64 (16)	0.98	RC : 0.99 (0.37 ; 2.67)	Φ								
				Exploratoire non ajusté									
REMAP-CAP group 2021 (International)	ECRA ouvert multicentrique	19 avril au 19 novembre 2020	N = 803	Patients adultes hospitalisés pour une COVID-19 sévère et admis aux SI avec	Tocilizumab (N=353) Sarilumab	Standards de soins (N=402)	<u>Survivants et décédés</u>	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)	↑	In critically ill patients with Covid-19 receiving organ support in intensive care, treatment with the IL-6 receptor antagonists, tocilizumab and

Auteur Année (Pays)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention	Comparateur	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs		
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)			
				support respiratoire ou des organes cardiovasculaires	(N=48)		Paramètre primaire					Probabilité bayésienne de supériorité > 99.9 %		sarilumab, improved outcome, including survival.	
							Sarilumab 11 (0 ; 16)			n.d		RCMa : 1.76 (ICr 95% 1.17 ; 2.91)	↑		
							<u>Survivants seulement :</u> Jours sans support respiratoire ou des organes cardiovasculaires au jour 21 – jours médian (EIQ)	Tocilizumab 14 (7 ; 17)	Standards de soins 13 (4 ; 17)	n.d		n.d	Φ		
							Paramètre primaire	Sarilumab 15 (6.5 ; 17)		n.d		n.d	Φ		
							Mortalité – n/tot (%)	Tocilizumab 98/350 (28.0)	Standards de soins 142/397 (35.8)	n.d		Survie RCMa : 1.64 (ICr 95% 1.14 ; 2.35)	↑		
								Sarilumab 10/45 (22.2)		n.d		Survie RCMa : 2.01 (ICr 95% 1.18 ; 4.71)	↑		
							Survie à 90 jours	Tocilizumab	Standards de soins	n.d		RRIMa : 1.59 (ICr 95% 1.24 ; 2.05)	↑		
								Sarilumab		n.d		RRIMa : 1.82 (ICr 95% 1.22 ; 3.38)	↑		
							Jours sans support respiratoire	Tocilizumab	Standards de soins	n.d		RCMa : 1.73 (ICr 95% 1.31 ; 2.27)	↑		
								Sarilumab		n.d		RCMa : 1.94 (ICr 95% 1.27 ; 3.32)	↑		
							Jours sans support cardiovasculaire	Tocilizumab	Standards de soins	n.d		RCMa : 1.68 (ICr 95% 1.25 ; 2.24)	↑		
								Sarilumab		n.d		RCMa : 1.85 (ICr 95% 1.20 ; 3.30)	↑		
												Probabilité bayésienne de supériorité > 99.9 %			

Auteur Année (Pays)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention	Comparateur	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs	
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)		
												de supériorité = 99.5 %		
							Durée avant sortie des SI	Tocilizumab	Standards de soins	n.d	RRIMa : 1.42 (ICr 95% 1.18 ; 1.70)	↑	Probabilité bayésienne de supériorité > 99.9 %	
								Sarilumab		n.d	RRIMa : 1.64 (ICr 95% 1.21 ; 2.45)	↑	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)	↑	Probabilité bayésienne de supériorité > 99.9 %	
								Sarilumab		n.d	RRIMa : 1.60 (ICr 95% 1.17 ; 2.40)	↑	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)	↑	Probabilité bayésienne de supériorité > 99.9 %	
								Sarilumab		n.d	RCMa : 1.86 (ICr 95% 1.22 ; 2.91)	↑	Probabilité bayésienne de supériorité = 99.6 %	
							Détérioration vers VMI, ECMO ou décès parmi les patients non ventilés 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)	↑	Probabilité bayésienne de supériorité = 99.8 %	
								Sarilumab 13/37 (35.1)		n.d	RCMa : 1.74 (ICr 95% 1.01 ; 3.14)	Φ	Probabilité bayésienne de supériorité = 97.7 %	
							Effets indésirables graves	Tocilizumab 9/353 (2.5)	Standards de soins 11/402 (2.7)	n.d	RCMa : 1.10 (ICr 95% 0.48 ; 2.58)	Φ	Probabilité bayésienne de supériorité = 59.3 %	
							Patients avec ≥1 EI grave – n/tot (%)	Sarilumab 0/48 (0.0)		n.d	RCMa : 2.10 (ICr 95% 0.51 ; 10.77)	Φ	Probabilité bayésienne de supériorité = 84.0 %	
Salvarani 2020 (Italie)	ECRA multicentrique à devis ouvert	31 mars au 11 juin 2020	N = 126	Patients adultes hospitalisés pour une pneumonie à COVID-19 (confirmée par RT-PCR) dont l'état de santé ne requiert pas	Tocilizumab (N=60)	Placébo (N=66)	Admission aux SI avec ventilation mécanique invasive, décès ou aggravation clinique avec PaO ₂ /FiO ₂ < 150 mm Hg dans les 14 jours suivants la répartition aléatoire - n/tot (%)	17/60 (28.3)	17/63 (27.0)	0.87	RT : 1.05 (0.59; 1.86)	Φ	In this randomized clinical trial of hospitalized adult patients with COVID-19 pneumonia and PaO ₂ /FIO ₂ ratio between 200 and 300mmHg who received tocilizumab, no benefit on disease progression was observed compared with standard care.	
							Paramètre primaire							

Auteur Année (Pays)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention	Comparateur	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs		
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)			
				l'usage de ventilation										Further blinded, placebo-controlled randomized clinical trials are needed to confirm the results and to evaluate possible applications of tocilizumab in different stages of the disease.	
							Admission aux SI – n/tot (%)								
							- jour 14	6/60 (10.0)	5/63 (7.9)	n.d	RT : 1.26 (0.41; 3.91)	Φ			
							- jour 30	6/60 (10.0)	5/63 (7.9)	n.d	RT : 1.26 (0.41; 3.91)	Φ			
							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)	Φ			
							Sortie d'hôpital – n/tot (%)								
							- jour 14	34/60 (56.7)	36/63 (57.1)	n.d	RT : 0.99 (0.73; 1.35)	Φ			
							- jour 30	54/60 (90.0)	58/63 (92.1)	n.d	RT : 0.98 (0.87; 1.09)	Φ			
							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	↑			
Salama 2020 (International)	ECRA multicentrique à double insu	n.d	N = 377	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	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)	↑		This trial demonstrated the efficacy and safety of tocilizumab over placebo in reducing the likelihood of progression to requiring mechanical ventilation or death in nonventilated patients hospitalized with Covid-19 pneumonia	
							Paramètre primaire								
							Durée médiane avant sortie d'hôpital au jour 28 – jours (IC 95%)	6.0 (6.0 ; 7.0)	7.5 (7.0 ; 9.0)	n.d	RRI : 1.16 (0.91; 1.48)	Φ			
							Durée médiane avant amélioration clinique ≥2 points ²⁷ 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)	Φ			
							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)	↑			
							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 (%)								
							- EI graves	38/250 (15.2)	25/127 (19.7)	n.d	n.d	Φ			
							- Infections graves	13/250 (5.2)	9/127 (7.1)	n.d	n.d	Φ			

²⁷ Échelle : 1 = sortie d'hôpital ou prêt à sortir; 2 = hospitalisé à l'étage sans support en oxygène; 3 = hospitalisé à l'étage avec support en oxygène; 4 = 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.

Auteur Année (Pays)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention	Comparateur	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (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.	Tocilizumab (N=64)	Standards de soins (N=67)	Décès, ventilation invasive ou non invasive, oxygénation à haut débit au jour 14 – n/tot (%)	15/63 (24)	24/67 (36)	n.d	Diff. : -12 (-28; 4)	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 lower than 5 at day 4 but might have reduced the risk of NIV,MV, or death by day 14. No difference on day 28 mortality was found. Further studies are necessary for confirming these preliminary results.
							Paramètre primaire			0.0495	Probabilité bayésienne de supériorité=95%	Φ	
							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	
							Paramètre primaire				Probabilité bayésienne de supériorité=89%	Φ	
							Décès ou ventilation mécanique au jour 14 – n/tot (%)	11/63 (17)	18/67 (27)	n.d	Diff. : -9 (-24; 5)	Φ	
							Paramètre primaire				Probabilité bayésienne de supériorité=92.5%	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)	↑	
							Mortalité au jour 28 – n/tot (%)	7/63 (11)	8/67 (12)	n.d	RR1a : 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	55/63 (89)	50/67 (75)	n.d	RR1a : 1.41 (0.98; 2.01)	Φ								
Sortie d'hôpital – n/tot (%)													
- 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	RR1a : 1.52 (1.02; 2.27)	↑								
Effets indésirables – n/tot (%)													
- EI graves	27	57	n.d	n.d	↑								
- Infection bactérienne grave	2/63 (3.2)	11/67 (16.4)	n.d	n.d	↑								
Stone 2020 (États-unis)	ECRA à double insu multicentrique	20 avril au 15 juin 2020	N = 243	Patients adultes (19 à 85 ans) hospitalisés pour une infection à COVID-19	Tocilizumab (N=161)	Placébo (N=81)	Ventilation mécanique ou décès à 28 jours (paramètre principal) – n/tot (%)	17/161 (10.6)	10/81 (12.5)	0.64	RR1 : 0.83 (0.38; 1.81)	Φ	Tocilizumab was not effective for preventing intubation or death in moderately ill hospitalized patients with Covid-19.
Paramètre primaire						RR1a : 0.66 (0.28; 1.52)	Φ						

Auteur Année (Pays)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention	Comparateur	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
				confirmée (stade modéré)			Aggravation clinique ²⁸ 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 (0.45; 1.72)	Φ	Some benefit or harm cannot be ruled out, however, because the confidence intervals for efficacy comparisons were wide.
						Ventilation mécanique au jour 28 – n/tot (%)	11/161 (6.8)	8/81 (10)	n.d	RRI : 0.65 (0.26; 1.62)	Φ		
						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) RRIa : 0.95 (0.67; 1.33)	Φ		
						- jours (médiane (EIQ))	5.0 (3.8 ; 7.6)	4.9 (3.8 ; 7.8)	n.d		Φ		
						Amélioration clinique ²⁹ à 28 jours - n/tot (%)	147/161 (91.3)	72/81 (88.9)	n.d	RRI : 1.06 (0.80; 1.41)	Φ		
						- jours (médiane (EIQ))	6 (5.0 ; 6.0)	5 (4.0 ; 7.0)	n.d		Φ		
						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	Φ		
						Durée médiane de ventilation mécanique – jours (EIQ)	15.0 (12.6 ; NR)	27.9 (16.3 ; NR)	n.d	n.d	Φ		
						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	↑		
						- Neutropénie de grade ≥ 3	22/161 (13.7)	1/82 (1.2)	p = 0.002	n.d	↓		

²⁸ 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.

²⁹ 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.

Auteur Année (Pays)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention	Comparateur	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
Rosas 2020 (International)	ECRA multicentrique à double insu	n.d	N = 438	Patients adultes hospitalisés pour une pneumonie à COVID-19 sévère	Tocilizumab (N=294)	Placébo (N=144)	Statut Clinique ³⁰ au jour 28 – médiane (IC 95%)	1.0 (1.0 ; 1.0)	2.0 (1.0 ; 4.0)	0.36	RC : 1.19 (0.81; 1.76)	Φ	In this randomized placebo- controlled trial in hospitalized COVID-19 pneumonia patients, tocilizumab did not improve clinical status or mortality. Potential benefits in time to hospital discharge and duration of ICU stay are being investigated in ongoing clinical trials.
							Paramètre primaire						
							Mortalité à 28 jours - n/tot (%)	58/294 (19.7)	28/144 (19.4)	0.94	Diff. : 0.3 (-7.6; 8.2)	Φ	
							Durée d'hospitalisation – médiane (IC 95%)	20.0 (17.0 ; 27.0)	28.0 (20.0; NE ³¹)	0.04	RRI :1.35 (1.02; 1.79)	↑	
							Admission aux soins intensifs - n/tot (%)	30/127 (23.6)	26/64 (40.6)	0.01	Diff. pondérée: -17.2 (-31.3; -3.0)	↑	
							Durée aux soins intensifs – médiane (IC 95%)	9.8 (7.0 ; 15.7)	15.5 (8.7; 25.5)	0.05	Diff. : -5.8 (-15.0; 2.9)	↑	
							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)	0.03	RC : 0.61 (0.40; 0.94)	↑	
							Jours sans ventilation au jour 28 – médiane (IC 95%)	22.0 (18.0 ; 28.0)	16.5 (11.0; 26.0)	0.32	Diff. des médianes : 5.5 (-2.8; 13.0)	Φ	
							Besoin de ventilation (non ventilés au début de l'étude) - n/tot (%)	51/183 (27.9)	33/90 (36.7)	0.14	Diff. : -8.9% (-20.7; 3.0)	Φ	
Effets indésirables - Infections - n/tot (%)	113/295 (38.3)	58/143 (40.6)	n.d	n.d	Φ								
Siltuximab													
Gritti 2020 (Italie)	Étude de cohorte	23 février au 9 avril 2020	N = 218	Patients adultes hospitalisés avec une pneumonie à COVID-19 nécessitant un support ventilatoire	Siltuximab (N = 30)	Standards de soins (N = 188)	Mortalité à 30 jours - n/tot (%)	10/30 (33,3)	16/30 (53,3)	0,0399	RRI :0,462 (0,221 ; 0,965)	↑	Patients with rapidly progressing COVID-19 respiratory failure requiring ventilatory support may benefit from treatment with siltuximab to reduce mortality and cytokine-driven hyperinflammation associated with severe disease. These findings require validation in a randomised controlled clinical trial.
							Besoin de ventilation mécanique	n.d	n.d	0,0717	RRI : 0,615 (0,362 ; 1,044)	Φ	
							Effets indésirables - n/tot (%)						
- évènement cérébrovasculaire	1/30 (3,3)	n.d	s.o	s.o	s.o								
- infections	13/30 (43,3)	n.d	s.o	s.o	s.o								

³⁰ 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.

³¹ 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 méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
TOCILIZUMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-ÉVOLUTION CLINIQUE						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de quatre ECRA, avec un total de 877 sujets, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins, ne permet pas d'améliorer l'évolution clinique des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit à l'amorce du traitement [Hermine <i>et al.</i> , 2020; Salama <i>et al.</i> , 2020; Salvarani <i>et al.</i> , 2020; Stone <i>et al.</i> , 2020].						
Tocilizumab (=TCZ)	COVID-19 Hospitalisé e sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit	Quantité d'études : 4 N = 877 Devis : 2 ECRA à double insu 2 ECRA ouverts Biais/limites : faible à modéré Précision : Puissance = pas de puissance dans deux études (n=257) ; 80 % dans deux étude (n=620)	Modérée (Paramètres composés)	Modérée 1 étude en faveur du TCZ (n=377) et 3 études ne rapportent aucune différence SS entre TCZ et standards de soins (n=500)	Faible à aucun	Élevée (Population, contexte clinique) Modéré
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur publication de deux ECRA complétés et des résultats intermédiaires d'un autre ECRA, avec un total de 1 322 sujets, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins, permet d'améliorer l'évolution clinique des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous support respiratoire ou cardiovasculaire à l'amorce du traitement [REMAP-CAP Group, 2021; Veiga, 2021; Rosas <i>et al.</i> , 2020].						
Tocilizumab (=TCZ)	COVID-19 Hospitalisé e sous support respiratoire ou cardiovasculaire	Quantité d'études : 3 N = 1 322 Devis : 1 ECRA à double insu 2 ECRA ouvert Biais/limites : faible à modéré Précision : Puissance = 90 % dans une étude (n= 438) ; puissance inconnue dans une étude (n= 755) ; pas de puissance dans une étude (n=129)	Élevé (paramètre d'intérêt) 2 prépublications dont une analyse intermédiaire	Modérée 1 étude en faveur du TCZ (n=755) et 2 études ne rapportent aucune différence SS entre TCZ et standards de soins (n=567)	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 d'un ECRA, avec un total de 377 sujets, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins, ne permet pas de réduire la durée d'hospitalisation des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit à l'amorce du traitement [Salama <i>et al.</i> , 2020].						
Tocilizumab (=TCZ)	COVID-19 Hospitalisé e sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit	Quantité d'études : 1 N = 377 Devis : 1 ECRA à double insu Biais/limites : faible à modéré Précision : Puissance = pas de puissance statistique	Modérée (Paramètre secondaire)	n/a 1 seule étude	Aucun à faible	Modérée (Population, contexte clinique) Faible
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de deux ECRA complétés et des résultats intermédiaires d'un autre ECRA, avec un total de 1 322 sujets, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins, permet de réduire la durée d'hospitalisation des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous support respiratoire ou cardiovasculaire à l'amorce du traitement [REMAP-CAP Group, 2021; Veiga, 2021; Rosas <i>et al.</i> , 2020].						
Tocilizumab (=TCZ)	COVID-19 Hospitalisé e sous support respiratoire ou cardiovasculaire	Quantité d'études : 3 N = 1 322 Devis : 1 ECRA à double insu 2 ECRA ouvert Biais/limites : faible à modéré Précision : Puissance = pas de puissance statistique	Modérée (Paramètre secondaire) 2 prépublications dont une analyse intermédiaire)	Élevée 3 études en faveur du TCZ (n=1 322)	Modéré	Élevée (Population, contexte clinique) Modéré
Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique

Médicaments étudiés							
Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique	
TOCILIZUMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-TAUX DE SORTIE D'HÔPITAL							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de trois ECRA, avec un total de 500 sujets, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins, ne permet pas d'augmenter le taux de sortie d'hôpital des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit à l'amorce du traitement [Hermine <i>et al.</i> , 2020; Salvarani <i>et al.</i> , 2020; Stone <i>et al.</i> , 2020].							
Tocilizumab (=TCZ)	COVID-19 Hospitalisé e sans besoin d'oxygénotherapie ou sous oxygénothérapie à faible débit	Quantité d'études : 3 N = 500 Devis : 1 ECRA à double insu 2 ECRA ouverts Biais/limites : faible à modéré Précision : Puissance = pas de puissance statistique	Modérée (Paramètre secondaire)	Modérée à Élevée 2 études ne rapportent aucune différence entre TCZ et standards de soins (n=369) et 1 étude ne rapporte aucune différence SS à 14 jours, mais rapporte des résultats en faveur du tcz à 28 jours (n=131)	Aucun à faible	Élevée (Population, contexte clinique)	Modéré
L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet du tocilizumab sur le taux de sortie d'hôpital des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous support respiratoire ou cardiovasculaire à l'amorce du traitement							
Tocilizumab (=TCZ)	COVID-19 Hospitalisé e sous support respiratoire ou cardiovasculaire	Quantité d'études : 0 N = 0 Devis : Aucune étude Biais/limites : n/a Précision : n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	Insuffisant
TOCILIZUMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-ADMISSION AUX SOINS INTENSIFS							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de deux ECRA, avec un total de 257 sujets, 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 sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit à l'amorce du traitement [Hermine <i>et al.</i> , 2020; Salvarani <i>et al.</i> , 2020].							
Tocilizumab (=TCZ)	COVID-19 Hospitalisé e sans besoin	Quantité d'études : 2 N = 257 Devis : 2 ECRA ouverts	Modérée (Paramètre secondaire)	Modérée 1 étude en faveur du TCZ (n=131) et 1 études ne rapportent aucune	Faible	Modéré (Population, contexte clinique)	Faible

	d'oxygénéot hérapie ou sous oxygénothé rapie à faible débit	Biais/limites : faible à modéré		différence SS entre TCZ et standards de soins (n=126)			
		Précision : Puissance = pas de puissance statistique					
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication des résultats d'un ECRA, avec un total de 438 sujets, 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 ou cardiovasculaire à l'amorce du traitement [Rosas <i>et al.</i> , 2020].							
Tocilizumab (=TCZ)	COVID-19 Hospitalisé e sous support respiratoire ou cardiovascu laire	Quantité d'études : 1 N = 438	Modér ée (Para mètre secon daire) Pré- publi cation	n/a 1 seule étude	Modéré	Modéré (Population, contexte clinique)	Modéré
		Devis : 1 ECRA à double insu					
		Biais/limites : faible à modéré					
		Précision : Puissance = pas de puissance statistique					

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
TOCILIZUMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-DURÉE DE SÉJOUR AUX SOINS INTENSIFS						
L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet du tocilizumab sur la durée de séjour aux soins intensifs des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit à l'amorce du traitement.						
Tocilizumab (=TCZ)	COVID-19 Hospitalisé e sans besoin d'oxygénéot hérapie ou sous oxygénothé rapie à faible débit	Quantité d'études : 0 N = 0	n/a	n/a	n/a	Insuffisant
		Devis : Aucune étude				
		Biais/limites : n/a				
		Précision : n/a				
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la pré-publication d'un ECRA complété et des résultats intermédiaires d'un autre ECRA, avec un total de 1 193 sujets, 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 [REMAP-CAP Group, 2021; Rosas <i>et al.</i> , 2020].						

Tocilizumab (=TCZ)	COVID-19 Hospitalisé et sous support respiratoire ou cardiovasculaire	Quantité d'études : 2	Modérée (Paramètre secondaire) 2 prépublications dont une analyse intermédiaire	Élevée 2 études en faveur du TCZ (n=1193)	Modéré	Élevée (Population, contexte clinique)	Modéré
		N = 1 193					
		Devis : 1 ECRA à double insu 1 ECRA ouvert					
		Biais/limites : faible à modéré					
Précision : Puissance = pas de puissance statistique							

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique	
TOCILIZUMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-BESOINS EN VENTILATION MÉCANIQUE INVASIVE							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA, avec un total de 234 sujets, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins, ne permet pas de diminuer les nouveaux besoins en ventilation mécanique invasive des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit à l'amorce du traitement [Stone <i>et al.</i> , 2020].							
Tocilizumab (=TCZ)	COVID-19 Hospitalisé et sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit	Quantité d'études : 1	Modérée (Paramètre secondaire)	n/a 1 seule étude	Aucun	Modéré (Population, contexte clinique)	Faible
		N = 234					
		Devis : 1 ECRA à double insu					
		Biais/limites : faible à modéré					
Précision : Puissance = pas de puissance statistique							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA, avec un total de 438 sujets, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins, ne permet pas de diminuer les nouveaux besoins en ventilation mécanique invasive des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous support respiratoire à l'amorce du traitement [Rosas <i>et al.</i> , 2020].							
Tocilizumab (=TCZ)	COVID-19 Hospitalisé et sous support respiratoire ou	Quantité d'études : 1	Modérée (Paramètre secondaire)	n/a 1 seule étude	Aucun	Modéré (Population, contexte clinique)	Faible
		N = 438					
		Devis : 1 ECRA à double insu					
Biais/limites : faible à modéré							

	cardiovasculaire	Précision : Puissance = pas de puissance statistique					
--	------------------	---	--	--	--	--	--

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
TOCILIZUMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-MORTALITÉ/SURVIE						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de quatre ECRA, avec un total de 877 sujets, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins, ne permet pas d'augmenter le taux de survie des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit à l'amorce du traitement [Hermine <i>et al.</i> , 2020; Salama <i>et al.</i> , 2020; Salvarani <i>et al.</i> , 2020; Stone <i>et al.</i> , 2020].						
Tocilizumab (=TCZ)	COVID-19 Hospitalisé e sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit	Quantité d'études : 4 N = 877 Devis : 2 ECRA à double insu 2 ECRA ouverts Biais/limites : faible à modéré Précision : Puissance = pas de puissance statistique	Modérée (Paramètre secondaire)	Élevée 4 études ne rapportent aucune différence SS entre TCZ et standards de soins (n=877)	Aucun	Élevée (Population, contexte clinique) Élevée
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de deux ECRA complétés et des résultats intermédiaires d'un autre ECRA, avec un total de 1 322 sujets, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins, pourrait augmenter le taux de survie des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous support respiratoire ou cardiovasculaire à l'amorce du traitement [REMAP-CAP Group, 2021; Veiga, 2021; Rosas <i>et al.</i> , 2020].						
Tocilizumab (=TCZ)	COVID-19 Hospitalisé e sous support respiratoire ou cardiovasculaire	Quantité d'études : 3 N = 1 322 Devis : 1 ECRA à double insu 2 ECRA ouvert Biais/limites : faible à modéré 90 % dans une étude (n= 438) ; puissance inconnue dans une étude (n= 755) ; pas de puissance statistique dans une étude (n=129)	Modérée (Paramètre secondaire) 2 prépublications dont une analyse intermédiaire	Modérée 1 étude en faveur du TCZ (n=755) et 2 études ne rapportent aucune différence SS entre TCZ et standards de soins (n=567)	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-INNOUITÉ							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication des résultats de 5 ECRA et la prépublication de deux 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 [REMAP-CAP Group, 2021; Veiga, 2021; Hermine <i>et al.</i> , 2020; Rosas <i>et al.</i> , 2020; Salama <i>et al.</i> , 2020; Salvarani <i>et al.</i> , 2020; Stone <i>et al.</i> , 2020].							
Tocilizumab (=TCZ)	COVID-19 Hospitalisé e	Quantité d'études : 7 N = 2 213 Devis : 3 ECRA à double insu 4 ECRA ouverts Biais/limites : faible à modéré Précision : Pas de puissance statistique	Modérée (Paramètre secondaire)	Modérée 3 études en faveur du TCZ (n=500) et 4 études ne rapportent aucune différence SS entre TCZ et standards de soins (n=1 584)	Faible <u>Infections secondaires</u> : 1,7 à 38,3 % contre 6,3 à 40,6 %	Élevée (Population, contexte clinique)	Modéré

SARILUMAB

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique	
SARILUMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-ÉVOLUTION CLINIQUE							
L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet du sarilumab sur l'évolution clinique des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit à l'amorce du traitement.							
Sarilumab	COVID-19 Hospitalisé e sans besoin d'oxygénot hérapie ou sous oxygénothé rapie à faible débit	Quantité d'études : Communiqué du fabricant sur les résultats d'un ECRA N = 420 Devis : ECRA double-insu phase III Biais/limites : n/a Précision : n/a	n/a	n/a	N.D.	n/a	Insuffisant
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à devis ouvert, avec 450 sujets (N=48 pour le groupe sarilumab), et un communiqué du fabricant sur les tendances observées dans leur ECRA de phase III complété, mais dont les résultats non pas été publiés, suggère que le sarilumab, comparativement aux standards de soins, 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. [REMAP-CAP Group, 2021].							
Sarilumab	COVID-19 Hospitalisé e sous support respiratoire ou cardiovasculaire	Quantité d'études : 1 et 1 communiqué du fabricant sur les résultats d'un ECRA N = 450 et 420 Devis : 1 ECRA ouvert 1 ECRA double-insu phase III Biais/limites : faible à modéré Précision : Puissance inconnue	Modéré	n/a 1 seule étude faute de données publiées pour l'autre ECRA	Élevé	Modéré (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 CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-DURÉE D'HOSPITALISATION						

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet du sarilumab sur la durée d'hospitalisation des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit à l'amorce du traitement.							
Sarilumab	COVID-19 Hospitalisé e sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit	Quantité d'études : Communiqué du fabricant sur les résultats d'un ECRA N = 420	n/a	n/a	N.D.	n/a	Insuffisant
		Devis : ECRA double-insu phase III					
		Biais/limites : n/a					
		Précision : n/a					
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à devis ouvert, avec 450 sujets, (N=48 pour le groupe sarilumab), et un communiqué du fabricant sur les tendances observées dans leur ECRA de phase III complété, mais dont les résultats non pas été publiés, suggère que le sarilumab, comparativement aux standards de soins, 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.[REMAP-CAP Group, 2021].							
Sarilumab	COVID-19 Hospitalisé e sous support respiratoire ou cardiovasculaire	Quantité d'études : 1 et 1 communiqué du fabricant sur les résultats d'un ECRA N = 450 et 420	Faible (Paramètre secondaire)	n/a 1 seule étude faite de données publiées pour l'autre ECRA	Modéré	Modéré (Population, contexte clinique, nombre de participants du groupe sarilumab)	Faible
		Devis : 1 ECRA ouvert 1 ECRA double-insu phase III					
		Biais/limites : faible à modéré					
		Précision : Pas de puissance statistique					

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
SARILUMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-DURÉE DE SÉJOUR AUX SOINS INTENSIFS						
L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet du sarilumab sur la durée de séjour aux soins intensifs des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit à l'amorce du traitement.						
Sarilumab	COVID-19 Hospitalisé e sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit	Quantité d'études : 0 N = 0 Devis : Aucune étude Biais/limites : n/a Précision : n/a	n/a	n/a	n/a	Insuffisant
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à devis ouvert, avec 450 sujets, suggère que le sarilumab, comparativement aux standards de soins, permet de diminuer la durée de séjour aux soins intensifs des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous support respiratoire à l'amorce du traitement [REMAP-CAP Group, 2021].						
Sarilumab	COVID-19 Hospitalisé e sous support respiratoire ou cardiovasculaire	Quantité d'études : 1 N = 450 Devis : 1 ECRA ouvert Biais/limites : faible à modéré Précision : Pas de puissance statistique	Faible (Paramètre secondaire)	n/a 1 seule étude	Modéré Modéré	Modéré (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 CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-SURVIE/MORTALITÉ						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un communiqué du fabricant sur les tendances observées dans leur ECRA de phase III complété, mais dont les résultats non pas été publiés dans un journal révisé par les pairs, suggère l'absence d'effet ne permet pas d'apprécier l'effet du sarilumab sur la survie des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit à l'amorce du traitement.						
Sarilumab	COVID-19 Hospitalisé e sans besoin	Quantité d'études : Communiqué du fabricant sur les résultats d'un ECRA N = 420	n/a	n/a	n/a	Insuffisant

	d'oxygénot hérapie ou sous oxygénothé rapie à faible débit	Devis : ECRA double-insu phase III					
		Biais/limites : n/a					
		Précision : n/a					
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à devis ouvert, avec 450 sujets (N=48 pour le groupe sarilumab) et un communiqué du fabricant sur les tendances observées dans leur ECRA de phase III complété, mais dont les résultats non pas été publiés dans un journal révisé par les pairs, suggère que le sarilumab, comparativement aux standards de soins ou un placebo, augmente le taux de survie des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous support respiratoire ou cardiovasculaire à l'amorce du traitement.[REMAP-CAP Group, 2021].							
Sarilumab	COVID-19 Hospitalisé e sous support respiratoire ou cardiovascu laire	Quantité d'études : 1 et 1 communiqué du fabricant sur les résultats d'un ECRA N = 450 et 420	Faible (Para mètre secon daire)	n/a 1 seule étude faute de données publiées pour l'autre ECRA	Modéré	Modéré (Population, contexte clinique, nombre de participants du groupe sarilumab)	Faible
		Devis : 1 ECRA ouvert 1 ECRA double- insu phase III					
		Biais/limites : faible à modéré					
		Précision : Pas de puissance statistique					

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
SARILUMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-INNOUITÉ						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur 1 ECRA à devis ouvert, suggère que l'usage du sarilumab semble sécuritaire chez des adultes atteints de la COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés [REMAP-CAP Group, 2021].						
Sarilumab	COVID-19 Hospitalisé e	Quantité d'études : 1 et 1 communiqué du fabricant sur les résultats d'un ECRA N = 450 et 420	Faible (Para mètre secon daire)	n/a 1 seule étude faute de données publiées pour l'autre ECRA	Aucun	Modéré (Population, contexte clinique, nombre de participants du groupe sarilumab)
		Devis : 1 ECRA ouvert				

		1 ECRA double-insu phase III					
		Biais/limites : faible à modéré					
		Précision : Pas de puissance statistique					

SILTUXIMAB

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
SILTUXIMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-BESOINS EN VENTILATION MÉCANIQUE						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé une étude observationnelles comparant deux cohortes, ne permet pas de déterminer si l'usage du siltuximab, comparativement aux soins standards, amène des bénéfices sur les besoins en ventilation mécanique des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation [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 Précision : Puissance = non disponible	Faible	Non applicable (1 seule étude)	Faible	Faible (Population, contexte clinique, Italie) Insuffisant

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
SILTUXIMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-SURVIE/MORTALITÉ						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé une étude observationnelles comparant deux cohortes, suggère que l'usage du siltuximab, comparativement aux soins standards, pourrait amener des bénéfices sur la mortalité des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation [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 Précision : Puissance = non disponible	Faible	Non applicable (1 seule étude)	Faible	Faible (Population, contexte clinique, Italie) Insuffisant

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
SILTUXIMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-INNOCUITÉ						
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 [Gritti <i>et al.</i> , 2020].						

Siltuximab	COVID-19 Hospitalisé e	Quantité d'études : 1	Faible	n/a 1 seule étude	n/a pas de résultats pour le groupe contrôle	Faible (Population, contexte clinique, Italie)	Insuffisant
		N = 218					
		Devis : 1 étude de cohorte non comparative					
		Biais/limites : élevés					
		Précision : Puissance = non disponible					

ANNEXE C Recommandations cliniques

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

JURIDICTIONS	BIOTHÉRAPIES CONTRE L'IL-6/R
Australie – 4 novembre 2020 [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2020]	Do not use tocilizumab for the treatment of COVID-19 outside of randomised trials with appropriate ethical approval.
Belgique – 1er décembre 2020 [Van Ierssel <i>et al.</i> , 2020]	Tocilizumab and other interleukins (6 or 1) blockers: Clinical experience and small observational studies suggest a favorable effect in the most critical patients suffering from persistent and overwhelming inflammation resembling cytokine release syndrome (CRS). Recent evidence provides however conflicting results. At this moment, this class of drugs should only be used in clinical trials .
Canada – 11 octobre 2020 [Gouvernement du Canada, 2020]	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 : <ul style="list-style-type: none"> de continuer de limiter aux essais cliniques l'utilisation du tocilizumab et du sarilumab dans le traitement de la COVID-19. 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.
États-Unis-IDSA – 25 septembre 2020 [IDSA, 2020]	Among patients who have been admitted to the hospital with COVID-19, the IDSA guideline panel suggests against the routine use of tocilizumab . (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)
États-Unis-NIH – 27 août 2020 [NIH, 2020]	The Panel recommends against the use of anti-IL-6 receptor monoclonal antibodies (e.g., sarilumab, tocilizumab) or anti-IL-6 monoclonal antibody (siltuximab) for the treatment of COVID-19, except in a clinical trial (BI).
France-HAS – 23 novembre 2020 [HAS, 2020]	A ce jour, la preuve d'efficacité de ces biothérapies dans le traitement de la COVID-19 n'est pas établie dans des études de phase III contrôlées, randomisées. Aucune recommandation ne préconise leur utilisation en dehors d'un encadrement dans un essai clinique.
Royaume-Uni-NHS – 08 janvier 2021 [NHS, 2021]	Clinicians should consider prescribing intravenous tocilizumab following the criteria defined below for patients in intensive care. Intravenous sarilumab could be considered as an alternative (if available). Eligibility criteria Patients must meet all of the eligibility criteria and none of the exclusion criteria. Patients are eligible to be considered for tocilizumab or sarilumab if: <ul style="list-style-type: none"> Admitted to ICU with severe pneumonia requiring respiratory support, such as high-flow nasal oxygen, continuous positive airway pressure (CPAP) or non-invasive ventilation, or invasive mechanical ventilation; and

	<ul style="list-style-type: none">• COVID-19 infection is confirmed by microbiological testing or where a multidisciplinary team has a high level of confidence that the clinical and radiological features suggest that COVID-19 is the most likely diagnosis <p>Exclusion criteria (drawn from REMAP-CAP and/or intervention SmPC)</p> <p>Tocilizumab or sarilumab should not be administered in the following circumstances:</p> <ul style="list-style-type: none">• Known hypersensitivity to tocilizumab or sarilumab [REMAP-CAP and SmPC contraindication]• Co-existing infection that might be worsened by tocilizumab or sarilumab [SmPC contraindication]• More than 24 hours has elapsed since ICU admission or more than 24 hours after starting respiratory support (whichever is the greater) [REMAP-CAP]• A baseline alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) more than 5 times the upper limit of normal (caution is recommended if hepatic enzymes are more than 1.5 times the upper limit of normal) [REMAP-CAP and SmPC special warning and precautions for use]• A baseline platelet count of less than $50 \times 10^9/L$ [REMAP-CAP and SmPC special warning and precautions for use]• A baseline absolute neutrophil count of less than $2 \times 10^9/L$ [SmPC special warning and precautions for use]• A pre-existing condition or treatment resulting in ongoing immunosuppression [SmPC special warning and precautions for use]
--	--

ANNEXE D

Liste des experts ayant collaboré avec l'INESSS lors des consultations

- Dr Marc Afilalo MD, MCFP(EM), CSPQ, urgentologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal
- Dr Hamed Al-Bachari MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-LeMoyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
- Dre Christine Arsenault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal
- Dre Julie Autmizguine MD, MHS, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine, Montréal
- Dr Patrick Bellemare MD, FRCPC, interniste-intensiviste, chef de l'unité des soins intensifs, Hôpital du Sacré-Cœur, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal³²
- M. Luc Bergeron, B.pharm., M.Sc., FCSHP, pharmacien, CHUQ-CHUL, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale
- Dr Guy Boivin MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUQ-CHUL, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale
- Dr Alexandre Boudreault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUQ-Hôtel-Dieu, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale³²
- Dr Marc Brosseau MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal³²
- Mme Rosa Boudjemai, B. pharm., M.Sc., BCCCP, pharmacienne, Hôpital Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal³²
- Dr Hugo Chapdelaine MD, FRCPC, immunologue, directeur de la clinique d'immunodéficience primaire de l'adulte, Institut de recherches cliniques de Montréal²⁹
- Dre Gaëlle Chédeville MD, FRCPC, rhumatologue pédiatrique, Hôpital de Montréal pour enfant, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal³²
- Dr David Claveau MD, FRCPC, urgentologue-intensiviste, Centre hospitalier affilié universitaire régional de Trois-Rivières, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec
- Dre Andréanne Côté MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
- Mme Alexandra Covrig, PharmD, M.Sc., pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches
- M. Gabriel Dallaire, PharmD, M.Sc., pharmacien, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal
- Dr Jeannot Dumaresq MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches³²

³² Participation à la rencontre du mois de janvier 2021 sur les biothérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur

Dr Charles-Langis Francoeur MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, CHUQ-Hôpital de l'Enfant-Jésus, CIUSSS de la Capitale-Nationale^{33,34}

Mme Mélanie Gilbert, B. pharm., M.Sc., pharmacienne, CHUS, CIUSSS de l'Estrie

Dre Sophie Gosselin MD, FRCPC, CSPQ, FACMT, FAACT, urgentologue, toxicologue, Hôpital Charles-LeMoine, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre

Dr Simon Grandjean-Lapierre MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Centre universitaire de l'Université de Montréal CIUSSS du centre-sud-de-l'île-de-Montréal

Dr Elie Haddad MD, PhD., FRCPC, immunologue, CHU-Sainte-Justine, Montréal³³

Dre Claude-Émilie Jacob MD, FRCPC, CHUS, CIUSSS de l'Estrie

Dr Philippe Jutras MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Rimouski, CISSS Bas-St-Laurent^{33,34}

Dre Fatima Kakkar MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine, Montréal

Dr Ling Yuan Kong MD, FRCPC, DTM&H, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Mme Lyne Labreque, PhD, biochimiste, Centre universitaire de l'Université de Montréal, CIUSSS du centre-sud-de-l'île-de-Montréal (uniquement pour les analyses de laboratoire).

Mme Stéphanie Lam, PharmD clinical Pharmacist, M.Sc., pharmacienne, Hôpital général Juif de Montréal

Dre Nathalie Langlais MD, FRCPC, rhumatologue, Centre hospitalier de Lanaudière, CISSS de Lanaudière, présidente de l'association des médecins rhumatologues du Québec³³

Dr Jean-Michel Leduc MD, MMED, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

Dre Florence Legrozoizo MD, FRCPC, CHUQ-CHUL, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dr Vilayvong Lougnarath MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUQ / hôpital Enfant-Jésus, CIUSSS de la Capitale-Nationale^{33,34}

Dre Me-Linh Luong MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal^{33,34}

Dr Anton Mak MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-LeMoine, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre

M. Christopher Marquis, B. pharm., M.Sc., pharmacien, CHU-Sainte-Justine, Montréal^{33,34}

Dr François Ménard MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Chicoutimi, CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean.

Dre Julie Morisset MD, FRCPC, pneumologue, Centre universitaire de l'Université de Montréal, CIUSSS du centre-sud-de-l'île-de-Montréal

³³ Participation à la rencontre du mois de janvier 2021 sur les biothérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur

³⁴ Participation à la rencontre du mois d'octobre 2020 sur le remdésivir et les corticostéroïdes

Dr Jesse Papenburg MD, M.Sc., FRCPC, Hôpital de Montréal pour enfant, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Dre Louise Passerini MD, DESS bioéthique, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Hôpital Charles-Le Moyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre³⁵

Dre Claudia Rocherfort MD, FRCPC, DTM&H, microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional de Trois-Rivières, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

Dre Nadia Roumeliotis MD, PhD., MDCM, intensiviste-pédiatre, CHU-Sainte-Justine, Montréal

Dr Alexis Turgeon MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, CHUQ-Hôpital de l'Enfant-Jésus, CIUSSS de la Capitale-Nationale³⁶

Dr Louis Valiquette MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUS, CIUSSS de l'Estrie

Dre Isabelle Viel-Thériault MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHUQ-CHUL, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dr Han Ting Wang MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal.

Dr Karl Weiss MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, président de l'association des microbiologistes-infectiologues du Québec

³⁵ Participation de la rencontre d'octobre 2020 sur le remdésivir et les corticostéroïdes

³⁶ Participation des rencontres du mois d'octobre 2020 sur le remdésivir et les corticostéroïdes, décembre 2020 sur les anticorps neutralisants le SARS-CoV-2 et janvier 2021 sur les biothérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur,

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

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

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

