

Le tocilizumab dans le traitement de la COVID-19 chez le patient hospitalisé

Auteurs

Jessica Riad, Lydia Wadie, Carolyn Spry, Theresa Aves, Mina Tadrous

Messages clés

Le tocilizumab est administré aux patients hospitalisés atteints de la COVID-19.

Le tocilizumab serait efficace pour réduire la durée de l'hospitalisation et la progression vers le critère d'évaluation combiné de la ventilation mécanique ou du décès. Les autres critères d'évaluation mentionnés demeurent peu concluants. Ces résultats reposent sur 12 essais cliniques randomisés.

L'innocuité du tocilizumab demeure floue. Peu d'essais mentionnent l'effet du traitement par le tocilizumab sur le décès et la fréquence des événements indésirables graves.

L'administration du tocilizumab à une population de patients dont les caractéristiques correspondent à celles des patients des essais RECOVERY et REMAP-CAP (deux des essais les plus vastes et les mieux menés) produirait les meilleurs résultats. L'utilisation du tocilizumab dans ces essais peut être appliquée pour élaborer des normes de pratique qui cadrent avec les recommandations cliniques actuelles.

Il manque de données probantes sur les patients présentant un système immunitaire affaibli, des affections comorbides et des infections bactériennes concomitantes.

Les essais manquent de similitudes quant aux populations étudiées, aux caractéristiques thérapeutiques (p. ex., gravité de la COVID 19, médicaments administrés en plus du traitement à l'étude et moment où le médicament est administré au cours de l'évolution clinique) et aux soins usuels administrés dans les différents centres.

Citer comme suit :

Riad J, Wadie L, Spry C, et al. *Le tocilizumab dans le traitement de la COVID-19 chez le patient hospitalisé*. ACMTS; 2023.

Parties prenantes :

Un clinicien expert en la matière a commenté ce rapport.

Table des matières

Messages clés	02
Sigles	04
Introduction et contexte	05
Contexte et justification	05
Objectifs	06
Questions stratégiques	06
Questions de recherche.....	06
Méthodologie	07
Méthodologie de la recherche documentaire	07
Critères d’admissibilité.....	08
Population et sous-groupes de patients	08
Intervention et comparateurs	09
Définition des critères d’évaluation	09
Types d’études.....	09
Processus de sélection des essais	09
Évaluation de la qualité	10
Extraction des données.....	10
Analyse et synthèse des données.....	11
Résultats de l’évaluation clinique	11
Sélection des essais originaux.....	11
Caractéristiques des essais et des patients.....	13
Évaluation de la qualité	27
Résumé des résultats.....	30
Discussion	58
Conclusions et incidences pour les décisions ou les politiques	66
Références	68
Appendix 1: Literature Search Strategy	73
Clinical Literature Search	73
Appendix 2: Supplemental Tables	78

Sigles

COVID-19	maladie à coronavirus 2019
ECR	essai clinique randomisé
EIG	évènement indésirable grave
FiO2	fraction inspirée en oxygène
ICr	intervalle de crédibilité
IC	intervalle de confiance
Jak	Janus kinase
N. D.	non déclaré
OEC	oxygénation extracorporelle
PaO2	pression partielle d'oxygène
PCR	réaction de polymérisation en chaine
RC	rapport de cotes
RRI	rapport des risques instantanés
SDRA	syndrome de détresse respiratoire aigüe
SU	soins usuels
TCZ	tocilizumab
USI	unité de soins intensifs
VM	ventilation mécanique
VME	ventilation mécanique effractive
VNE	ventilation non effractive
WHO-CPS	World Health Organization Clinical Progression Scale (échelle de progression clinique de l'Organisation mondiale de la Santé)

Introduction et contexte

Contexte et justification

Plusieurs traitements pharmacologiques sont autorisés au Canada dans la prise en charge de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2), dont la combinaison nirmatrelvir et ritonavir (Paxlovid), le remdésivir (Veklury) et le tocilizumab (Actemra). Le tocilizumab (TCZ) est administré par perfusion intraveineuse aux adultes hospitalisés qui reçoivent des corticostéroïdes et de l'oxygène d'appoint, une ventilation mécanique (VM) ou une oxygénation extracorporelle (OEC). Ce médicament est indiqué dans le traitement de bon nombre de maladies rhumatismales, dont la polyarthrite rhumatoïde et le syndrome de libération de cytokines, et une indication élargie pour la COVID-19 a été autorisée en octobre 2022. Le TCZ est un anticorps monoclonal humanisé contre le récepteur de l'interleukine-6 (IL-6). L'IL-6 est l'un des marqueurs inflammatoires libérés lorsque le système immunitaire déclenche un choc cytokinique, notamment lorsque le patient est atteint d'une forme grave de la COVID-19 qui nécessite une hospitalisation. L'activation des récepteurs de l'IL-6 entraîne une réponse inflammatoire, dont le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

À l'heure actuelle, le gouvernement fédéral, par l'entremise de l'Agence de la santé publique du Canada, supervise l'achat et l'attribution de ce médicament, de même que des deux autres traitements contre la COVID-19. Cette agence cherche à savoir si un mode de distribution provincial et territorial est avantageux sur la base de nouvelles données probantes postcommercialisation rendues publiques depuis la publication du premier rapport de l'ACMTS¹, en mars 2021, sur l'utilisation du tocilizumab dans le traitement de la COVID-19. Une telle réattribution vise à ce que la distribution de ces traitements et leur accès soient équitables au sein du système de soins de santé canadien.

Justification

L'ASPC s'approvisionne en médicaments pour la COVID-19 et les distribue aux systèmes de santé au pays. La collecte de preuves postcommercialisation sur l'efficacité et l'innocuité aide à définir l'accès équitable à venir.

Objectifs

La présente revue systématique rapide vise à déterminer le degré de certitude des données probantes sur l'efficacité et l'innocuité du TCZ chez les patients hospitalisés et les populations de patients les plus susceptibles de tirer avantage du traitement par le TCZ.

Questions stratégiques

La présente revue systématique rapide tentera de répondre aux questions stratégiques suivantes :

- 1 Depuis la publication du rapport de l'ACMTS, quelles sont les nouvelles données probantes sur l'efficacité théorique et clinique, et sur l'innocuité du TCZ?
- 2 Quels sont les patients les plus susceptibles de tirer avantage de ce traitement?

Questions de recherche

La présente revue systématique rapide tentera de répondre aux questions stratégiques mentionnées ci-dessus en examinant les questions de recherche suivantes :

- 1 Quelle est l'efficacité du TCZ chez les patients atteints de la COVID-19?
- 2 Quelle est l'innocuité du TCZ chez les patients atteints de la COVID-19?
- 3 Quelles sont les caractéristiques de patients (p. ex., affections comorbides) associées à une amélioration des résultats dans le traitement de la COVID-19 par le TCZ?
- 4 Quelles sont les caractéristiques de patients (p. ex., affections comorbides) associées au risque d'évolution défavorable dans le traitement de la COVID-19 par le TCZ?

Méthodologie

Une revue systématique rapide a été réalisée plutôt qu'une métaanalyse, car peu de documentation répond aux critères d'admissibilité recherchés (12 essais), et il y a beaucoup trop d'hétérogénéité entre les essais concernant la population étudiée pour effectuer une analyse fiable.

Méthodologie de la recherche documentaire

Un spécialiste de l'information a mis au point et exécuté une recherche documentaire d'essais cliniques à l'aide d'une stratégie de recherche évaluée par les pairs en suivant [la liste de contrôle de l'examen de stratégies de recherche par les pairs \(PRESS\)](#) de l'ACMTS. La stratégie de recherche est détaillée à l'annexe 1.

Les publications pertinentes ont été repérées en effectuant une recherche dans les bases de données bibliographiques suivantes : MEDLINE et Embase, à l'aide de la plateforme Ovid. Ces recherches ont été lancées simultanément sous forme d'une recherche multifichiers. L'élimination des doublons a été réalisée à l'aide de l'outil de déduplication de données d'Ovid pour les recherches multifichiers, suivie d'une déduplication manuelle dans EndNote. La stratégie de recherche comprend à la fois le vocabulaire contrôlé, comme les termes MeSH (vedettes-matières médicales) de la National Library of Medicine, et des mots-clés. Les concepts de recherche ont été élaborés en fonction des critères PICOS (**p**opulation, **i**ntervention, **c**omparateur, résultats [**o**utcomes] et devis [**s**tudy design]) et des questions de recherche. Les principaux concepts de recherche sont les termes tocilizumab et COVID-19. Une recherche a également été effectuée dans le registre des essais cliniques des National Institutes of Health des États-Unis (ClinicalTrials.gov).

Des [filtres de recherche élaborés par l'ACMTS](#) ont été appliqués pour limiter la recherche aux essais cliniques randomisés ou aux essais cliniques comparatifs. La recherche n'est limitée par aucune date

Méthodologie

Une revue systématique rapide a compris l'examen des essais comparatifs randomisés et des essais cliniques comparatifs. Le choix des études a été fait selon les critères PICOS.

de publication, mais elle est limitée par la langue anglaise ou française. Les résumés de conférences ont été exclus des résultats de la recherche.

La première recherche a été effectuée le 1^{er} mai 2023. Des alertes régulières ont permis de mettre à jour les recherches documentaires dans les bases de données jusqu'au 19 juin.

Critères d'admissibilité

Les essais répondant aux critères PICOS ont été retenus. L'inclusion ou l'exclusion des essais ne repose aucunement sur les critères d'évaluation qu'ils présentent. Une description des critères d'inclusion figure au [tableau 1](#).

Tableau 1

Critères d'inclusion

Critère	Population
Population	Adultes hospitalisés atteints de la COVID-19
Intervention	Tocilizumab en combinaison avec les soins usuels
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> • remdésivir • sarilumab • dexaméthasone • soins usuels • placebo
Critères d'évaluation	Efficacité et innocuité
Type d'études	Essais cliniques randomisés de phase II ou III (ou phase ultérieure) terminés

Population et sous-groupes de patients

Les adultes hospitalisés atteints de la COVID-19 constituent la population d'intérêt. Des sous groupes sont également dignes d'intérêt, comme les patients présentant un système immunitaire affaibli, des affections comorbides et des infections bactériennes concomitantes (quelle que soit la source, dont la pneumonie bactérienne surajoutée).

Intervention et comparateurs

L'intervention d'intérêt est l'administration du TCZ en combinaison avec les soins usuels (SU) en milieu hospitalier. Les SU se définissent comme étant l'administration de stéroïdes, d'antibiotiques, de diurétiques, d'oseltamivir et de bronchodilatateurs (agoniste bêta-2 ou corticostéroïdes à courte durée d'action), mais la liste ne se limite pas à ces options. Les comparateurs sont le remdésivir, le sarilumab, la dexaméthasone, les SU seuls et le placebo.

Définition des critères d'évaluation

Les critères d'évaluation d'intérêt sont l'efficacité et l'innocuité. Les critères d'évaluation de l'efficacité sont l'admission à l'USI, la mise en place ou l'arrêt de la VM, la ventilation mécanique effractive (VME ou OEC ou OEC veineuse) ou l'oxygénothérapie à haut débit (OHD)/ventilation en pression positive non effractive (c.-à-d. ventilation en pression positive à deux niveaux [BiPAP]), la mise en place ou l'arrêt de l'intubation ou la réintubation, le besoin de vasopresseurs et la durée de l'hospitalisation, le séjour à l'USI ou la ventilation. Les critères d'évaluation de l'innocuité sont le décès, les événements indésirables graves (EIG) (définitions propres à chaque essai), l'apparition du SDRA, le déclenchement d'un choc cytokinique et la pneumonie bactérienne surajoutée.

Types d'études

Essais cliniques randomisés (ECR) de phase II, de phase III ou de phase ultérieure qui répondent aux critères de population, d'intervention, de comparateur et d'évaluation définis précédemment.

Processus de sélection des essais

Deux examinateurs (MT et JR) appliquent chacun de leur côté les critères d'admissibilité à chaque titre et résumé repéré dans la recherche documentaire pour sélectionner les essais qui répondent aux critères d'inclusion. Le texte intégral des références repérées comme pouvant être admissibles est obtenu. Par la suite, les critères d'admissibilité sont appliqués au texte intégral des essais par les

mêmes examinateurs, chacun de leur côté, et une décision définitive est prise à propos de leur admissibilité. Les désaccords sont résolus par consensus après discussion. Aucune mise à l'insu n'est appliquée aux examinateurs concernant le nom des auteurs des essais ou le centre de publication.

Évaluation de la qualité

Le risque de biais est évalué à l'aide de l'outil d'évaluation des risques de biais de Cochrane (version 1.0) pour les domaines suivants : génération de la séquence de randomisation, dissimulation de l'affectation des patients aux groupes, mise à l'insu des participants, du personnel et des évaluateurs des critères d'évaluation, intégralité des données relatives aux résultats et biais de déclaration sélective². Les classes de critères d'évaluation (efficacité et innocuité) sont évaluées séparément pour ce qui est de la mise à l'insu et de l'intégralité des données relatives aux résultats. Pour tous les essais retenus, chaque domaine est classé comme présentant un risque de biais élevé, faible ou incertain. La documentation d'appui (p. ex., protocole publié ou documents supplémentaires) sert à trouver des éléments d'information s'ils ne sont pas décrits explicitement dans le texte intégral de l'essai. Les évaluations des risques de biais sont réalisées par un premier examinateur et vérifiées par un second. Les désaccords sont résolus par consensus (MT, TA).

Extraction des données

L'extraction des données est réalisée une fois que l'examen du texte intégral a été effectué par les deux examinateurs à l'aide du formulaire d'extraction des données Covidence 2.0. Chacune de leur côté, deux examinatrices (JR, LW) ont extrait les données à l'aide d'un formulaire d'extraction de données préalablement testé. Tout désaccord est résolu par consensus. Les principales données extraites liées aux questions de recherche sont l'objectif, les caractéristiques de l'essai, les caractéristiques des patients (âge, sexe, race, affections comorbides, immunovulnérabilité, infections bactériennes concomitantes, nombre de jours depuis l'admission à l'hôpital ou l'apparition des symptômes au moment de la répartition aléatoire, ventilation, USI et autres renseignements hospitaliers) et tout critère d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité pertinent.

Analyse et synthèse des données

Pour chacun des essais retenus faisant état d'au moins un critère d'évaluation d'intérêt, on présente un résumé descriptif du processus de sélection de l'essai, des critères d'admissibilité, et des caractéristiques de l'essai et des patients. À l'aide des données extraites des ECR, le critère d'évaluation d'intérêt est comparé aux autres essais qui mentionnent le même critère d'évaluation et analysé pour savoir si le TCZ a un effet statistiquement significatif sur ce critère par rapport à son comparateur. Les critères d'évaluation de l'efficacité analysés sont l'état clinique, la mise en congé de l'hôpital, la durée de l'hospitalisation, l'admission à l'USI ainsi que la durée du séjour et la mise en congé, la mise en place de la VME ou le décès, l'incidence de la VME, l'arrêt de la ventilation ou de l'oxygène d'appoint et la durée de la ventilation ou de l'oxygène d'appoint. Les critères d'évaluation de l'innocuité analysés sont la mortalité et le décès et la fréquence des EIG.

Résultats de l'évaluation clinique

Sélection des essais originaux

Les résultats de la recherche documentaire ont donné 522 essais (consulter le diagramme de flux de PRISMA à la [figure 1](#)). Après le premier processus de sélection, 27 essais sont retenus en vue d'une extraction des données, et leur admissibilité est évaluée. À la suite de l'examen du texte intégral, 12 essais sont jugés admissibles, puis font l'objet d'une extraction des données. Au total, 15 études sont exclues, car leurs critères d'évaluation ne sont pas pertinents (1 étude), leurs interventions ne sont pas pertinentes (3 études), ce ne sont pas des ECR (5 études), le pays dans lequel ils sont menés n'est pas pertinent (5 études) ou le comparateur n'est pas pertinent (1 étude).

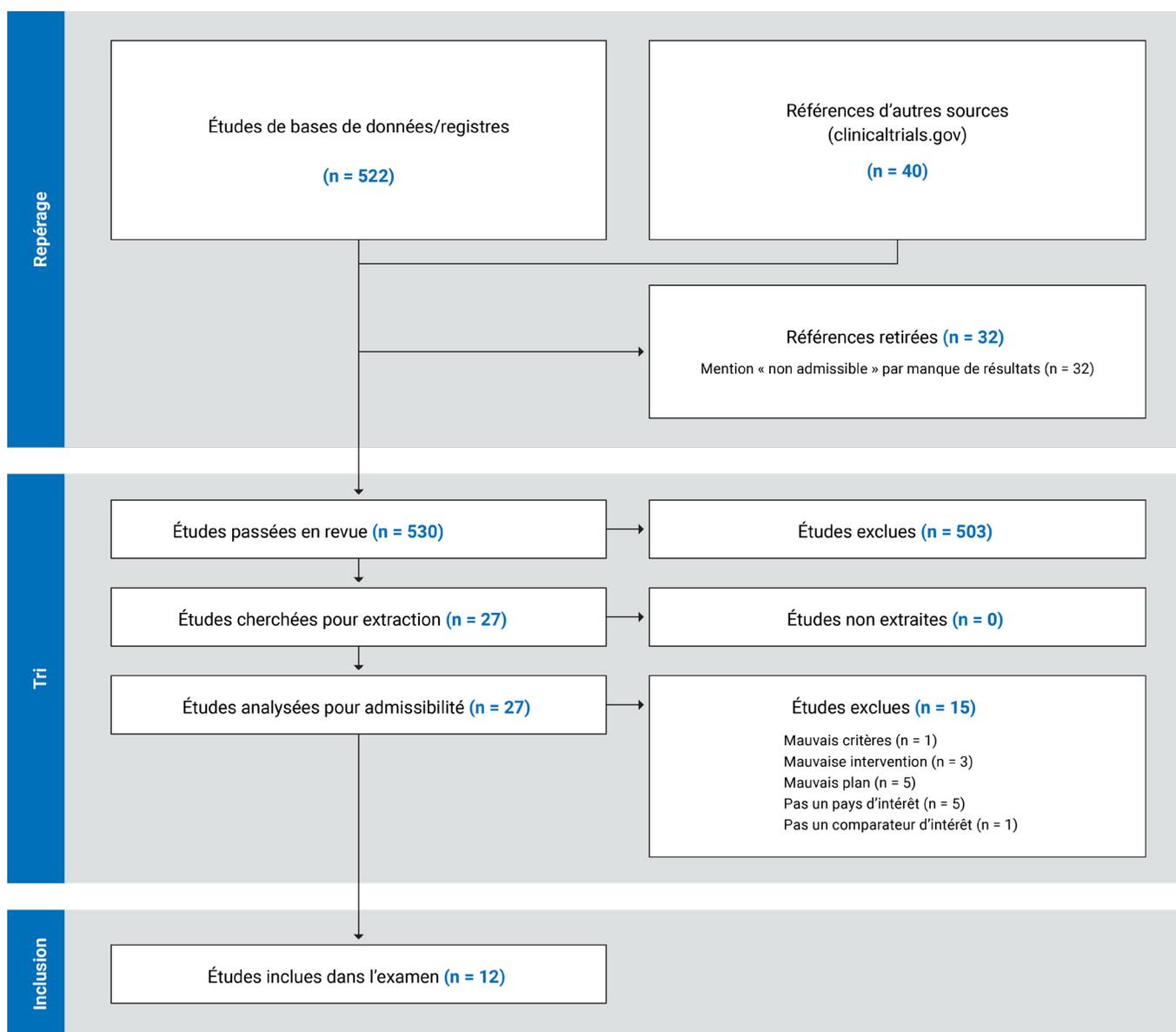
Études retenues

Pour l'analyse finale, de 12 études retenues, 7 étaient incluses dans le rapport initial de l'ACMTS de mars 2021.

La recherche effectuée dans le registre ClinicalTrials.gov a produit 40 essais cliniques. De ces 40 essais, 8 donnent des résultats. Les huit essais sont examinés par une examinatrice (JR). De ces huit essais : un n'est pas à répartition aléatoire, six sont des doublons (quatre font partie de l'analyse finale) et un n'utilise pas le TCZ comme traitement.

Figure 1

Schéma PRISMA des études sélectionnées



Caractéristiques des essais et des patients

Au total, 12 essais ont fait l'objet d'une extraction des données, dont 7³⁻⁹ avaient également été retenus lors du premier rapport de l'ACMTS¹. Les caractéristiques des essais, que sont le devis, le lieu, la taille de l'échantillon et l'intervention, figurent au [tableau 2](#). Les caractéristiques des patients, de même que les critères d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité, figurent au [tableau 3](#).

Tableau 2

Caractéristiques des ECR retenus (12 essais)

Essai	Devis	Période de recrutement	Lieu, n ^{bre} de centres	Taille totale de l'échantillon, randomisation	Intervention – Dose et fréquence	Intervention – Comparateur	Intervention – Durée de suivi du traitement
RECOVERY ³	Phase II et III, MC, MO, plateforme, entrepris par des chercheurs	D'avril 2020 à janvier 2021	Royaume-Uni 131	4116 1:1	TCZ de 400 mg à 800 mg, IV <ul style="list-style-type: none"> • 800 mg si poids > 90 kg • 600 mg si poids > 65 kg et ≤ 90 kg • 400 mg si poids > 40 kg et ≤ 65 kg • 8 mg/kg si poids ≤ 40 kg et SU Une fois; dose supplémentaire de 12 h à 24 h plus tard si aucune amélioration de l'état (% de patients ayant reçu une deuxième dose N. D.).	SU : dont stéroïdes	Perfusion IV en 60 minutes, 24 h après la répartition aléatoire; suivi de 28 jours

Essai	Devis	Période de recrutement	Lieu, n ^{bre} de centres	Taille totale de l'échantillon, randomisation	Intervention – Dose et fréquence	Intervention – Comparateur	Intervention – Durée de suivi du traitement
Broman et al. 2022 (COVIDSTORM) ⁴	Un seul centre, MO, prospectif	D'août 2020 à juin 2021	Finlande 1	86 2:1	TCZ par voie IV • 400 mg si < 60 kg • 600 mg si de 60 kg à 90 kg • 800 mg si > 90 kg et SU Une fois	SU : glucocorticoïdes et héparine de faible poids moléculaire par voie SC	Perfusion IV en 60 minutes 1 h après la répartition aléatoire; suivi de 28 jours
Declercq et al. 2021 (COV-AID) ⁵	Phase III, MC, MO, prospectif (devis factoriel 2x2)	D'avril 2020 à décembre 2020	Belgique 16	342 Groupe du TCZ : 114 Groupe du siltuximab : 113 1:1:1	TCZ 8 mg/kg (max. 800 mg), IV et SU Une fois	SU : corticostéroïdes, dexaméthasone et hydroxychloroquine	Administré le 1 ^{er} jour; suivi de 28 jours
Gordon et al. 2021 (REMAP-CAP) ⁶	Phase IV, MC, MO, plateforme adaptative multifactorielle, sans insu	Depuis mars 2020	13 pays. Toutefois, 6 sont axés sur l'immunomodulation thérapeutique : Royaume-Uni, Pays Bas, Australie, Nouvelle-Zélande, Irlande, Arabie saoudite. 113	865 Groupe du TCZ : 353 Groupe du sarilumab : 48 1:1	TCZ 8 mg/kg (max. 800 mg), IV et SU Une fois; répéter de 12 h à 24 h plus tard, à la discrétion du clinicien (29 % ont reçu une deuxième dose).	1. SU : glucocorticoïdes et remdésivir; 2. sarilumab	Perfusion IV en 60 minutes dans les 24 h suivant le début du soutien organique à l'USI; suivi de 21 jours

Essai	Devis	Période de recrutement	Lieu, n ^{bre} de centres	Taille totale de l'échantillon, randomisation	Intervention – Dose et fréquence	Intervention – Comparateur	Intervention – Durée de suivi du traitement
Hermine et al. 2022 (CORIMUNO-19: TOCI-2) ⁷	MC, MO	De mars 2020 à avril 2020	France 12	92 1:1	TCZ 8 mg/kg, IV et SU Une fois; dose de 400 mg le 3 ^e jour recommandée et laissée à la discrétion du médecin si le besoin d'oxygène n'a pas diminué de plus de 50 %.	SU : corticostéroïdes, antibiotiques, antiviraux, vasopresseurs et anticoagulants	Administré le 1 ^{er} jour; suivi de 90 jours
Hermine et al. 2021 (CORIMUNO-19: TOCI-1) ⁸	MC, MO, bayésien	De mars 2020 à avril 2020	France 9	130 1:1	TCZ 8 mg/kg, IV et SU Une fois; dose de 400 mg le 3 ^e jour recommandée et laissée à la discrétion du médecin si le besoin d'oxygène n'a pas diminué de plus de 50 %.	SU : corticostéroïdes, antibiotiques, antiviraux, vasopresseurs et anticoagulants	Administré le 1 ^{er} jour; suivi de 28 jours
Rosas et al. 2021 (COVACTA) ⁹	Phase III, MC, DI, CP	D'avril 2020 à mai 2020	États-Unis, Royaume-Uni, Canada, Italie, Danemark, Pays-Bas, Espagne, France, Allemagne 62	438 2:1	TCZ 8 mg/kg (max. 800 mg), IV et SU Une fois; deuxième dose de 8 h à 24 h plus tard si aucune amélioration ou si détérioration (25 % ont reçu une deuxième dose).	Placébo et SU selon la pratique locale : glucocorticoïdes, antiviraux, plasma convalescent et traitement symptomatique	Administré le 1 ^{er} jour; suivi de 28 jours
Rosas et al. 2022 (COVACTA) ¹⁰							Administré le 1 ^{er} jour; suivi de 60 jours (28 jours pour le délai avant l'amélioration clinique et la durée de l'oxygène d'appoint)

Essai	Devis	Période de recrutement	Lieu, n ^{bre} de centres	Taille totale de l'échantillon, randomisation	Intervention – Dose et fréquence	Intervention – Comparateur	Intervention – Durée de suivi du traitement
Rutgers et al. 2022 ¹¹	Phase II, MO prospectif,	De février 2020 à janvier 2021	Pays-Bas 11	354 1:1	TCZ 8 mg/kg (max. 800 mg), IV et SU Une fois; deux fois si l'hypoxie n'est pas corrigée.	SU : tous permis, y compris la dexaméthasone, l'hydroxychloroquine et le remdésivir	Administré dans les deux premiers jours suivant l'hospitalisation; suivi de 30 jours
Salama et al. 2021 (EMPACTA) ¹²	Phase III, MC, DI, CP	N. D.	États-Unis, Brésil, Kenya, Mexique, Pérou, Afrique du Sud 61	377 2:1	TCZ 8 mg/kg (max. 800 mg), IV et SU Une fois; deuxième dose de 8 h à 24 h plus tard si aucune amélioration ou si détérioration	Placébo et SU : glucocorticoïdes, antiviraux et traitement symptomatique	Perfusion IV en 60 minutes le jour de la répartition aléatoire; suivi de 28 jours (analyse de l'efficacité), suivi total de 60 jours (innocuité)
Salvarani et al. 2021 ¹³	Phase II MC, MO	De mars 2020 à juin 2020	Italie 24	126 1:1	TCZ 8 mg/kg (max. 800 mg), IV et SU Deux doses espacées de 12 h	SU : traitement symptomatique, tous les médicaments sont permis sauf les inhibiteurs de l'IL-1, les inhibiteurs de Jak et les inhibiteurs du TNF	Perfusion IV en 60 minutes le jour de la répartition aléatoire; suivi de 30 jours
Stone et al. 2020 ¹⁴	Phase III, MC, DI, CP	D'avril 2020 à juin 2020	États-Unis 7	243 2:1	TCZ 8 mg/kg (max. 800 mg), IV et SU Une fois, dans les trois heures suivant l'obtention du consentement	Placébo et SU : glucocorticoïdes, remdésivir, antiviraux et hydroxychloroquine	Perfusion IV en 60 minutes le jour de la répartition aléatoire; suivi de 28 jours (29 jours pour l'arrêt de l'oxygène d'appoint)

CP = contre placebo; DI = double insu; Jak = Janus kinase; MC = multicentrique; MO = mode ouvert; N. D. = non déclaré; SC = sous-cutané; SU = soins usuels; TCZ = tocilizumab; TNF = facteur de nécrose tumorale; USI = unité de soins intensifs

Devis, lieu, répartition aléatoire et taille de l'échantillon des essais

Les 12 essais sont des ECR de phase II, de phase III ou de phase ultérieure. À l'exception de l'essai COVIDSTORM⁴, tous les essais sont multicentriques. Bien que quatre essais soient multinationaux, seuls les essais COVACTA^{9,10} ont des centres situés au Canada. La taille des échantillons des essais varie : deux essais comptent moins de 100 participants^{4,7}, un essai compte plus de 800 participants⁶ et un autre dépasse les 4000 participants³. Les autres essais comptent de 100 à 500 participants^{5,8-14}.

Les participants de six essais^{3,6-8,11,13} sont répartis aléatoirement dans un rapport de 1:1. L'essai REMAP-CAP comporte également un groupe de traitement par le sarilumab, mais il compte peu de participants par rapport aux deux autres groupes (48)⁶. Cinq essais^{4,9,10,12,14} répartissent aléatoirement les participants dans un rapport de 2:1, le comparateur utilisé étant les SU. La répartition aléatoire dans un rapport de 1:1:1 de l'essai CoV-AID est unique en raison de son troisième groupe, le siltuximab, dont les données de départ et celles sur l'efficacité sont combinées à celles du TCZ⁵.

En ce qui concerne l'inclusion, il est à noter que bien que l'essai CoV-AID mentionne ses critères d'évaluation de l'efficacité comme étant les effets thérapeutiques des antagonistes de l'IL-6, ses critères d'évaluation de l'innocuité sont stratifiés selon le médicament et sont analysés dans le présent rapport. En outre, l'essai COVACTA, qui examine la même cohorte de patients à deux moments différents, a fait l'objet de deux articles publiés. L'article de 2021 examine la cohorte 28 jours après la répartition aléatoire, tandis que celui de 2022 examine cette même cohorte 60 jours après la répartition aléatoire^{9,10}. Cette situation diffère de celle des deux essais CORIMUNO qui présentent les résultats de deux cohortes distinctes de patients^{7,8}.

Intervention, comparateur et suivi

En ce qui concerne 10⁵⁻¹⁴ des 12 essais, le TCZ est administré par perfusion intraveineuse à raison de 8 mg/kg, accompagné des SU

À noter

Toutes les études retenues sont des essais comparatifs randomisés de phase II/III ou plus.

Résumé

Intervention principale : tocilizumab, 8 mg/kg, perfusion IV (10 études); comparateur : traitement de référence (12 études); administration : jour 1; dans 9 études, une 2^e dose est administrée en l'absence d'amélioration.

prodigués par le centre. Les essais RECOVERY³ et COVIDSTORM⁴ utilisent une dose prédéterminée de 400 mg à 800 mg qui est ensuite administrée aux patients en fonction de leur poids corporel. Six essais^{3,6,9,10,12,13} administrent une deuxième dose dans les 24 heures suivant la première si l'on ne constate aucune amélioration clinique, l'essai de Rutgers et al.¹¹ administre une dose supplémentaire 8 heures après la première si l'hypoxie n'est pas corrigée et les essais CORIMUNO-19^{7,8} administrent une dose fixe de 400 mg au 3^e jour si le besoin d'oxygène n'a pas diminué de plus de 50 %.

Tous les essais indiquent les SU comme comparateur, mais les essais COVACTA^{9,10}, EMPACTA¹² et celui de Stone et al.¹⁴ ajoutent un placebo aux SU. Dans tous les essais, les corticostéroïdes font partie des SU; l'essai de Rutgers et al.¹¹ et l'essai COV-AID⁵ administrent la dexaméthasone en particulier. Neuf essais⁶⁻¹⁴ utilisent des antiviraux dans leurs soins usuels, l'essai de Rutgers et al.¹¹ et l'essai REMAP-CAP⁶ indiquent l'utilisation du remdésivir en particulier. Autrement, les SU varient d'un essai à l'autre : l'essai COVIDSTORM⁴ utilise l'héparine, l'essai COV-AID⁵ et l'essai de Rutgers et al.¹¹ utilisent l'hydroxychloroquine, l'essai COVACTA 2021⁹ utilise le plasma convalescent, les essais CORIMUNO^{7,8} utilisent des antibiotiques, des vasopresseurs et des anticoagulants et l'essai de Salvarani et al.¹³ permet l'utilisation de tout médicament sauf les inhibiteurs de l'IL-1, de Janus kinase (Jak) et du facteur de nécrose tumorale^{7,8}. Six des essais^{3-5,7-9,12} ont une durée de suivi de 28 jours. La durée de suivi de l'essai REMAP CAP⁶ est de 21 jours, celle des essais de Rutgers et al.¹¹, de Salavarani et al.¹³ et de Stone et al.¹⁴ est de 30 jours et celle des essais COVACTA 2022¹⁰ et EMPACTA¹² est de 60 jours.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Tous les essais sont menés chez des adultes hospitalisés de 18 ans ou plus, sauf dans le cas de l'essai de Stone et al.¹⁴ où les patients sont âgés de 19 ans à 85 ans. Cinq essais^{3,4,9,10,12} mentionnent l'hypoxie comme critère d'inclusion, certains définissant l'hypoxémie comme étant une saturation en oxygène dans le sang inférieure à un seuil précis. L'essai EMPACTA¹² exclut les patients sous VM ou sous ventilation en pression positive à deux niveaux. L'essai COV-AID⁵

Inclusion/exclusion

L'hypoxie (faible concentration d'oxygène dans le sang) est un critère d'inclusion de 6 études, mais pas dans les 6 autres, lesquelles ont pour critère la ventilation artificielle.

mentionne également l'hypoxie comme critère d'inclusion, mais l'évalue en utilisant le rapport entre la pression partielle d'oxygène (PaO_2) et la fraction inspirée en oxygène (FiO_2), et exclut les patients qui sont sous VM depuis plus de 24 heures.

Les six autres essais^{5-8,11,14} ne font aucune mention de l'hypoxie et de l'hypoxémie comme critères d'inclusion, mais des critères relatifs à la ventilation sont mentionnés comme tels. Trois^{7,11,14} de ces essais indiquent l'utilisation d'oxygène d'appoint comme critère d'inclusion : l'essai de Stone et al.¹⁴ exclut les patients recevant un débit d'oxygène supérieur à 10 l/min et l'essai TOCI-2⁷ exclut ceux qui reçoivent une ventilation non effractive (VNE) ou une OHD. Deux essais^{8,13} mentionnent l'insuffisance respiratoire comme critère d'inclusion : l'essai TOCI-1⁸ accepte les patients sous VNE, VM et OHD, mais l'essai de Salvarani et al.¹³ exclut les patients sous VNE et VME et ceux qui veulent éviter d'être intubés. L'essai REMAP-CAP⁶ indique comme critère d'inclusion le recours à l'assistance respiratoire par la VME, la VNE ou l'OHD. Les valeurs ou intervalles précis exigés par chacun de ces essais concernant leurs critères d'inclusion respectifs figurent au [tableau 3](#).

Six essais^{3-5,11,13,14} mentionnent également l'inflammation systémique ou le syndrome de libération des cytokines, confirmé par des valeurs de laboratoire, comme critère d'inclusion. Le taux de protéine C-réactive est la valeur retenue le plus souvent, exigée par tous ces essais sauf celui de Rutgers et al.¹¹, suivi du taux de ferritine, exigé par quatre^{4,5,11,14} de ces essais. Les seuils précis des valeurs de laboratoire définissant les critères d'inclusion de chacun de ces essais figurent au [tableau 3](#).

Un seul essai⁶ ne comporte que des patients hospitalisés à l'USI, plus précisément, ceux qui y sont depuis moins de 24 heures. L'essai de Salvarani et al.¹³ exclut les patients qui sont à l'USI, tandis que les critères d'inclusion de l'essai Rutgers et al.¹¹ précisent qu'il s'agit de patients admis à l'unité de soins courants. Sinon, les neuf autres essais^{3-5,7-10,12,14} ne mentionnent pas l'admission à l'USI comme critère. Plus particulièrement, dans les essais CORIMUNO-19^{7,8}, l'admission à l'USI figure au départ dans les critères d'exclusion de

l'essai TOCI-1⁸ et les critères d'inclusion de l'essai TOCI 2⁷, mais des modifications sont apportées plus tard de sorte que les patients sont affectés à l'un de ces deux essais en fonction du score à l'échelle WHO-CPS (*World Health Organization Clinical Progression Scale*) ([tableau 4](#) et [annexe 2, tableau 22](#)) parmi les autres critères d'inclusion.

L'essai EMPACTA¹² mentionne également un critère d'inclusion unique, soit les patients présentant un risque élevé et ceux issus des minorités.

L'infection active autre que la COVID-19 est un critère d'exclusion répandu dans tous les essais sauf trois^{6,13,14}. Six essais^{4-6,9,10,12} excluent également les patients chez qui l'on juge que le décès est imminent. L'essai TOCI-1⁸ exclut les patients ayant une ordonnance de non-réanimation, et l'essai de Rutgers et al.¹¹ ne mentionne aucun critère d'exclusion.

Affections comorbides

Tous les essais mentionnent diverses affections comorbides, sauf dans celui de Rutgers et al.¹¹ où l'on n'indique que la proportion totale de patients atteints d'affections comorbides ([annexe 2, tableau 19](#)). Le diabète est l'affection comorbide mentionnée le plus souvent (11 essais)^{3-10,12-14}, sa prévalence allant de 17 % à 42 % des patients du groupe du TCZ (médiane de 30,5 %) et de 14 % à 43 % des patients du groupe du comparateur (médiane de 32,5 %). Les 11 essais qui font état des différentes affections comorbides mentionnent également diverses maladies cardiovasculaires, dont l'hypertension et la cardiopathie chronique. Dix essais mentionnent diverses affections respiratoires, soit la MPOC (maladie pulmonaire obstructive chronique) (4 essais)^{4,12-14}, l'asthme (5 essais)^{4,7,8,12,14} ou la maladie pulmonaire chronique (5 essais)^{3,7-10}. Les autres affections comorbides souvent mentionnées sont le dysfonctionnement rénal ou l'insuffisance rénale chronique (6 essais)^{3,5-8,14}, l'insuffisance hépatique (4 essais)^{3,6,9,10} et l'obésité (5 essais)^{4,9,10,12,13}. Dans l'ensemble, la proportion de patients présentant une ou plusieurs affections comorbides est égale entre le groupe du TCZ et celui du comparateur dans tous les essais.

Affections comorbides

Dans toutes les études, le nombre de patients atteints d'affections comorbides est le même dans les groupes du tocilizumab et du comparateur, et le diabète est la plus fréquemment déclarée.

En outre, dans le cas d'affections comorbides en particulier où les proportions ne sont pas égales, on ne constate aucune tendance générale montrant une fréquence plus élevée d'affections comorbides dans un groupe thérapeutique par rapport à un autre.

Diagnostic et gravité de la COVID-19

Tous les essais comprennent des patients ayant reçu un diagnostic confirmé de COVID-19, sauf les essais RECOVERY³ et REMAP-CAP⁶ qui comprennent également des patients chez qui l'on soupçonne cliniquement une COVID 19. La méthode de confirmation la plus courante est le test par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) qui constitue la norme pour tous les essais sauf les essais RECOVERY³, COV-AID⁵ et REMAP-CAP⁶. Les autres méthodes de confirmation utilisées sont les valeurs de laboratoire^{3,5}, le tomodensitogramme des poumons⁷⁻¹⁰, la radiographie¹², les infiltrats pulmonaires bilatéraux^{9,10} et le dosage des IgM sériques¹⁴.

L'un des essais fait état de résultats obtenus chez une population de patients atteints de la forme modérée ou grave de la COVID-19⁸, deux essais^{6,7} font état de résultats obtenus chez une population gravement malade de la COVID 19 et huit essais^{3-5,9-12,14} mentionnent des résultats obtenus chez une population atteinte de la forme grave de la COVID-19. L'essai de Salvarani et al.¹³ ne mentionne aucun degré de gravité de la COVID-19, mais exclut les patients admis à l'USI et ceux sous VM.

À noter

Toutes les études retenues portent sur des patients ayant un diagnostic confirmé de COVID-19; dans les essais RECOVERY et REMAP-CAP, on soupçonne chez des patients (signes cliniques) la COVID-19.

Tableau 3

Caractéristiques des patients des ECR retenus (12 essais)

Essai	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Confirmation de la COVID 19, gravité de la COVID 19	Critères d'efficacité	Critères d'innocuité
RECOVERY³	<ul style="list-style-type: none"> • Adultes hospitalisés • Hypoxie^a • Signes d'inflammation systémique^a • Aucun antécédent médical mettant la vie du patient en danger s'il participe 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité au TCZ • TB active, infection bactérienne, fongique, virale ou autre (autre que la COVID-19) • TCZ assurément indiqué ou contraindiqué par le médecin 	<p>Soupçonnée cliniquement ou confirmée par des analyses de laboratoire</p> <p>Grave (hypoxie et inflammation)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Durée de l'hospitalisation • Mise en congé de l'hôpital • VME ou décès • Besoin d'une ventilation non effractive, effractive ou des deux • Arrêt de la VME 	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalité • EIG
Broman et al. 2022 (COVIDSTORM)⁴	<ul style="list-style-type: none"> • Adultes hospitalisés de 18 ans ou plus • Hypoxémie^a • Augmentation du taux d'au moins deux des quatre marqueurs de l'inflammation supérieure aux valeurs définies^a 	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédent de réaction allergique grave à un traitement par anticorps monoclonaux • Infection concomitante (confirmée ou probable) autre que la COVID-19 • Évolution imminente et inévitable vers le décès dans les 24 prochaines heures, quels que soient les traitements administrés • Prise à long terme d'immunomodulateurs, dont les corticostéroïdes, équivalant à plus de 15 mg par jour de méthylprednisolone • Grossesse ou allaitement • Participation à d'autres essais cliniques portant sur des médicaments • Numération des neutrophiles, numération plaquettaire et taux d'ALT supérieurs aux seuils définis^a 	<p>Positif par PCR</p> <p>Grave</p> <p>Score NEWS pour le TCZ : médiane = 6 (intervalle de 1 à 2), moyenne = 5,9 (ÉT = 2,4)</p> <p>Score NEWS pour les SU : médiane = 6 (intervalle de 1 à 9), moyenne = 6 (ÉT = 2)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • État clinique au 28^e jour évalué à l'aide d'une échelle ordinale à sept catégories • Oxygène d'appoint • Mise en congé de l'hôpital • Durée de l'hospitalisation • Admission à l'USI • Durée du séjour à l'USI • Mise en place de la VME • Durée de la ventilation 	<ul style="list-style-type: none"> • Décès • EIG

Essai	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Confirmation de la COVID 19, gravité de la COVID 19	Critères d'efficacité	Critères d'innocuité
Declercq et al. 2021 (COV-AID)⁵	<ul style="list-style-type: none"> • Adultes hospitalisés âgés de 18 ans ou plus • Symptômes depuis de 6 à 16 jours • Hypoxie^a • Signes d'un SLC déterminés par des analyses de laboratoire^a 	<ul style="list-style-type: none"> • VM depuis plus de 24 heures au moment de la répartition aléatoire • Score de fragilité clinique > 3 avant l'infection par le SRAS-CoV-2 • Survie improbable au-delà de 48 heures selon l'évaluation clinique • Co-infection active définie sur le plan clinique (cultures de sang ou de salive positives) • Thrombocytopénie ou neutropénie • Antécédents de perforation intestinale ou de diverticulite; ou forte dose de stéroïdes à action générale ou prise d'immunosuppresseurs pour un trouble non lié à la COVID-19 	<p>Diagnostic confirmé par des analyses de laboratoire</p> <p>Grave</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune donnée pour le TCZ seul 	<ul style="list-style-type: none"> • Décès • EIG
Gordon et al. 2021 (REMAP-CAP)⁶	<ul style="list-style-type: none"> • Patients gravement malades de 18 ans ou plus • Hospitalisation à l'USI • Sous assistance respiratoire (VME ou VNE, canule nasale à haut débit si le débit est > 30 l/min et la fraction inspirée en oxygène est > 0,4) ou soutien cardiovasculaire (perfusion intraveineuse de tout médicament vasopresseur ou inotrope) 	<ul style="list-style-type: none"> • Décès imminent • Grossesse connue ou soupçonnée • Hypersensibilité • Participation antérieure à l'essai REMAP-CAP depuis moins de 90 jours • Admission à l'USI depuis plus de 24 heures • Numération plaquettaire, taux d'ALT et d'AST^a 	<p>Soupçonnée cliniquement ou confirmée par analyse microbiologique</p> <p>Critique, grave</p>	<ul style="list-style-type: none"> • État clinique • Délai avant la mise en congé de l'USI • Mise en congé de l'hôpital • Nombre de jours sans soutien organique, y compris le nombre de jours sans assistance respiratoire • VM ou décès 	<ul style="list-style-type: none"> • Décès • Survie au 90^e jour • EIG

Essai	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Confirmation de la COVID 19, gravité de la COVID 19	Critères d'efficacité	Critères d'innocuité
Hermine et al. 2022 (CORIMUNO-19: TOCI-2) ⁷	<ul style="list-style-type: none"> • Patients hospitalisés de 18 ans ou plus • Pneumonie grave définie par un score à l'échelle WHO-CPS ≥ 6 • Insuffisance respiratoire et nécessitant une OHD, une VNE ou une VM 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité au TCZ • Grossesse • Infection bactérienne en cours confirmée • Résultats de la NAN et de la NP hors des seuils définis^a • Ordonnance de NR 	Confirmée par RT-PCR en temps réel ou tomодensitogramme, Critique	<ul style="list-style-type: none"> • État clinique • Extubation ou arrêt de la VNE • Nombre de jours sans ventilation • Aucun apport d'oxygène • Mise en congé de l'hôpital • Mise en congé de l'USI 	<ul style="list-style-type: none"> • Décès • Survie globale • EIG
Hermine et al. 2021 (CORIMUNO-19: TOCI-1) ⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Score à l'échelle WHO CPS = 5 • Administration d'au moins 3 l/min d'O₂, mais sans VNE ou OHD 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité connue au TCZ • Grossesse • Infection bactérienne en cours confirmée • Résultats de la NAN et de la NP hors des seuils définis^a 	Confirmée par RT-PCR en temps réel ou tomодensitogramme des poumons Modérée ou grave	<ul style="list-style-type: none"> • État clinique • VM ou décès • VNE, OHD, VM ou décès • Admission à l'USI • Aucun apport d'oxygène • Mise en congé de l'hôpital 	<ul style="list-style-type: none"> • Décès • EIG
Rosas et al. 2021 (COVACTA) ⁹	<ul style="list-style-type: none"> • Patients hospitalisés de 18 ans ou plus 	<ul style="list-style-type: none"> • Décès imminent dans les 24 prochaines heures • TB active, infection bactérienne, fongique ou virale autre que par le SRAS-CoV-2 	PCR, infiltrats pulmonaires bilatéraux à la radiographie ou à la tomодensitométrie Grave	<ul style="list-style-type: none"> • État et échec cliniques • Admission à l'USI • Durée du séjour à l'USI • Mise en congé de l'hôpital • Incidence de la ventilation • Nombre de jours sans ventilation 	<ul style="list-style-type: none"> • Décès • EIG
Rosas et al. 2022 (COVACTA) ¹⁰	<ul style="list-style-type: none"> • Saturation en oxygène dans le sang ≤ 93 % ou pression partielle d'oxygène ou fraction inspirée en oxygène < 300 mm Hg 		Score NEWS2 pour le TCZ : moyenne = 7,1 (ÉT = 3,0) Score NEWS2 pour les SU : moyenne = 7,0 (ÉT = 3,0)	<ul style="list-style-type: none"> • Mise en congé de l'hôpital • Amélioration clinique • Durée de l'oxygène d'appoint 	<ul style="list-style-type: none"> • Décès • EIG

Essai	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Confirmation de la COVID 19, gravité de la COVID 19	Critères d'efficacité	Critères d'innocuité
Rutgers et al. 2022 ¹¹	<ul style="list-style-type: none"> • Adultes hospitalisés de 18 ans ou plus • Hospitalisation à l'unité de soins courants • Besoin d'oxygène d'appoint • Manifestation d'au moins un des signes définis correspondant à une hyperinflammation^a 	<ul style="list-style-type: none"> • N. D. 	PCR par écouvillon nasopharyngé Grave	<ul style="list-style-type: none"> • Admission à l'USI • Durée du séjour à l'hôpital • Durée du séjour à l'USI • VM • Durée de la ventilation • VM ou décès 	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalité • EIG
Salama et al. 2021 (EMPACTA) ¹²	<ul style="list-style-type: none"> • Patients hospitalisés de 18 ans ou plus • Saturation en oxygène dans le sang < 94 % à l'air ambiant • Patients présentant un risque élevé et patients issus de minorités 	<ul style="list-style-type: none"> • Décès imminent et inévitable dans les 24 prochaines heures • Sous ventilation en pression positive continue, sous ventilation en pression positive à deux niveaux ou sous VM • TB active • Infection bactérienne, fongique ou virale active soupçonnée autre que par le SRAS-CoV-2 et le VIH bien maîtrisé • Présence d'affections coexistantes qui empêchent le patient de participer à l'essai en toute sécurité 	PCR, radiographie Grave	<ul style="list-style-type: none"> • VM ou décès • Mise en congé de l'hôpital • État ou échec clinique 	<ul style="list-style-type: none"> • Décès • EIG

Essai	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Confirmation de la COVID 19, gravité de la COVID 19	Critères d'efficacité	Critères d'innocuité
Salvarani et al. 2021 ¹³	<ul style="list-style-type: none"> • Adultes hospitalisés de 18 ans ou plus • Insuffisance respiratoire aiguë dont le rapport entre la pression partielle d'oxygène artériel et la fraction inspirée en oxygène se situe entre 200 mm Hg et 300 mm Hg • Présence d'un phénotype inflammatoire^a 	<ul style="list-style-type: none"> • Admission à l'USI • Hypersensibilité connue au TCZ • Tout état empêchant une admission éventuelle à l'USI (âge avancé et présence de multiples affections comorbides, désir d'éviter l'intubation, etc.) • VME ou VNE 	PCR Gravité N. D.	<ul style="list-style-type: none"> • Admission à l'USI • Détérioration clinique • Mise en congé de l'hôpital 	<ul style="list-style-type: none"> • Décès • EIG
Stone et al. 2020 ¹⁴	<ul style="list-style-type: none"> • Adultes de 19 ans à 85 ans • Présence de deux des signes suivants : fièvre (température corporelle > 38 °C) dans les 72 heures avant le recrutement, infiltrats pulmonaires ou besoin d'oxygène d'appoint pour maintenir une saturation en oxygène > 92 % • Un des paramètres de laboratoire définis indiquant la présence d'une inflammation^a 	<ul style="list-style-type: none"> • Oxygène d'appoint > 10 l/min • Antécédents récents d'un traitement par des médicaments biologiques ou des immunosuppresseurs dits « petites molécules » • Administration d'un autre traitement immunosuppresseur qui fait courir un risque accru de contracter une infection • Diverticulite 	PCR par écouvillon nasopharyngé, dosage des IgM sériques Grave	<ul style="list-style-type: none"> • VM ou décès • VM • Arrêt de l'oxygène d'appoint • Détérioration et amélioration cliniques • Mise en congé de l'hôpital • Durée de l'hospitalisation • Durée de l'oxygène d'appoint ou de la VM • Admission à l'USI ou décès 	<ul style="list-style-type: none"> • Décès • EIG

ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase; EIG = évènement indésirable grave; ÉT = écart-type; NAN = numération absolue des neutrophiles; N. D. = non déclaré; NEWS = National Early Warning Score; NP = numération plaquettaire; NR = non réanimation; OHD = oxygénothérapie à haut débit; PCR = réaction de polymérisation en chaîne; SLC = syndrome de libération des cytokines; TB = tuberculose; USI = unité de soins intensifs; VM = ventilation mécanique; VME = ventilation mécanique effractive; VNE = ventilation non effractive; WHO CPS = World Health Organization Clinical Progression Scale

^a Définition supplémentaire et intervalles des analyses de laboratoire présentés à l'annexe 2, tableau 20

Évaluation de la qualité

Le risque de biais de chaque essai retenu est évalué à l'aide de l'outil d'évaluation des risques de biais de Cochrane dans cinq domaines : génération de la séquence de randomisation, dissimulation de l'affectation des patients aux groupes, mise à l'insu des participants, du personnel et des évaluateurs des critères d'évaluation, intégralité des données relatives aux résultats et biais de déclaration sélective². Le résumé des résultats relatifs au risque de biais figure au [tableau 4](#).

Le risque de biais est faible pour la génération de la séquence de randomisation et la dissimulation de l'affectation des patients aux groupes dans tous les essais retenus³⁻¹⁴. Huit essais^{3-8,11,13} sont menés en mode ouvert et les quatre autres^{9,10,12,14} sont menés à double insu et contre placebo. La mise à l'insu des participants, du personnel et des évaluateurs des critères d'évaluation est jugée comme présentant un risque de biais faible pour les critères d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de deux des essais menés en mode ouvert, car ces essais comportent des mesures de protection pour mettre à l'insu tous les intervenants à l'exception des patients et des membres du personnel clinique^{3,6}. La mise à l'insu des participants, du personnel et des évaluateurs des critères d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité est jugée comme présentant un risque de biais incertain dans tous les autres essais menés en mode ouvert, car les détails sur la mise à l'insu des évaluateurs des critères d'évaluation et des autres intervenants ne sont pas décrits explicitement. Dans ces essais^{4,5,7,8,11}, on ignore si la mise à l'insu s'applique à des membres du personnel comme les évaluateurs des critères d'évaluation ou les statisticiens. Parmi les quatre essais menés à double insu, le risque de biais concernant la mise à l'insu des participants, du personnel et des évaluateurs des critères d'évaluation est faible pour les critères d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité^{9,10,12,14}.

Risque de biais

Dans l'ensemble, le risque de biais de ces 12 essais est jugé faible, mais on constate un manque de clarté dans certains domaines de biais.

Les données relatives aux critères d'évaluation de l'efficacité présentent un risque de biais faible pour dix des essais retenus^{3-8,11-14}. Les deux essais COVACTA menés par Rosas et al. montrent un risque de biais incertain pour les critères d'évaluation de l'efficacité, car on ignore l'apport des données sur les patients qui ont abandonné l'essai à celles relatives au critère d'évaluation principal^{9,10}. Les données relatives aux critères d'évaluation de l'innocuité sont jugées comme présentant un risque de biais faible dans tous les essais retenus. Enfin, la déclaration sélective présente un risque de biais faible dans l'ensemble des essais retenus³⁻¹⁴.

Tableau 4

Évaluation du risque de biais

Essai	Génération de la séquence de randomisation	Dissimulation de l'affectation des patients aux groupes	Mise à l'insu des participants et du personnel (critères d'évaluation de l'efficacité)	Mise à l'insu des participants et du personnel (critères d'évaluation de l'innocuité)	Intégralité des données relatives aux résultats (critères d'évaluation de l'efficacité)	Intégralité des données relatives aux résultats (critères d'évaluation de l'innocuité)	Déclaration sélective
RECOVERY ³	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Broman et al. 2022 (COVIDSTORM) ⁴	Faible	Faible	Incertain ^a	Incertain ^a	Faible	Faible	Faible
Declercq et al. 2021 (COV-AID) ⁵	Faible	Faible	Incertain ^a	Incertain ^a	Faible	Faible	Faible
Gordon et al. 2021 (REMAP-CAP) ⁶	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Hermine et al. 2022 (CORIMUNO-19: TOCI-2) ⁷	Faible	Faible	Incertain ^a	Incertain ^a	Faible	Faible	Faible
Hermine et al. 2021 (CORIMUNO-19: TOCI-1) ⁸	Faible	Faible	Incertain ^a	Incertain ^a	Faible	Faible	Faible
Rosas et al. 2021 (COVACTA) ⁹	Faible	Faible	Faible	Faible	Incertain ^a	Faible	Faible
Rosas et al. 2022 (COVACTA) ¹⁰	Faible	Faible	Faible	Faible	Incertain ^a	Faible	Faible
Rutgers et al. 2022 ¹¹	Faible	Faible	Incertain ^a	Incertain ^a	Faible	Faible	Faible
Salama et al. 2021 (EMPACTA) ¹²	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Salvarani et al. 2021 ¹³	Faible	Faible	Incertain ^a	Incertain ^a	Faible	Faible	Faible
Stone et al. 2020 ¹⁴	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible

^a Incertain est défini comme étant un manque d'information pour effectuer une évaluation juste.

Résumé des résultats

Efficacité

Le critère d'évaluation de l'efficacité mentionné le plus souvent est l'état clinique, comprenant l'amélioration ou l'échec clinique (9 essais)^{4,6-10,12-14}. Ces essais utilisent l'échelle de l'OMS⁶, l'échelle WHO-CPS^{7,8}, l'échelle ordinale à sept catégories^{4,7,12,14}, les NEWS² (*National Early Warning Signs 2*)¹⁰ ou leur propre définition de l'état clinique¹³. Le deuxième critère d'évaluation mentionné le plus souvent est la mise en congé de l'hôpital (7 essais)^{3,4,7,8,10,13,14} et la durée de l'hospitalisation (7 essais)^{3,4,6,9,11,12,14}. Certains essais mentionnent également l'admission à l'USI (5 essais)^{4,8,9,11,13}, la durée du séjour à l'USI et la mise en congé (5 essais)^{4,6,7,9,11}, la VM ou le décès (6 essais)^{3,6,8,11,12,14}, l'incidence de la VM (5 essais)^{3,4,9,11,14}, l'arrêt de la ventilation ou de l'oxygène d'appoint (6 essais)^{3,6-9,14} et la durée de la ventilation ou de l'oxygène d'appoint (4 essais)^{4,10,11,14}. Trois essais font état de critères d'évaluation propres à leur essai, dont le nombre de jours sans soutien organique (1 essai)⁶, la VNE, l'OHD, la VM ou le décès (1 essai)⁸ et l'USI ou le décès (1 essai)¹⁴. L'essai CoV-AID ne mentionne aucun critère d'évaluation de l'efficacité du TCZ seul. Par conséquent, cet essai est exclu de toute analyse portant sur les critères d'évaluation liés à l'efficacité⁵.

État, amélioration ou échec clinique

Il semble que les résultats soient mitigés concernant l'effet du TCZ sur l'état, l'amélioration ou l'échec clinique ([tableau 5](#)).

État clinique (5 essais)

Cinq essais mentionnent l'état clinique^{4,6-9}. De ces essais, COVIDSTORM⁴ et REMAP-CAP⁶ montrent des résultats statistiquement significatifs, ce qui n'est pas le cas pour les essais TOCI-1⁸, TOCI-2⁷ et COVACTA 2021⁹. Sur l'échelle ordinale à sept catégories, l'essai COVIDSTORM⁴ montre que l'état clinique au 28^e jour est significativement meilleur dans le groupe du TCZ ($P = 0,037$). L'essai REMAP-CAP⁶ utilise l'échelle de l'OMS pour déterminer l'état

Résultats

L'efficacité du tocilizumab varie selon l'état clinique, allant d'une amélioration de l'état clinique à l'échec.

clinique au 14^e jour et montre une amélioration statistiquement significative pour le groupe du TCZ (rapport de cotes [RC] ajusté médian = 1,41; IC à 95 % de 1,18 à 1,70) et celui du sarilumab (RC ajusté médian = 1,86; IC à 95 % de 1,22 à 2,91). Les essais TOCI-1⁸ et TOCI-2⁷ utilisent l'échelle WHO-CPS pour déterminer l'état clinique au 4^e, au 7^e et au 14^e jour. Les résultats de ces deux essais ne sont pas statistiquement significatifs. De la même façon, l'essai COVACTA 2021⁹, qui utilise l'échelle ordinale à sept catégories pour déterminer l'état clinique au 14^e et au 28^e jour, révèle que les rapports de cotes ne sont pas statistiquement significatifs (RC = 1,19; IC à 95 % de 0,81 à 1,76; P = 0,31).

Amélioration clinique (5 essais)

Certains des essais font état de l'amélioration clinique (2 essais)^{4,9,10,12,14} ou du délai médian en jours avant de constater une amélioration clinique (3 essais)^{4,9,10,12,14}. L'essai TOCI-2⁷, qui évalue l'amélioration clinique par une diminution du score à l'échelle WHO-CPS d'au moins un point au 4^e jour, ne montre aucune variation statistiquement significative de cette mesure à ce moment (différence de risque absolu médian à postériori = 1,7 %; intervalle de crédibilité [ICr] à 90 % de -13,6 à 17,1). L'essai de Stone et al.¹⁴ définit l'amélioration clinique comme étant une augmentation du score d'au moins deux points sur l'échelle ordinale (rapport des risques instantanés [RRI] = 1,06; IC à 95 % de 0,80 à 1,41), et les résultats ne sont pas statistiquement significatifs. Les trois autres essais mentionnent le délai avant de constater une amélioration clinique. De ces essais, seul l'essai COVACTA 2022¹⁰ montre que le TCZ s'avère utile pour réduire le délai médian avant de constater une amélioration clinique sur l'échelle NEWS2 (RRI proportionnels de Cox = 1,45; IC à 95 % de 1,01 à 2,08; P = 0,044). Les essais COVACTA 2021⁹ et EMPACTA,¹² qui utilisent l'échelle ordinale à sept catégories, ne montrent aucune différence statistiquement significative entre le groupe du TCZ et celui de leur comparateur respectif.

Échec clinique (3 essais)

L'échec ou la détérioration clinique est évalué dans trois^{9,12,14} essais, dont un¹² mentionne le délai médian en jours avant l'échec clinique au 28^e jour. L'essai EMPACTA¹² montre une réduction statistiquement significative du délai médian avant de constater un échec clinique chez les participants de l'essai recevant le TCZ (RRI = 0,55; IC à 95 % de 0,33 à 0,93). L'essai COVACTA 2021⁹ montre une réduction statistiquement significative de l'échec clinique – défini comme étant le décès, l'abandon de l'essai, le transfert vers l'USI ou la mise en place de la VME au 28^e jour – dans le groupe de traitement (RRI = 0,61; IC à 95 % de 0,40 à 0,94). L'essai de Stone et al.¹⁴ fait état de résultats contradictoires concernant la détérioration clinique évaluée à l'aide de l'échelle ordinale à sept catégories au 14^e et au 28^e jour (RRI = 1,11; IC à 95 % de 0,59 à 2,10; P = 0,73). Dans cet essai, la détérioration est définie comme étant une augmentation du score à l'échelle ordinale de l'amélioration clinique d'au moins un point chez les patients recevant de l'oxygène d'appoint au départ ou d'au moins deux points chez ceux qui n'en reçoivent pas au départ.

Tableau 5

Critères d'évaluation de l'efficacité : état, amélioration ou échec clinique (9 essais)

Essai	Critère d'évaluation	Échelle	TCZ	Comparateur	Effet thérapeutique	Statistiquement significatif
Broman et al. 2022 (COVIDSTORM) ⁴ N = 86	État clinique au 28 ^e jour	Échelle ordinale à sept catégories ^a	SO	SU : SO	P = 0,037	Oui
Gordon et al. 2021 (REMAP-CAP) ⁶ N = 865	État clinique au 14 ^e jour	OMS (de 0 à 8)	N. D.	SU : N. D.	RC ajusté médian pour le TCZ : 1,41 (IC à 95 % de 1,18 à 1,70) RC ajusté médian pour le sarilumab : 1,86 (IC à 95 % de 1,22 à 2,91)	Oui
	Aucune amélioration au 4 ^e jour	WHO-CPS (de 0 à 10) ^b	N = 35 (71 %)	SU : N = 30 (70 %)	Différence de risque absolu médian à postériori : 1,7 % (ICr à 90 % de -13,6 % à 17,1 %)	Non
Hermine et al. 2022 (CORIMUNO-19: TOCI-2) ⁷ N = 92	État clinique au 4 ^e , au 7 ^e et au 14 ^e jour	WHO-CPS (de 0 à 10) ^b	Médiane au 4 ^e jour : 7 (EIQ de 7 à 8) Médiane au 7 ^e jour : 7 (EIQ de 5 à 8) Médiane au 14 ^e jour : 7 (EIQ de 5 à 8)	SU : Médiane au 4 ^e jour : 8 (EIQ de 7 à 8) Médiane au 7 ^e jour : 8 (EIQ de 7 à 8) Médiane au 14 ^e jour : 7 (EIQ de 5 à 9)	4 ^e jour : RC = 0,85 (IC à 95 % de 0,39 à 1,82) 7 ^e jour : RC = 0,69 (IC à 95 % de 0,32 à 1,47) 14 ^e jour : RC = 0,68 (IC à 95 % de 0,32 à 1,43)	Non

Essai	Critère d'évaluation	Échelle	TCZ	Comparateur	Effet thérapeutique	Statistiquement significatif
Hermine et al. 2021 (CORIMUNO-19: TOCI-1) ⁸ N = 130	Score à l'échelle WHO CPS > 5 au 4 ^e jour	WHO-CPS (de 0 à 10) ^b	N = 12 sur 63 (19 %)	SU : N = 19 sur 67 (28 %)	Différence de risque absolu médian à postériori : -9 % (IC à 95 % de -23,3 % à 5,5 %)	Non
	État clinique au 4 ^e , au 7 ^e et au 14 ^e jour	WHO-CPS (de 0 à 10) ^b	Médiane au 4 ^e jour : 5 (EIQ de 5 à 5) Médiane au 7 ^e jour : 5 (EIQ de 5 à 5) Médiane au 14 ^e jour : 2 (EIQ de 2 à 5)	SU : Médiane au 4 ^e jour : 5 (EIQ de 5 à 6) Médiane au 7 ^e jour : 5 (EIQ de 5 à 6) Médiane au 14 ^e jour : 4 (EIQ de 2 à 7)	4 ^e jour : RC = 0,60 (IC à 95 % de 0,27 à 1,28) 7 ^e jour : RC = 0,86 (IC à 95 % de 0,43 à 1,71) 14 ^e jour : RC = 0,76 (IC à 95 % de 0,40 à 1,42)	Non
Rosas et al. 2021 (COVACTA) ⁹ N = 438	État clinique au 14 ^e et au 28 ^e jour	Échelle ordinale à sept catégories ^a	Médiane au 14 ^e jour : 3,0 (EIQ de 2,0 à 4,0) Médiane au 28 ^e jour : 1,0 (EIQ de 1,0 à 1,0)	Placébo + SU : Médiane au 14 ^e jour : 4,0 (EIQ de 3,0 à 5,0) Médiane au 28 ^e jour : 2,0 (EIQ de 1,0 à 4,0)	14 ^e jour : Différence = -1,0 (IC à 95 % de -2,0 à 0,5) 28 ^e jour : Différence = -1,0 (IC à 95 % de -2,5 à 0,0) RC = 1,19 (IC à 95 % de 0,81 à 1,76)	Non
	Délai médian avant de constater une amélioration (jours)	Échelle ordinale à sept catégories ^a	14,0 (EIQ de 12,0 à 17,0)	Placébo + SU : 18,0 (EIQ de 15,0 à 28,0)	RRI = 1,26 (IC à 95 % de 0,97 à 1,64)	Non
	Échec clinique chez les patients qui ne sont pas sous VM au moment de la répartition aléatoire ^b	Échelle ordinale à sept catégories ^a	N = 53 sur 183 (29,0 %)	Placébo + SU : N = 38 sur 90 (42,2 %)	RRI = 0,61 (IC à 95 % de 0,40 à 0,94)	Oui

Essai	Critère d'évaluation	Échelle	TCZ	Comparateur	Effet thérapeutique	Statistiquement significatif
Rosas et al. 2022 (COVACTA) ¹⁰ N = 438	Amélioration clinique au 28 ^e jour (NEWS2 ≤ 2 depuis 24 h)	NEWS2 ^c	N = 103 (35,0 %)	Placébo + SU : N = 41 (28,5 %)	N. D.	N. D.
	Délai médian avant de constater une amélioration clinique au 28 ^e jour	NEWS2 ^c	N. D.	Placébo + SU : N. D.	RRI = 1,45 (IC à 95 % de 1,01 à 2,08)	Oui
Salama et al. 2021 (EMPACTA) ¹² N = 377	Délai médian (jours) avant de constater une amélioration clinique au 28 ^e jour	Échelle ordinale à sept catégories ^a	6,0 (EIQ de 6,0 à 7,0)	Placébo + SU : 7,0 (EIQ de 6,0 à 9,0)	RRI = 1,15 (IC à 95 % de 0,90 à 1,48)	Non
	Délai médian (jours) avant de constater un échec clinique au 28 ^e jour	Échelle ordinale à sept catégories ^a	N. D.	Placébo + SU : N. D.	RRI = 0,55 (IC à 95 % de 0,33 à 0,93)	Oui

Essai	Critère d'évaluation	Échelle	TCZ	Comparateur	Effet thérapeutique	Statistiquement significatif
Salvarani et al. 2021 ¹³ N = 126	Détérioration clinique au 14 ^e jour	Survenue de l'un des évènements suivants, selon la première éventualité : <ul style="list-style-type: none"> • Admission à l'USI avec VM; • Décès toutes causes confondues; • Rapport PaO₂/FiO₂ inférieur à 150 mm Hg au moment de l'une des mesures prévues des gaz sanguins artériels ou lors d'une prise de mesure en urgence, confirmé dans les quatre heures qui suivent par une deuxième mesure 	N = 17 (28,3 %)	SU : N = 17 (27 %)	Rapport de taux : 1,05 (IC à 95 % de 0,59 à 1,86)	Non

Essai	Critère d'évaluation	Échelle	TCZ	Comparateur	Effet thérapeutique	Statistiquement significatif
Stone et al. 2020 ¹⁴ N = 243	Détérioration clinique au 14 ^e et au 28 ^e jour	Échelle ordinale à sept catégories ^a	14 ^e jour : 18,0 % (IC à 95 % de 12,9 % à 24,9 %) 28 ^e jour : 19,3 % (IC à 95 % de 4,0 % à 26,2 %)	Placébo + SU : 14 ^e jour : 14,9 % (IC à 95 % de 8,7 % à 24,7 %) 28 ^e jour : 17,4 % (IC à 95 % de 10,7 % à 27,7 %)	RRI = 1,11 (IC à 95 % de 0,59 à 2,10)	Non
	Amélioration clinique au 14 ^e et au 28 ^e jour	Échelle ordinale à sept catégories ^a	14 ^e jour : 86,3 % (IC à 95 % de 80,6 % à 91,1 %) 28 ^e jour : 91,3 % (IC à 95 % de 86,3 % à 95,1 %)	Placébo + SU : 14 ^e jour : 81,5 % (IC à 95 % de 72,4 % à 89 %) 28 ^e jour : 88,9 % (IC à 95 % de 81 % à 94,5 %)	RRI = 1,06 (IC à 95 % de 0,80 à 1,41)	Non

EIQ = écart interquartile; IC = intervalle de confiance; ICr = intervalle de crédibilité; N. D. = non déclaré; NEWS = *National Early Warning Score*; RC = rapport de cotes; RRI = rapport des risques instantanés; SO = sans objet; SU = soins usuels; USI = unité de soins intensifs; VM = ventilation mécanique; WHO-CPS = *World Health Organization Clinical Progression Scale*

^a échelle ordinale à sept catégories : 1 = sorti de l'hôpital ou sur le point de sortir; 2 = admis à l'unité de soins non intensifs, aucun besoin d'oxygène d'appoint; 3 = admis à l'unité de soins non intensifs, besoin d'oxygène d'appoint; 4 = admis ou non à l'USI, besoin d'une VNE ou d'une OHD; 5 = admis à l'USI, intubé et sous VM; 6 = admis à l'USI, besoin d'une OEC ou d'une VM et d'un soutien organique supplémentaire; 7 = décès.

^b Renseignements supplémentaires à [l'annexe 2, tableau 22](#)

^c Renseignements supplémentaires à [l'annexe 2, tableau 22](#)

Mise en congé de l'hôpital et durée de l'hospitalisation

Seuls deux^{3,8} des sept essais^{3,4,7,8,10,13,14} qui font état du nombre de mises en congé de l'hôpital montrent des résultats statistiquement significatifs; ces deux essais examinent les congés au 28^e jour ([tableau 6](#)). L'essai TOCI-2⁷ examine les mises en congé au 90^e jour et révèle que le TCZ n'augmente pas de façon statistiquement significative le nombre de mises en congé de l'hôpital par rapport aux SU (RRI = 1,28; IC à 95 % de 0,80 à 2,03). L'essai de Salvarani et al.¹³ évalue le critère d'évaluation de mise en congé au 14^e et au 30^e jour et l'essai de Stone et al.¹⁴ l'évalue au 14^e et au 28^e jour. On ne constate également aucune différence statistiquement significative entre le groupe du traitement et celui du comparateur (respectivement SU et placebo en combinaison avec les SU).

Les résultats concernant la durée de l'hospitalisation sont partagés, car trois essais^{4,6,9} mentionnent une diminution statistiquement significative de la durée de l'hospitalisation et trois autres^{11,12,14} ne révèlent aucune différence entre le groupe du TCZ et celui du comparateur ([tableau 7](#)). L'essai REMAP-CAP⁶ fait également état de résultats concernant le sarilumab, lesquels sont statistiquement significatifs (RRI ajusté médian = 1,51; IC à 95 % de 1,17 à 2,40).

Résultats

Le tocilizumab serait efficace pour réduire la durée d'hospitalisation, mais son efficacité serait variable pour réduire le nombre de congés.

Tableau 6

Critère d'évaluation de l'efficacité : mise en congé de l'hôpital (7 essais)

Essai	Critère d'évaluation	TCZ	Comparateur	Effet thérapeutique	Statistiquement significatif
RECOVERY ³ N = 4 116	Mises en congé au 28 ^e jour	N = 1150 (57 %)	SU : N = 1044 (50 %)	RR = 1,22 (IC à 95 % de 1,12 à 1,33)	Oui
Broman et al. 2022 (COVIDSTORM) ⁴ N = 86	Mises en congé au 28 ^e jour	93 % (53 sur 57)	SU : 86 % (25 sur 29)	N. D.	N. D.
Hermine et al. 2022 (CORIMUNO-19: TOCI-2) ⁷ N = 92	Mises en congé au 14 ^e , au 28 ^e et au 90 ^e jour	14 ^e jour : N = 13 sur 49; 26 % (IC à 95 % de 15 % à 40 %) 28 ^e jour : N = 29 sur 49; 59 % (IC à 95 % de 44 % à 72 %) 90 ^e jour : N = 34 sur 49; 69 % (IC à 95 % de 53 % à 80 %)	SU : 14 ^e jour : N = 7 sur 43; 16 % (IC à 95 % de 7 % à 29 %) 28 ^e jour : N = 21 sur 43; 49 % (IC à 95 % de 33 % à 63 %) 90 ^e jour : N = 28 sur 43; 60 % (IC à 95 % de 74 % à 77 %)	28 ^e jour : RRI = 1,44 (IC à 95 % de 0,20 à 2,52) 90 ^e jour : RRI = 1,28 (IC à 95 % de 0,80 à 2,03)	Non
Hermine et al. 2021 (CORIMUNO-19: TOCI-1) ⁸ N = 130	Mises en congé au 28 ^e jour	N = 52 sur 63 FIC = 83 % (IC à 95 % de 70 % à 90 %)	SU : N = 49 sur 67 FIC = 73 % (IC à 95 % de 61 % à 82 %)	RRI = 1,52 (IC à 95 % de 1,02 à 2,27)	Oui
Rosas et al. 2022 (COVACTA) ¹⁰ N = 438	Mises en congé au 60 ^e jour	N = 197 (67,0 %)	Placébo + SU : N = 92 (63,9 %)	N. D.	N. D.
Salvarani et al. 2021 ¹³ N = 126	Mises en congé au 14 ^e et au 30 ^e jour	14 ^e jour : N = 34 (56,7 %) 30 ^e jour : N = 54 (90 %)	SU : 14 ^e jour : n = 36 (57,1 %) 30 ^e jour : n = 58 (92,1 %)	14 ^e jour : RR = 0,99 (IC à 95 % de 0,73 à 1,35) 30 ^e jour : RR = 0,98 (IC à 95 % de 0,87 à 1,09)	Non
Stone et al. 2020 ¹⁴ N = 243	Mises en congé au 14 ^e et au 28 ^e jour	14 ^e jour : 86,3 % (IC à 95 % de 80,6 % à 91,1 %) 28 ^e jour : 91,3 % (IC à 95 % de 86,3 % à 95,0 %)	Placébo + SU : 14 ^e jour : 81,5 % (IC à 95 % de 72,4 % à 89,0 %) 28 ^e jour : 88,9 % (IC à 95 % de 81,0 % à 94,5 %)	RRI = 1,08 (IC à 95 % de 0,81 à 1,43)	Non

FIC = fonction de l'incidence cumulative; IC = intervalle de confiance; N. D. = non déclaré; RR = risque relatif; RRI = rapport des risques instantanés; SU = soins usuels

Tableau 7

Critère d'évaluation de l'efficacité : Durée de l'hospitalisation (7 essais)

Essai	Critère d'évaluation	TCZ	Comparateur	Effet thérapeutique	Statistiquement significatif
RECOVERY ³ N = 4116	Délai médian avant la mise en congé (jours)	19	SU : > 28	N. D.	N. D.
Broman et al. 2022 (COVIDSTORM) ⁴ N = 86	Durée médiane de l'hospitalisation (jours)	9 (EIQ de 7 à 12)	SU : 12 (EIQ de 9 à 15)	P = 0,014	Oui
Gordon et al. 2021 (REMAP-CAP) ⁶ N = 865	Délai avant la mise en congé de l'hôpital	N. D.	SU : N. D.	TCZ : RRI ajusté médian = 1,41 (IC à 95 % de 1,18 à 1,70) Sarilumab : RRI ajusté médian = 1,60 (IC à 95 % de 1,17 à 2,40)	Oui
Rosas et al. 2021 (COVACTA) ⁹ N = 438	Délai médian (jours) avant la mise en congé	20,0 (IC à 95 % de 17,0 à 27,0)	Placébo + SU : 28,0 (IC à 95 % de 20,0 à impossible à évaluer)	RRI = 1,35 (IC à 95 % de 1,02 à 1,79)	Oui
Rutgers et al. 2022 ¹¹ N = 354	Durée médiane (jours) de l'hospitalisation	9 (EIQ de 6 à 15)	SU : 9 (EIQ de 6 à 14)	P = 0,80	Non
Salama et al. 2021 (EMPACTA) ¹² N = 377	Délai médian (jours) avant la mise en congé ou avant d'être prêt à la mise en congé au 28 ^e jour	6,0 (IC à 95 % de 6,0 à 7,0)	Placébo + SU : 7,5 (IC à 95 % de 7,0 à 9,0)	RRI = 1,16 (IC à 95 % de 0,91 à 1,48)	Non
Stone et al. 2020 ¹⁴ N = 243	Délai médian (jours) avant la mise en congé	6,0 (IC à 95 % de 4,0 à 7,0)	Placébo + SU : 6,0 (IC à 95 % de 5,0 à 6,0)	N. D.	Non

EIQ = écart interquartile; IC = intervalle de confiance; N. D. = non déclaré; RR = risque relatif; RRI = rapport des risques instantanés; SU = soins usuels

Unité des soins intensifs : admission, durée et mise en congé

L'admission à l'USI est mentionnée dans cinq essais^{4,8,9,11,13} (tableau 8). Trois d'entre eux^{4,11,13} ne montrent aucune différence statistiquement significative entre le traitement et les SU, tandis que les deux autres^{8,9} révèlent que le nombre d'admissions à l'USI est significativement moindre lorsque les patients sont traités par le TCZ au lieu des SU seuls ou en combinaison avec un placebo.

Le tableau 9 rend compte des critères d'évaluation de la mise en congé de l'USI et de la durée du séjour. L'essai TOCI-2⁷ ne révèle aucune différence statistiquement significative quant au nombre de patients ayant reçu leur congé de l'USI au 28^e jour et au 90^e jour (28^e jour : RRI = 1,28 [IC à 95 % de 0,73 à 2,24]; 90^e jour : RRI = 1,15 [IC à 95 % de 0,73 à 1,81]).

Parmi les quatre essais^{4,6,9,11} qui font état de la durée médiane du séjour à l'USI ou du temps écoulé avant la mise en congé de l'USI, deux^{6,11} d'entre eux indiquent un séjour à l'USI significativement plus court et les deux autres^{4,9} ne montrent aucune différence statistiquement significative. De plus, l'essai REMAP-CAP⁶ révèle que le sarilumab est tout aussi efficace pour diminuer significativement le délai avant la mise en congé de l'USI (RRI ajusté médian = 1,51; IC à 95 % de 1,17 à 2,40). L'essai de Stone et al. mentionne le critère d'évaluation de l'admission à l'USI ou de décès (15,9 % pour le TCZ contre 15,8 % pour le placebo), qui n'est pas significatif (risque relatif [RR] = 0,97; IC à 95 % de 0,50 à 1,88)¹⁴.

Tableau 8

Critère d'évaluation de l'efficacité : Admission à l'USI (5 essais)

Essai	TCZ	Comparateur	Effet thérapeutique	Statistiquement significatif
Broman et al. (COVIDSTORM) ⁴ N = 86	N = 4 sur 50 (8,0 %)	SU : N = 4 sur 25 (16,0 %)	P = 0,43	Non

Résultats

L'efficacité du tocilizumab serait variable pour réduire le nombre d'admissions aux soins intensifs, de congés de ces soins et les délais avant le congé.

Essai	TCZ	Comparateur	Effet thérapeutique	Statistiquement significatif
Hermine et al. 2021 (CORIMUNO-19: TOCI-1) ⁸ N = 130	N = 11 sur 60 (18 %)	SU : N = 22 sur 64 (36 %)	Différence de risques : 18 % (IC à 95 % de 0,4 % à 31 %)	Oui
Rosas et al. 2021 (COVACTA) ⁹ N = 438	N = 27 sur 127 (21,3 %)	Placebo + UC: N = 23 of 64 (35.9%)	Différence pondérée : -14,8 (IC à 95 % de -28,6 à -1,0)	Oui
Rutgers et al. 2022 ¹¹ N = 354	N = 29 (17 %)	SU : N = 31 (17 %)	P = 0,89	Non
Salvarani et al. 2021 ¹³ N = 126	14 ^e jour : N = 6 (10,0 %) 30 ^e jour : N = 6 (10,0 %)	SU : 14 ^e jour : N = 5 (7,9 %) 30 ^e jour : N = 5 (7,9 %)	14 ^e et 30 ^e jour : Rapport de taux = 1,26 (IC à 95 % de 0,41 à 3,91)	Non

IC = intervalle de confiance; SU = soins usuels

Tableau 9

Critère d'évaluation de l'efficacité : durée du séjour à l'USI et mise en congé (5 essais)

Essai	Critère d'évaluation	TCZ	Comparateur	Effet thérapeutique	Statistiquement significatif
Broman et al. (COVIDSTORM) ⁴ N = 86	Durée médiane du séjour à l'USI (jours)	6 (EIQ de 4 à 12) n = 11 (19,3 %)	SU : 5 (EIQ de 3,5 à 24) n = 8 (27,6 %)	P = 0,54	Non
Gordon et al. 2021 (REMAP-CAP) ⁶ N = 865	Délai avant la mise en congé de l'USI	N. D.	SU : N. D.	TCZ : RRI ajusté médian = 1,42 (IC à 95 % de 1,18 à 1,70) Sarilumab : RRI ajusté médian = 1,64 (IC à 95 % de 1,21 à 2,45)	Oui

Essai	Critère d'évaluation	TCZ	Comparateur	Effet thérapeutique	Statistiquement significatif
Hermine et al. 2022 (CORIMUNO-19: TOCI-2)⁷ N = 92	Mises en congé au 14 ^e , au 28 ^e et au 90 ^e jour	14 ^e jour : N = 16 sur 40, 40 % (IC à 95 % de 25 % à 55 %) 28 ^e jour : N = 29 sur 40, 72 % (IC à 95 % de 55 % à 84 %) 90 ^e jour : N = 33 sur 40, 84 % (IC à 95 % de 66 % à 93 %)	SU : 14 ^e jour : N = 16 sur 37, 43 % (IC à 95 % de 27 % à 58 %) 28 ^e jour : N = 22 sur 37, 60 % (IC à 95 % de 42 % à 74 %) 90 ^e jour : N = 30 sur 37, 83 % (IC à 95 % de 63 % à 93 %)	28 ^e jour : RRI = 1,28 (IC à 95 % de 0,73 à 2,24) 90 ^e jour : RRI = 1,15 (IC à 95 % de 0,73 à 1,81)	Non
Rosas et al. 2021 (COVACTA)⁹ N = 438	Durée médiane du séjour à l'USI (jours)	9,8 (EIQ de 7,0 à 15,7)	Placébo + SU : 15,5 (EIQ de 8,7 à 25,5)	Différence = -5,8 (IC à 95 % de -15,0 à 2,9)	Non
Rutgers et al. 2022¹¹ N = 354	Durée médiane du séjour à l'USI (jours)	9 (EIQ de 5 à 14)	SU : 14 (EIQ de 9 à 28)	P = 0,014	Oui

EIQ = écart interquartile; IC = intervalle de confiance; N. D. = non déclaré; RRI = rapport des risques instantanés; SU = soins usuels

Ventilation mécanique ou décès

Six essais^{3,6,8,11,12,14} mentionnent le critère d'évaluation combiné de la VM ou du décès ([tableau 10](#)). L'essai TOCI-1⁸ et celui de Stone et al.¹⁴ révèlent que les résultats de ce critère d'évaluation combiné ne sont pas statistiquement significatifs entre le groupe du TCZ et celui du comparateur (SU dans l'essai TOCI-1 et SU + placébo dans l'essai de Stone et al.) au 14^e jour pour l'essai TOCI-1 et au 14^e jour et au 28^e jour pour l'essai de Stone et al. Les quatre autres essais^{3,6,11,12} montrent des résultats statistiquement significatifs pour le TCZ en ce qui a trait à la diminution de la fréquence du critère d'évaluation combiné de la VM ou du décès.

L'essai REMAP-CAP⁶ fait état de l'incidence cumulative de l'intubation, de l'OEC ou du décès pour le TCZ et le sarilumab. L'essai TOCI-1⁸ mentionne l'incidence cumulative de l'un des critères d'évaluation suivants : VNE, OHD, VM ou décès (différence = -12; IC à 95 % de -28 à 4), ce qui n'est pas statistiquement significatif entre le TCZ les SU.

Résultats

Le tocilizumab serait efficace pour réduire la progression vers le critère d'évaluation combiné de ventilation mécanique ou décès.

Tableau 10

Critère d'évaluation de l'efficacité : VM ou décès (6 essais)

Essai	TCZ	Comparateur	Effet thérapeutique	Statistiquement significatif
RECOVERY^{3a} N = 4 116	N = 619 sur 1754 (35 %)	SU : N = 754 sur 1800 (42 %)	RR = 0,84 (IC à 95 % de 0,77 à 0,92)	Oui
Gordon et al. 2021 (REMAP-CAP)⁶ N = 865	N = 100 sur 242 (41,3 %)	SU : N = 144 sur 273 (52,7 %) Sarilumab : N = 13 sur 37 (35,1 %)	TCZ : RC ajusté médian = 1,69 (IC à 95 % de 1,17 à 2,42) Sarilumab : RC ajusté médian = 1,74 (IC à 95 % de 1,01 à 3,14)	Oui
Hermine et al. 2021 (CORIMUNO-19: TOCI-1)⁸ N = 130	14 ^e jour : N = 11 (17 %) (IC à 95 % de 8 % à 26 %)	SU : 14 ^e jour : N = 18 (27 %) (IC à 95 % de 15 % à 37 %)	RRI médian à postériori = 0,58 (ICr à 90 % de 0,30 à 1,09) Différence = -9 (IC à 95 % de -24 à 5)	Non
Rutgers et al. 2022¹¹ N = 354	N = 36 (21 %) (IC à 95 % de 16 % à 28 %)	SU : N = 55 (31 %) (IC à 95 % de 24 % à 38 %)	RRI = 0,65 (IC à 95 % de 0,42 à 0,98)	Oui
Salama et al. 2021 (EMPACTA)¹² N = 377	12,0 % (IC à 95 % de 8,5 % à 16,9 %)	Placébo + SU : 19,3 % (IC à 95 % de 13,3 % à 27,4 %)	RRI = 0,56 (IC à 95 % de 0,33 à 0,97)	Oui
Stone et al. 2020¹⁴ N = 243	14 ^e jour : 9,9 % (IC à 95 % de 6,2 % à 15,7 %) 28 ^e jour : 10,6 % (IC à 95 % de 6,7 % à 16,6 %)	Placébo + SU : 14 ^e jour : 10,0 % (IC à 95 % de 5,1 % à 18,9 %) 28 ^e jour : 12,5 % (IC à 95 % de 6,9 % à 22,0 %)	RRI = 0,83 (IC à 95 % de 0,38 à 1,81) RRI ajusté = 0,66 (IC à 95 % de 0,28 à 1,52)	Non

IC = intervalle de confiance; ICr = intervalle de crédibilité; RC = rapport de cotes; RR = risque relatif; RRI = rapport des risques instantanés; SU = soins usuels

^a Les analyses ne comprennent que les patients qui ne sont pas sous ventilation ou qui sont sous ventilation non efficace au moment de la deuxième répartition aléatoire. Critère d'évaluation combiné de la VME ou du décès.

Incidence de la ventilation mécanique effractive et arrêt de la ventilation ou de l'oxygène d'appoint

Cinq essais^{3,4,9,11,14} font état de l'incidence de la VME ([tableau 11](#)). Un seul de ces essais³ indique une différence statistiquement significative entre le groupe du TCZ et celui du comparateur pour ce qui est de l'incidence de la VME (RR = 0,79; IC à 95 % de 0,69 à 0,92; P = 0,001 9). Dans les essais COVIDSTORM⁴ et COVACTA 2021⁹ et ceux de Rutgers et al.¹¹ et de Stone et al.¹⁴, cette incidence n'est pas significativement plus faible dans le groupe du TCZ que dans celui des SU ou dans celui des SU en combinaison avec un placebo.

L'arrêt de la ventilation ou de l'oxygène d'appoint est mentionné dans six essais^{3,6-9,14} ([tableau 12](#)). Un seul de ces essais⁶ fait état d'un nombre significativement plus élevé de jours sans assistance respiratoire parmi les patients du groupe du TCZ (RC ajusté médian = 1,73; IC à 95 % de 1,31 à 2,27) et montre des résultats statistiquement significatifs semblables pour le sarilumab (RC ajusté médian = 1,94; IC à 95 % de 1,27 à 3,32). Les cinq autres essais^{3,7-9,14} ne révèlent aucune différence statistiquement significative entre le groupe du TCZ et celui du comparateur pour ce qui est des critères d'évaluation suivants : arrêt réussi de la VME, nombre moyen de jours sans ventilateur au 28^e jour, aucun besoin d'oxygène d'appoint au 14^e, au 28^e et au 90^e jour, extubation ou retrait de la VNE ou de l'OHD depuis plus de 48 heures au 14^e jour.

Résultats

Le tocilizumab n'est pas efficace pour la réduction de la progression vers la ventilation mécanique effractive, l'arrêt de la ventilation ou l'oxygénation d'appoint.

Tableau 11

Critère d'évaluation de l'efficacité : incidence de la VME (5 essais)

Essai	TCZ	Comparateur	Effet thérapeutique	Statistiquement significatif
RECOVERY³ N = 4 116	N = 265 sur 1 754 (15 %)	SU : N = 343 sur 1 800 (19 %)	RR = 0,79 (IC à 95 % de 0,69 à 0,92) P = 0,001 9	Oui
Broman et al. 2022 (COVIDSTORM)⁴ N = 86	N = 5 sur 57 (8,8 %)	SU : N = 3 sur 28 (10,7 %)	P = 1,0	Non
Rosas et al. 2021 (COVACTA)⁹ N = 438	N = 51 sur 183 (27,9 %)	Placébo + SU : N = 33 sur 90 (36,7 %)	Différence pondérée = -8,9 % (IC à 95 % de -20,7 % à 3,0 %)	Non
Rutgers et al. 2022¹¹ N = 354	N = 18 (10 %)	SU : N = 27 (15 %)	P = 0,18	Non
Stone et al. 2020¹⁴ N = 243	14 ^e jour : 6,8 % (IC à 95 % de 3,6 % à 11,4 %) 28 ^e jour : 6,8 % (IC à 95 % de 3,6 % à 11,4 %)	SU : 14 ^e jour : 10,0 % (IC à 95 % de 4,6 % à 17,7 %) 28 ^e jour : 10,0 % (IC à 95 % de 4,6 % à 17,7 %)	RRI = 0,65 (IC à 95 % de 0,26 à 1,62)	Non

IC = intervalle de confiance; RR = risque relatif; RRI = rapport des risques instantanés; SU = soins usuels

Tableau 12

Critère d'évaluation de l'efficacité : arrêt de la ventilation ou de l'oxygène d'appoint (6 essais)

Essai	Critère d'évaluation	TCZ	Comparateur	Effet thérapeutique	Statistiquement significatif
RECOVERY ³ N = 4116	Arrêt réussi de la VME (secondaire)	N = 95 sur 268 (35 %)	N = 98 sur 294 (33 %)	RR = 1,08 (IC à 95 % de 0,81 à 1,43) P = 0,60	Non
Gordon et al. 2021 (REMAP-CAP) ⁶ N = 865	Nombre de jours sans assistance respiratoire	Médian = 9,5 (EIQ de -1 à 16)	SU : médian = 0 (EIQ de -1 à 14) Sarilumab : médian = 11,5 (EIQ de 0 à 16)	TCZ : RC ajusté médian = 1,73 (IC à 95 % de 1,31 à 2,27) Sarilumab : RC ajusté médian = 1,94 (IC à 95 % de 1,27 à 3,32)	Oui
Hermine et al. 2022 (CORIMUNO-19: TOCI-2) ⁷ N = 92	Nombre moyen de jours sans ventilation au 28 ^e jour	12,8 (ÉT = 10,7)	SU : 10,3 (ÉT = 11,1)	Différence moyenne = -2,5 (IC à 95 % de -6,9 à 1,7)	Non
	Aucun apport d'oxygène au 14 ^e , au 28 ^e et au 90 ^e jour	14 ^e jour : N = 13 sur 49; FIC = 26 % (IC à 95 % de 15 % à 40 %) 28 ^e jour : N = 29 sur 49; FIC = 59 % (IC à 95 % de 44 % à 72 %) 90 ^e jour : N = 34 sur 49; FIC = 69 % (IC à 95 % de 53 % à 80 %)	SU : 14 ^e jour : N = 7 sur 43; FIC = 16 % (IC à 95 % de 7 % à 29 %) 28 ^e jour : N = 21 sur 43; FIC = 49 % (IC à 95 % de 33 % à 63 %) 90 ^e jour : N = 28 sur 43; FIC = 64 % (IC à 95 % de 47 % à 77 %)	28 ^e jour : RRI = 1,44 (IC à 95 % de 0,82 à 2,52) 90 ^e jour : RRI = 1,28 (IC à 95 % de 0,80 à 2,03)	Non
	Extubation ou retrait de la VNE ou de l'OHD > 48 heures au 14 ^e jour	47 % (IC à 95 % de 32 % à 60 %)	SU : 42 % (IC à 95 % de 27 % à 56 %)	RRI = 1,19 (IC à 95 % de 0,71 à 2,04)	Non
Hermine et al. 2021 (CORIMUNO-19: TOCI-1) ⁸ N = 130	Aucun apport d'oxygène au 28 ^e jour	N = 55 sur 63 89 % (IC à 95 % de 78 % à 95 %)	SU : N = 50 sur 67 75 % (IC à 95 % de 62 % à 83 %)	RRI = 1,41 (IC à 95 % de 0,98 à 2,01)	Non

Essai	Critère d'évaluation	TCZ	Comparateur	Effet thérapeutique	Statistiquement significatif
Rosas et al. 2021 (COVACTA) ⁹ N = 438	Nombre médian de jours sans ventilation au 28 ^e jour	22,0 (EIQ de 18,0 à 28,0)	Placébo + SU : 16,5 (EIQ de 11,0 à 26,0)	Différence = 5,5 (IC à 95 % de -2,8 à 13,0)	Non
Stone et al. 2020 ¹⁴ N = 243	Arrêt de l'oxygène d'appoint parmi les patients qui en recevaient au départ (% de patients)	14 ^e jour : 75,4 % (IC à 95 % de 67,9 % à 82,2 %) 28 ^e jour : 82,6 % (IC à 95 % de 75,9 % à 88,4 %)	SU : 14 ^e jour : 78,8 % (IC à 95 % de 68,3 % à 87,7 %) 28 ^e jour : 84,9 % (IC à 95 % de 75,2 % à 92,2 %)	RRI = 0,94 (IC à 95 % de 0,67 à 1,30)	Non

EIQ = écart interquartile; FIC = fonction de l'incidence cumulative; IC = intervalle de confiance; RC = rapport de cotes; RR = risque relatif; RRI = rapport des risques instantanés; SU = soins usuels; VME = ventilation mécanique efficace

Durée de la ventilation ou de l'oxygène d'appoint

Quatre essais^{4,10,11,14} font état des critères d'évaluation relatifs à la durée (nombre médian de jours) de la ventilation ou de l'oxygène d'appoint ([tableau 13](#)). Deux essais^{10,11} révèlent respectivement une réduction significative de la durée de l'oxygène d'appoint ($P = 0,0048$) et de la VM ($P = 0,0036$) dans le groupe de traitement. En revanche, l'essai COVIDSTORM⁴ montre que le TCZ ne s'avère pas efficace pour réduire la durée de la ventilation chez les patients intubés ($P = 0,042$).

Résultats

L'efficacité du tocilizumab est variable pour réduire la durée de la ventilation ou de l'oxygénation d'appoint.

Tableau 13

Critère d'évaluation de l'efficacité : durée de la ventilation ou de l'oxygène d'appoint (4 essais)

Essai	Ventilation ou oxygène d'appoint	TCZ, jours médians (EIQ)	Comparateur, jours médians (EIQ)	Effet thérapeutique	Statistiquement significatif
Broman et al. 2022 (COVIDSTORM) ⁴ N = 86	Ventilation pour les patients intubés	11 (de 10 à 19)	SU : 20,5 (de 10 à 29,5)	$P = 0,42$	Non
Rosas et al. 2021 (COVACTA) ⁹ N = 438	Oxygène d'appoint	26,5 (de 19,0 à 28,0)	Placébo + SU : 28,0 (de 26,0 à 28,0)	Différence = -1,5 jour (IC à 95 % de -9,0 à 0,5)	Oui
Rutgers et al. 2022 ¹¹ N = 354	VM	10 (de 7 à 12)	SU : 15 (de 9 à 26)	$P = 0,036$	Oui
Stone et al. 2020 ¹⁴ N = 243	Oxygène d'appoint	4,0 (de 1,8 à 11,6)	Placébo + SU : 3,9 (de 1,1 à 9,2)	N. D.	N. D.
	VM	15,0 (de 12,6 à N. D.)	Placébo + SU : 27,9 (de 16,3 à N. D.)	N. D.	N. D.

IC = intervalle de confiance; N. D. = non déclaré; SU = soins usuels; VM = ventilation mécanique

Innocuité

Tous les essais mentionnent des critères d'évaluation relatifs à l'innocuité et au décès, mais la plupart d'entre eux ne sont pas assez puissants ou ne mentionnent aucune signification statistique pour les critères d'évaluation de l'innocuité. Parmi les douze essais, aucun ne mentionne les abandons pour cause d'évènements indésirables (EI), mais si l'on déclare un abandon, il est attribuable au décès. Les résultats sont mitigés concernant l'innocuité du TCZ pour ce qui est des critères d'évaluation du décès et de la mortalité ([tableau 14](#)). Deux^{3,6} des 12 essais montrent des taux de décès ou de mortalité très différents parmi les groupes du TCZ et du comparateur (SU dans l'essai RECOVERY et SU en combinaison avec le sarilumab dans l'essai REMAP-CAP). En outre, dans l'essai REMAP-CAP⁶, le sarilumab est comparable au TCZ en ce qui a trait à son effet sur la mortalité (RRI ajusté médian = 1,82; IC à 95 % de 1,22 à 3,38). Huit essais⁷⁻¹⁴ montrent que le traitement n'est pas efficace pour réduire les décès ou la mortalité. En particulier, l'essai COVACTA 2022¹⁰ mentionne le délai de décès au 60^e jour pour des affections comorbides en particulier et le nombre total de ces affections, comme les patients présentant une insuffisance hépatique. Ces résultats ne montrent également aucune différence statistiquement significative entre le groupe du TCZ et celui du placebo en combinaison avec les SU (N = 232 contre N = 124, RRI = 1,05; IC à 95 % de 0,69 à 1,59). Aucun des essais n'examine la mortalité ou les décès chez les patients immunovulnérables en particulier. L'un des essais¹⁰ analyse les critères d'évaluation de la mortalité en fonction des affections comorbides et révèle que le TCZ améliore significativement les critères d'évaluation de la mortalité au 60^e jour chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Onze essais déclarent les EIG ([tableau 15](#)). Neuf de ces essais^{3,5,6,9-14} fournissent une définition des EIG : sept^{3,5,6,9,10,12,14} essais les définissent comme étant « un évènement qui est mortel ou qui met la vie en danger, qui entraîne (ou peut entraîner) une invalidité importante et de longue durée ou une malformation ou une anomalie congénitale ». Sauf dans le cas de l'essai REMAP-CAP⁶, tous les

Résultats

L'innocuité du tocilizumab est variable quant au décès et à la survenue des évènements indésirables graves.

essais ajoutent également qu'un EIG peut être « un problème médical que le chercheur juge important (p. ex., qui peut mettre la vie du patient en péril ou nécessiter une intervention médicale ou chirurgicale pour empêcher la survenue de l'un des critères d'évaluation énumérés précédemment) ». En ce qui concerne les deux autres essais, l'essai de Rutgers et al.¹¹ définit l'EIG comme étant un EI de grade 4 ou plus, et l'essai de Salvarani et al.¹³ définit les EI selon la classification clinique internationale *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, version 5.0.

Parmi les 11 essais qui déclarent les EIG, seuls deux essais^{6,7,11} mentionnent l'effet thérapeutique. L'un de ces essais⁷ montre une diminution statistiquement significative du nombre d'EIG dans le groupe du TCZ ($P = 0,020$), ce qui n'est pas le cas pour l'autre essai¹¹ ($P = 0,45$). L'essai REMAP-CAP ne déclare pas les EIG sous forme d'évènements en particulier, mais plutôt en tant que nombre de patients présentant au moins un EIG pour le TCZ et le sarilumab⁶. Aucun des effets thérapeutiques n'est statistiquement significatif. Le SDRA est mentionné dans deux essais^{7,8}, l'un des deux essais⁸ montrant une différence statistiquement significative entre le groupe du traitement et celui du comparateur ($P = 0,03$). La pneumonie bactérienne est également mentionnée dans deux essais^{8,12}.

Tableau 14

Critère d'évaluation de l'innocuité : décès et mortalité (12 essais)

Essai	Critère d'évaluation	TCZ	Comparateur	Effet thérapeutique	Statistiquement significatif
RECOVERY ³ N = 4 116	Mortalité au 28 ^e jour	N = 621 (31 %)	SU : N = 729 (35 %)	RR = 0,85 (IC à 95 % de 0,76 à 0,94) P = 0,002 8	Oui
Broman et al. 2022 (COVIDSTORM) ⁴ N = 86	Décès au 28 ^e jour	N = 1 (1,8 %)	SU : N = 0	N. D.	N. D.

Essai	Critère d'évaluation	TCZ	Comparateur	Effet thérapeutique	Statistiquement significatif
Declercq et al. 2021 (COV-AID) ⁵ N = 342	Décès au 28 ^e jour	N = 10 (12 %)	SU : N = 9 (12 %)	N. D.	N. D.
	Décès causé par la COVID-19	N = 7 (9 %)	SU : N = 5 (7 %)	N. D.	N. D.
	Mortalité estimée au 28 ^e et au 90 ^e jour (% de patients)	28 ^e jour : 11 % (IC à 95 % de 6 % à 20 %) 90 ^e jour : 12 % (IC à 95 % de 7 % à 22 %)	SU : 28 ^e jour : 10 % (IC à 95 % de 5 % à 20 %) 90 ^e jour : 13 % (IC à 95 % de 7 % à 23 %)	N. D.	N. D.
Gordon et al. 2021 (REMAP-CAP) ⁶ N = 865	Décès	N = 98 sur 350 (28 %)	SU : N = 142 sur 397 (36 %) Sarilumab : N = 10 sur 45 (22 %)	TCZ : RC ajusté médian = 1,64 (IC à 95 % de 1,14 à 2,35) Sarilumab : RC ajusté médian = 2,01 (IC à 95 % de 1,18 à 4,71)	Oui
	Probabilité de survie au 90 ^e jour	N. D.	SU : N. D. Sarilumab : N. D.	TCZ : RRI ajusté médian = 1,59 (IC à 95 % de 1,24 à 2,05) Sarilumab : RRI ajusté médian = 1,82 (IC à 95 % de 1,22 à 3,38)	Oui
Hermine et al. 2022 (CORIMUNO-19: TOCI-2) ⁷ N = 92	Décès au 90 ^e jour	N = 12 (24 %)	SU : N = 13 (30 %)	RRI ajusté = 0,67 (IC à 95 % de 0,30 à 1,49)	Non
	Survie globale (% de patients)	14 ^e jour : 90 % (IC à 95 % de 82 % à 99 %) 28 ^e jour : 84 % (IC à 95 % de 74 % à 95 %) 90 ^e jour : 76 % (IC à 95 % de 64 % à 89 %)	SU : 14 ^e jour : 79 % (IC à 95 % de 68 % à 92 %) 28 ^e jour : 77 % (IC à 95 % de 65 % à 90 %) 90 ^e jour : 70 % (IC à 95 % de 57 % à 85 %)	14 ^e jour : RRI = 0,37 (IC à 95 % de 0,12 à 1,15) 28 ^e jour : RRI = 0,56 (IC à 95 % de 0,22 à 1,46) 90 ^e jour : RRI = 0,67 (IC à 95 % de 0,30 à 1,49)	Non

Essai	Critère d'évaluation	TCZ	Comparateur	Effet thérapeutique	Statistiquement significatif
Hermine et al. 2021 (CORIMUNO-19: TOCI-1) ⁸ N = 130	Survie globale au 14 ^e et au 28 ^e jour	14 ^e jour : 89 % (IC à 95 % de 81 % à 97 %) 28 ^e jour : 89 % (IC à 95 % de 81 % à 97 %)	SU : 14 ^e jour : 91 % (IC à 95 % de 84 % à 98 %) 28 ^e jour : 88 % (IC à 95 % de 80 % à 96 %)	28 ^e jour : RRI ajusté = 0,92 (IC à 95 % de 0,33 à 2,53)	Non
	Décès	14 ^e jour : N = 7 28 ^e jour : N = 7	SU : 14 ^e jour : N = 6 28 ^e jour : N = 8	N. D.	N. D.
Rosas et al. 2021 (COVACTA) ⁹ N = 438	Décès au 28 ^e jour	N = 58 (19,7 %)	Placébo + SU : N = 28 (19,4 %)	Différence pondérée = 0,3 (IC à 95 % de -7,6 à 8,2)	Non
	Décès causé par la COVID-19	N = 39 (13,2 %)	Placébo + SU : N = 18 (12,6 %)	N. D.	N. D.
Rosas et al. 2022 (COVACTA) ¹⁰ N = 438	Décès au 60 ^e jour	N = 72 patients sur 294 (24,5 %)	Placébo + SU : N = 36 patients sur 144 (25,0 %)	Différence pondérée = -0,5 % (IC à 95 % de -9,1 % à 8,0 %) Différence de pourcentage = -0,8 (IC à 95 % de -9,7 à 7,5)	Non
	Délai avant le décès au 60 ^e jour chez les patients atteints d'affections comorbides	N = 232	Placébo + SU : N = 124	RRI = 1,05 (IC à 95 % de 0,69 à 1,59)	Non
Rutgers et al. 2022 ¹¹ N = 354	Mortalité au 30 ^e jour	N = 21 (12 %) (IC à 95 % de 8 % à 18 %)	SU : N = 34 (19 %) (IC à 95 % de 14 % à 26 %)	RRI = 0,62 (IC à 90 % de 0,39 à 0,98; IC à 95 % de 0,36 à 1,07) P = 0,086	Non
Salama et al. 2021 (EMPACTA) ¹² N = 377	Décès au 28 ^e jour	N = 26 (10,4 %) (IC à 95 % de 7,2 % à 14,9 %)	Placébo + SU : N = 11 (8,6 %) (IC à 95 % de 4,9 % à 14,7 %)	Différence pondérée = 2,0 (IC à 95 % de -5,2 à 7,8)	Non
	Décès au 60 ^e jour (population évaluée sur le plan de l'innocuité)	N = 29 (11,6 %)	Placébo + SU : N = 15 (11,8 %)	N. D.	Non

Essai	Critère d'évaluation	TCZ	Comparateur	Effet thérapeutique	Statistiquement significatif
Salvarani et al. 2021 ¹³ N = 126	Décès au 14 ^e et au 30 ^e jour	14 ^e jour : N = 1 (1,7 %) 30 ^e jour : N = 2 (3,3 %)	SU : 14 ^e jour : N = 1 (1,6 %) 30 ^e jour : N = 1 (1,6 %)	14 ^e jour : rapport de taux = 1,05 (IC à 95 % de 0,07 à 16,4) 28 ^e jour : rapport de taux = 2,10 (IC à 95 % de 0,20 à 22,6)	Non
Stone et al. 2020 ¹⁴ N = 243	Décès au 14 ^e et au 28 ^e jour	14 ^e jour : 4,4 % (IC à 95 % de 2,1 % à 8,9 %) 28 ^e jour : N = 9 (5,6 %) (IC à 95 % de 3,0 % à 10,5 %)	Placébo + SU : 14 ^e jour : 1,3 % (IC à 95 % de 0,2 % à 8,7 %) 28 ^e jour : N = 3 (3,8 %) (IC à 95 % de 1,2 % à 11,3 %)	RRI = 1,52 (IC à 95 % de 0,41 à 5,61)	Non
	Décès chez la population évaluée sur le plan de l'innocuité	N = 9 (5,6 %)	Placébo + SU : N = 4 (4,9 %)	P = 0,81	Non

IC = intervalle de confiance; ND = non déclaré; RR = risque relatif; RRI = rapport des risques instantanés; SU = soins usuels

Tableau 15

Critère d'évaluation de l'innocuité : nombre d'évènements indésirables graves (11 essais)

Essai	TCZ	Comparateur	Valeur de P	Statistiquement significatif
RECOVERY ³ N = 4116	N = 3	SU : N = 0	N. D.	N. D.
Broman et al. 2022 (COVIDSTORM) ⁴ N = 86	N = 1	SU : N = 1	N. D.	N. D.
Declercq et al. 2021 (COV-AID) ⁵ N = 342	N = 5 (6 %)	SU : N = 6 (8 %)	N. D.	N. D.

Essai	TCZ	Comparateur	Valeur de P	Statistiquement significatif
Hermine et al. 2022 (CORIMUNO-19: TOCI-2) ⁷ N = 92	N = 93 SDRA : N = 13 Cause de décès : SDRA : N = 7	SU : N = 55 SU : SDRA : N = 15 Cause de décès : SDRA : N = 7	P = 0,020 N. D.	Oui N. D.
Hermine et al. 2021 (CORIMUNO-19: TOCI-1) ⁸ N = 130	N = 26 SDRA : N = 9 Cause de décès : SDRA : N = 7	SU : N = 57 SU : SDRA : N = 19 Cause de décès : SDRA : N = 9	N. D. P = 0,03	N. D. Oui
Rosas et al. 2021 (COVACTA) ⁹ N = 438	N = 183	Placébo + SU : N = 117	N. D.	N. D.
Rosas et al. 2022 (COVACTA) ¹⁰ N = 438	N = 192 Pneumonie bactérienne : N = 6 (2,0 %)	Placébo + SU : N = 122 Placébo + SU : Pneumonie bactérienne : N = 2 (1,4 %)	N. D. N. D.	N. D. N. D.
Rutgers et al. 2022 ¹¹ N = 354	N = 45 (26 %)	SU : N = 53 (29 %)	P = 0,45	Non
Salama et al. 2021 (EMPACTA) ¹² N = 377	N = 38 (15,2 %) Pneumonie bactérienne : N = 0	Placébo + SU : N = 25 (19,7 %) Placébo + SU : Pneumonie bactérienne : N = 2	N. D. N. D.	N. D. N. D.
Salvarani et al. 2021 ¹³ N = 126	N = 1 (1,7 %)	SU : N = 2 (2,3 %)	N. D.	N. D.
Stone et al. 2020 ¹⁴ N = 243	N = 36	Placébo + SU : N = 38	N. D.	N. D.

N. D. = non déclaré; SDRA = syndrome de détresse respiratoire aigüe

Mention de la signification des critères d'évaluation de l'efficacité

Le [tableau 16](#) fournit un résumé des critères d'évaluation de l'efficacité déclarés dans chaque essai et indique pour chacun si l'effet est statistiquement significatif.

Tableau 16

Résumé de l'efficacité par critère d'évaluation déclaré dans chaque essai et signification statistique des effets correspondants (11 essais)

Essai	État			Hospitalisation		USI		Ventilation			
	État clinique	Amélioration clinique	Échec clinique	Mise en congé de l'hôpital	Durée de l'hospitalisation	Admission	Durée du séjour et mise en congé	VM ou décès	Incidence de la VME	Arrêt de la ventilation ou de l'oxygène d'appoint	Durée de la ventilation ou de l'oxygène d'appoint
RECOVERY ³ N = 4,116	N. D.	N. D.	N. D.	Oui	N. D.	N. D.	N. D.	Oui	Oui	Non	N. D.
Broman et al. 2022 (COVIDSTORM) ⁴ N = 86	Oui	N. D.	N. D.	N. D.	Oui	Non	Non	N. D.	Non	N. D.	Non
Gordon et al. 2021 (REMAP-CAP) ⁶ N = 865	Oui	N. D.	N. D.	N. D.	Oui	N. D.	Oui	Oui	N. D.	Oui	N. D.
Hermine et al. 2022 (CORIMUNO-19: TOCI-2) ⁷ N = 92	Non	Non	N. D.	Non	N. D.	N. D.	Non	N. D.	N. D.	Non	N. D.

Essai	État			Hospitalisation		USI		Ventilation			
	État clinique	Amélioration clinique	Échec clinique	Mise en congé de l'hôpital	Durée de l'hospitalisation	Admission	Durée du séjour et mise en congé	VM ou décès	Incidence de la VME	Arrêt de la ventilation ou de l'oxygène d'appoint	Durée de la ventilation ou de l'oxygène d'appoint
Hermine et al. 2021 (CORIMUNO-19: TOCI-1) ⁸ N = 130	Non	N. D.	N. D.	Oui	N. D.	Non	N. D.	Non	N. D.	Non	N. D.
Rosas et al. 2021 (COVACTA) ⁹ N = 438	N. D.	Non	Oui	Non	Oui	Non	Non	N. D.	Non	Non	N. D.
Rosas et al. 2022 (COVACTA) ¹⁰ N = 438	N. D.	Oui	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	Oui
Rutgers et al. 2022 ¹¹ N = 354	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	Non	Non	Oui	Oui	Non	N. D.	Oui
Salama et al. 2021 (EMPACTA) ¹² N = 377	N. D.	Non	Oui	N. D.	Non	N. D.	N. D.	Oui	N. D.	N. D.	N. D.
Salvarani et al. 2021 ¹³ N = 126	N. D.	N. D.	N. D.	Non	N. D.	Non	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Stone et al. 2020 ¹⁴ N = 243	N. D.	Non	Non	Non	Non	N. D.	N. D.	Non	Non	Non	N. D.

N. D. = non déclaré

Discussion

Résumé des données probantes

Efficacité

L'analyse des 12 essais montre des résultats mitigés, laissant entendre que le TCZ est d'une efficacité variable découlant vraisemblablement d'une hétérogénéité dans les devis et les populations de patients des différents essais. Bien que le TCZ semble effectivement améliorer considérablement la durée de l'hospitalisation et le critère d'évaluation de la VM ou du décès (au moins la moitié des essais montrant des résultats statistiquement significatifs), les résultats concernant les effets sur les autres critères d'évaluation mentionnés demeurent peu concluants. Il est important de noter que le TCZ semble plus efficace que les SU et qu'il montre des signes de résultats favorables sur le plan clinique, bien qu'on ne sache pas avec certitude chez quels types de patients il fonctionne le mieux. Ces conclusions sont semblables à celles tirées dans le premier rapport de l'ACMTS, publié en 2021, à savoir que les données probantes relatives à l'efficacité ne sont pas claires¹.

Parmi les six essais^{4,6,9,11,12,14} qui évaluent statistiquement la durée de l'hospitalisation, trois^{4,6,9} d'entre eux montrent que le TCZ améliore significativement ce critère d'évaluation; deux de ces essais sont l'essai REMAP-CAP⁶ et l'essai COVACTA 2021⁹. Il est important de noter que les populations de patients varient beaucoup sur le plan de la gravité et du pronostic de la maladie. De la même façon, parmi les six essais^{3,6,8,11,12,14} qui évaluent le critère d'évaluation de la VM ou du décès, quatre^{3,6,11,12} d'entre eux montrent que le TCZ améliore de façon statistiquement significative ce critère d'évaluation; deux de ces essais sont l'essai RECOVERY³ et l'essai REMAP-CAP⁶. Le premier rapport de l'ACMTS¹ indique que quatre des cinq essais retenus démontrent l'effet bénéfique du TCZ sur le critère d'évaluation combiné de la VM ou du décès, ce qui concorde avec les résultats du présent rapport. La documentation publiée relatant ces critères d'évaluation montre des résultats semblables à ceux du présent rapport.

Efficacité

Le tocilizumab pourrait réduire la durée d'hospitalisation et de la ventilation mécanique ou les décès, mais les autres résultats déclarés restent peu concluants. Le tocilizumab semble plus efficace que les soins usuels.

Une métaanalyse récente comportant six ECR (lesquels font partie du présent rapport) révèle que le traitement par le TCZ est associé à une réduction statistiquement significative de la VM ou du décès (RR = 0,83; IC à 95 % de 0,74 à 0,92; I² = 0; tau² = 0)¹⁵. Une autre métaanalyse révèle également des résultats statistiquement significatifs concernant le critère d'évaluation de la VM ou du décès lorsque l'on met en commun huit ECR (RR = 0,81; IC à 95 % de 0,72 à 0,90; P < 0,001) et le critère d'évaluation du délai avant la mise en congé de l'hôpital lorsque l'on met en commun cinq ECR (RRI = 1,30; IC à 95 % de 1,16 à 1,45; P < 0,001)¹⁶. Les essais RECOVERY³, REMAP-CAP⁶ et COVACTA 2021⁹ montrent que le TCZ améliore de façon statistiquement significative plusieurs critères d'évaluation. Notamment, l'essai RECOVERY³ montre que le TCZ améliore les critères d'évaluation du délai avant la mise en congé de l'hôpital, de la VM ou du décès et de la VME; l'essai REMAP CAP⁶ révèle des résultats statistiquement significatifs concernant l'état clinique, la durée de l'hospitalisation, la mise en congé de l'USI, la VM ou le décès et l'arrêt de la ventilation ou de l'oxygène d'appoint; l'essai COVACTA 2021⁹ montre une amélioration statistiquement significative de l'échec clinique et de la durée de l'hospitalisation. Fait intéressant, les résultats provenant des essais REMAP-CAP⁶ et RECOVERY³ seraient attribuables à plus de 80 % des patients des essais qui reçoivent des corticostéroïdes et chez qui l'on administre le TCZ au début de l'infection (hospitalisation depuis deux jours pour l'essai RECOVERY³ et moins de 24 heures à l'USI pour l'essai REMAP CAP⁶) ([tableau 9](#)). En outre, ces deux essais recrutent des patients présentant une COVID-19 cliniquement soupçonnée ou confirmée par des analyses de laboratoire. Les essais REMAP-CAP⁶ et COVACTA 2021⁹ excluent les patients chez qui le décès est imminent, ce qui peut influencer sur les critères d'évaluation importants de l'état clinique et de l'échec clinique. L'essai RECOVERY³ ne comporte aucun patient ayant des antécédents médicaux qui feraient en sorte qu'une participation à l'essai les exposerait à un risque important, et l'essai REMAP-CAP⁶ est le seul essai qui ne compte que des patients admis à l'USI.

À noter

Les résultats significatifs de 2 essais (REMAP-CAP et RECOVERY) pourraient être attribuables à l'administration de tocilizumab tôt pendant l'infection et des corticostéroïdes en même temps que le traitement.

Il est important de noter que les essais COVACTA examinent la même cohorte de patients à différents moments, ce qui donne un aperçu des effets du traitement à plus long terme et permet de mieux comprendre son efficacité et son innocuité. La situation est tout autre pour les essais CURMINO qui examinent deux cohortes distinctes de patients. Cela limite la généralisabilité des résultats des essais, mais offre des perspectives différentes.

Si l'on examine l'état, l'amélioration et l'échec cliniques, il est difficile de conclure qu'il est avantageux d'utiliser le TCZ pour améliorer l'état clinique et diminuer l'échec clinique, car ce critère d'évaluation n'est pas systématiquement évalué dans tous les essais. Bien que cinq^{4,6,9,10,12} des neuf^{4,6-10,12-14} essais montrent des résultats statistiquement significatifs quant à l'efficacité du traitement par le TCZ, ces résultats ne sont peut-être pas représentatifs de l'efficacité du TCZ pour l'ensemble de tous les critères d'évaluation de l'efficacité pertinents sur le plan clinique. En ce qui concerne les autres critères d'évaluation de l'efficacité, peu de données probantes montrent que le TCZ diminue l'incidence de la VME ou augmente l'arrêt de la ventilation ou de l'oxygène d'appoint, sauf dans les essais REMAP-CAP⁶ et RECOVERY³. Fait intéressant, l'essai TOCI-2⁷, qui est mené chez une population de patients gravement malades ou admis à l'USI, montre des résultats contraires à ceux des essais RECOVERY³ et REMAP-CAP⁶ qui comportent des populations de patients similaires. Cela peut être attribuable à l'absence de dexaméthasone (DEX) comme traitement combiné au médicament à l'étude. Hermine et ses collaborateurs^{7,8} ont réalisé un autre essai¹⁷ pour savoir si le traitement par le TCZ en combinaison avec la DEX par rapport à la DEX seule est efficace et sûr. Leurs résultats ne montrent aucune différence statistiquement significative lorsque l'on traite des patients atteints de la forme modérée ou grave de la COVID-19. Toutefois, d'autres essais sont nécessaires, dont certains devraient envisager l'ajout d'un troisième groupe pour comparer le TCZ seul au TCZ combiné à la DEX et à la DEX seule.

Innocuité

Les deux critères d'évaluation de l'innocuité examinés dans le présent rapport sont la mortalité et les EIG. Par l'entremise de l'analyse des 12 essais, on ignore encore si le TCZ améliore sensiblement les critères d'évaluation de la mortalité chez les patients atteints de la COVID-19. Parmi les dix essais^{3,6-14} qui mentionnent une signification statistique des résultats relatifs à la mortalité, seuls deux essais^{3,6} montrent que le TCZ améliore significativement les critères d'évaluation de la mortalité^{3,6} et de la survie au 90^e jour^{3,6}.

Ces résultats significatifs seraient attribuables au traitement concomitant par des corticostéroïdes, à l'administration précoce du traitement au cours de l'évolution clinique et à l'inclusion de patients chez qui l'on soupçonne une COVID-19, sans qu'elle soit confirmée. Un seul essai¹⁰ analyse les critères d'évaluation de la mortalité en fonction des affections comorbides et révèle que le TCZ améliore de façon statistiquement significative les critères d'évaluation de la mortalité au 60^e jour chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Par ailleurs, le TCZ et le placebo administrés en combinaison avec les SU montrent des résultats comparables en ce qui a trait aux critères d'évaluation de la mortalité pour toutes les autres affections comorbides.

En ce qui concerne les EIG, seuls trois essais^{6,7,11} mentionnent la signification statistique de leurs résultats. Parmi eux, un essai⁷ montre que le TCZ diminue de façon statistiquement significative le nombre d'EIG par rapport à son comparateur, et un autre⁸ révèle que le TCZ diminue significativement la fréquence du SDRA par rapport à son comparateur. Étant donné le nombre limité de données sur la signification statistique, il est difficile de savoir quelles sont les caractéristiques des patients ou du traitement qui feraient en sorte que le TCZ serait plus avantageux que les SU seuls ou en combinaison avec le placebo pour diminuer la fréquence du SDRA et des EIG. Par conséquent, aucune conclusion ne peut être tirée sur l'effet du TCZ sur la fréquence des EIG.

Innocuité

L'innocuité du tocilizumab demeure incertaine, car peu d'essais font état d'importants critères d'évaluation de l'innocuité autres que le décès.

Des métaanalyses ont été effectuées pour trouver l'association entre le TCZ et les critères d'évaluation de l'innocuité. Deux métaanalyses^{18,19} révèlent que la mortalité au 28^e jour et au 30^e jour diffère en fonction du type d'essai ou de la gravité de la COVID 19. La métaanalyse de Peng et al. regroupe un RR sommaire pour la mortalité toutes causes confondues et montre qu'il est de 0,89 (IC à 95 % de 0,82 à 0,96; P = 0,003) pour le TCZ¹⁸. Toutefois, lorsque l'on ne soumet à l'analyse que les essais examinés par les pairs et les ECR menés à double insu, l'association entre le traitement par le TCZ et la mortalité toutes causes confondues n'est plus statistiquement significative. De la même façon, la métaanalyse de Yu et al. montre que l'effet du TCZ sur la mortalité toutes causes confondues au 28^e jour diffère selon la gravité de la COVID-19¹⁹. Seuls les groupes de patients chez qui la COVID-19 est de gravité modérée ou grave sont moins susceptibles de connaître un EIG attribuable au traitement par le TCZ (RR = 0,89; IC à 95 % de 0,81 à 0,96; I2 = 0 %; 4 essais). Les essais COV-AID⁵, RECOVERY³ et COVACTA 2021⁹ font partie des quatre essais retenus pour l'analyse de Yu et al.¹⁹ Une métaanalyse similaire comprenant six essais^{6,8,9,12-14} retenus pour le présent rapport montre que la diminution de la mortalité toutes causes confondues par le TCZ n'est pas statistiquement significative (RR = 0,89; IC à 95 % de 0,81 à 0,98; P = 0,03; I2 = 0 %)²⁰. Parallèlement, les métaanalyses de Yu et al.¹⁹ et de Peng et al.¹⁸ montrent des résultats mitigés en ce qui concerne l'association entre le TCZ et le nombre d'EIG. Tandis que la métaanalyse de Peng et al.¹⁸ ne montre aucune association, celle de Yu et al.¹⁹ montre que le TCZ est efficace pour diminuer le nombre d'EIG par rapport au comparateur de chaque essai (RR = 0,83; IC à 95 % de 0,71 à 0,97). Les résultats partagés issus de ces métaanalyses concordent avec les résultats du présent rapport et sont vraisemblablement attribuables à la nature hétérogène de la gravité de la maladie, des médicaments et des SU concomitants, en plus du moment où le TCZ est administré au cours de l'évolution clinique de l'infection. Aucune métaanalyse n'a été réalisée dans le cadre du présent rapport, car le degré d'hétérogénéité des devis et des populations des essais est trop élevé pour compter sur des analyses fiables.

Lorsqu'il est question d'utiliser le TCZ chez des adultes hospitalisés, les recommandations et les données probantes cliniques actuelles corroborent celles des essais RECOVERY³ et REMAP-CAP⁶. Ces essais sont solides sur le plan méthodologique, la taille de l'échantillon de l'essai RECOVERY étant importante (4116 patients), et l'essai REMAP-CAP examine le sarilumab, un autre antagoniste de l'IL-6. Le [tableau 17](#) présente un résumé de l'utilisation du TCZ dans ces essais, qui peut être appliquée pour élaborer des normes de pratique conformes aux recommandations cliniques actuelles^{21,22}.

À noter

Les recommandations cliniques actuelles et les données probantes vont dans le sens de reproduire les caractéristiques dans les essais RECOVERY et REMAP-CAP pour le tocilizumab chez l'adulte hospitalisé atteint de la COVID-19.

Tableau 17

Résumé des essais RECOVERY et REMAP-CAP

Essai	Caractéristiques des patients	Méthodologie	Traitement	Autres traitements
RECOVERY³ N = 4,116	Adultes hospitalisés présentant une COVID 19 cliniquement soupçonnée ou confirmée Hypoxie (saturation en oxygène < 92 % à l'air ambiant ou nécessitant un apport d'oxygène) et inflammation systémique (taux de protéine C réactive ≥ 75 mg/l)	Administré dans les 24 h suivant le recrutement Dose supplémentaire de 12 h à 24 h plus tard si aucune amélioration	Dose de TCZ stratifiée en fonction du poids : <ul style="list-style-type: none"> • 800 mg si poids > 90 kg • 600 mg si poids > 65 kg et ≤ 90 kg • 400 mg si poids > 40 kg et ≤ 65 kg • 8 mg/kg si poids ≤ 40 kg 	Traitement en combinaison avec un corticostéroïde à action générale (> 80 % de la population ont reçu de la dexaméthasone)
Gordon et al. 2021 (REMAP-CAP)⁶ N = 865	Patients hospitalisés gravement malades présentant une COVID 19 cliniquement soupçonnée ou confirmée	Administré dans les 24 h suivant l'admission à l'USI Dose supplémentaire de 12 h à 24 h plus tard, à la discrétion du clinicien	TCZ : 8 mg/kg (max. 800 mg)	Traitement en combinaison avec des glucocorticoïdes (> 80 %)

Forces et limites de la revue systématique

Forces

La présente revue systématique comporte plusieurs forces. Tout d'abord, des critères d'évaluation d'importance précis sont relevés et comparés entre les essais. Cela permet de mieux comprendre l'effet du traitement par le TCZ sur des critères d'évaluation précis. En ce qui concerne les critères d'évaluation en particulier, nous avons également tiré parti des revues systématiques déjà réalisées pour corroborer nos résultats et assurer la robustesse des méthodes utilisées. Nous avons également pu nous concentrer sur plusieurs questions de recherche concernant l'efficacité, l'innocuité et les caractéristiques de population pour lesquelles le TCZ pourrait constituer une option thérapeutique viable. Ensuite, les essais retenus du présent rapport tentent tous de répondre aux mêmes questions, permettant ainsi de produire un rapport robuste et complet. La plupart des essais montrent un risque de biais faible, permettant ainsi une confiance dans les essais par rapport à l'effet réel. Enfin, les essais retenus ont été menés dans des pays à revenu élevé; ce qui rend ces essais comparables à notre système canadien et à notre niveau de ressources.

Limites

Notre revue systématique comporte plusieurs limites. Premièrement, chaque population des essais est hétérogène. Les caractéristiques des populations étudiées diffèrent quant au statut de confirmation de la COVID-19, à l'admission à l'unité de soins intensifs ou de soins courants, à la ventilation, aux affections comorbides et au statut de risque élevé ou de minorité. De plus, l'administration du traitement est hétérogène : le moment où le TCZ est administré au cours de l'évolution clinique de la maladie, l'administration d'une deuxième dose aux patients qui ne montrent aucune amélioration et la posologie du TCZ ne sont pas uniformes d'un essai à un autre. Cela a pu faire en sorte que certains essais montrent des résultats significatifs et d'autres non. Deuxièmement, comme bon nombre des essais sont internationaux, on constate un manque d'uniformité

Forces

Dans cette revue systématique, des critères d'évaluation d'importance des 12 essais sont relevés; tous présentent un faible risque de biais et tentent de répondre à des questions semblables.

Limites

Les principales limites des études retenues sont l'hétérogénéité des populations étudiées et des caractéristiques des traitements et des soins usuels dans l'ensemble des études.

dans les SU prodigués dans les centres et les pays où sont menés les essais. Les SU sont hétérogènes dans tous les essais, car les médicaments et la proportion de patients recevant les médicaments sont différents. Troisièmement, 8 des 12 essais sont menés en mode ouvert, ce qui peut introduire des biais et limiter la généralisabilité des critères d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité mentionnés. Toutefois, pour bon nombre d'essais sur des médicaments menés en milieu hospitalier, il s'agit d'une limite inévitable, et les critères d'évaluation qui sont quantitatifs et évalués de façon objective sont probablement moins sensibles à ces biais. Quatrièmement, il y a un risque de biais dans l'évaluation des critères d'évaluation lorsque le taux de protéine C-réactive est utilisé comme indicateur d'affectation au groupe de traitement. Cela peut révéler quels sont les patients qui font partie du groupe de traitement. Enfin, la plupart des essais qui mentionnent des critères d'évaluation de l'innocuité ne sont pas assez puissants, ce qui peut se traduire par une incapacité des essais à détecter vraiment une différence dans les divers critères d'évaluation et le risque d'erreur de type II. Cela peut être attribuable au fait que les critères d'évaluation de l'innocuité ne constituent pas l'élément central des essais.

Conclusions et incidences pour les décisions ou les politiques

Le présent rapport résume les résultats d'ECR menés sur l'efficacité clinique et l'innocuité du TCZ par rapport aux SU seuls^{3-8,11,13} ou en combinaison avec un placebo^{9,10,12,14} chez les adultes hospitalisés atteints de la COVID-19. En ce qui concerne les critères d'évaluation d'intérêt, le TCZ ne semble pas systématiquement plus efficace que les SU seuls ou en combinaison avec un placebo, comme en témoignent les résultats mitigés. Deux critères d'évaluation, soit la durée de l'hospitalisation et le critère combiné de la VM ou du décès, montrent qu'un nombre plus élevé d'essais donnent l'avantage au TCZ, mais cette conclusion peut être attribuable au biaisement des résultats et à l'hétérogénéité des essais. Dans l'ensemble, le TCZ est généralement sûr, mais peu d'essais font état de critères d'évaluation de l'innocuité importants, et la plupart d'entre eux ne seraient pas assez puissants pour effectuer une véritable évaluation de l'innocuité. Il convient de noter que les essais RECOVERY et REMAP-CAP ont mis en place des stratégies d'instauration précoce du traitement associées à une administration concomitante de corticostéroïdes ou de glucocorticoïdes à action générale qui leur permettent de montrer des résultats favorables. Cette constatation correspond à la recommandation formulée par l'*Infectious Disease Society of America*²². Les populations de ces essais seraient les plus aptes à tirer profit du traitement par le TCZ. Notre analyse montre peu ou pas de données probantes sur l'effet du TCZ chez les patients présentant un système immunitaire affaibli, des affections comorbides ou des infections bactériennes concomitantes, laissant un vide dans les connaissances actuelles et des domaines importants à étudier.

Élaboration de politiques

Le tocilizumab serait sûr et efficace chez certains patients hospitalisés atteints de COVID-19. Les patients au profil semblable à ceux des essais RECOVERY et REMAP-CAP en tireraient le meilleur avantage.

Dans l'ensemble, les données probantes mettent en évidence que le TCZ est vraisemblablement sûr et efficace chez certains types de patients hospitalisés atteints de la COVID-19, les patients présentant les mêmes caractéristiques que ceux des essais RECOVERY et REMAP-CAP sont ceux chez qui il est le plus avantageux. Bien que dans l'ensemble ces essais soient solides sur le plan méthodologique, il faut davantage de données probantes pour mieux comprendre l'utilisation optimale du TCZ dans le traitement des patients chez qui il serait le plus avantageux. Enfin, comme on le voit souvent, certaines populations sont exclues de tous les essais, et il est nécessaire de les inclure dans les prochains essais.

Références

1. Manoharan A, Perras C, Grobelna A. Tocilizumab and sarilumab: evidence review and appraisal. In: (*CADTH Health Technology Review*). Ottawa (ON): CADTH; 2021: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/covid-19/hc0014-001-tocilizumab-and-sarilumab-update1-mar25.pdf>. Accessed 2023 Jul 26.
2. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
3. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637-1645.
4. Broman N, Feuth T, Vuorinen T, et al. Early administration of tocilizumab in hospitalized COVID-19 patients with elevated inflammatory markers; COVIDSTORM-a prospective, randomized, single-centre, open-label study. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(6):844-851.
5. Declercq J, Van Damme KFA, De Leeuw E, et al. Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factorial, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(12):1427-1438.
6. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491-1502.
7. Hermine O, Mariette X, Porcher R, Resche-Rigon M, Tharaux PL, Ravaud P. Effect of interleukin-6 receptor antagonists in critically ill adult patients with COVID-19 pneumonia: two randomised controlled trials of the CORIMUNO-19 Collaborative Group. *Eur Respir J*. 2022;60(2):08.
8. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Int Med*. 2021;181(1):32-40.
9. Rosas IO, Brau N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1503-1516.
10. Rosas IO, Brau N, Waters M, et al. Tocilizumab in patients hospitalised with COVID-19 pneumonia: efficacy, safety, viral clearance, and antibody response from a randomised controlled trial (COVACTA). *EClinicalMedicine*. 2022;47:101409.
11. Rutgers A, Westerweel PE, van der Holt B, et al. Timely administration of tocilizumab improves outcome of hospitalized COVID-19 patients. *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 2022;17(8):e0271807.
12. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(1):20-30.
13. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Int Med*. 2021;181(1):24-31.
14. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2333-2344.
15. Gupta S, Padappayil RP, Bansal A, Daouk S, Brown B. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Investig Med*. 2022;70(1):55-60.
16. Zhang C, Jin H, Wen YF, Yin G. Efficacy of COVID-19 treatments: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Public Health*. 2021;9:729559.

17. Hermine O, Mariette X, Porcher R, et al. Tocilizumab plus dexamethasone versus dexamethasone in patients with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia: a randomised clinical trial from the CORIMUNO-19 study group. *EClinicalMedicine*. 2022;46:101362.
18. Peng J, She X, Mei H, et al. Association between tocilizumab treatment and clinical outcomes of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Aging*. 2022;14(2):557-571.
19. Yu SY, Koh DH, Choi M, et al. Clinical efficacy and safety of interleukin-6 receptor antagonists (tocilizumab and sarilumab) in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Microbes Infect*. 2022;11(1):1154-1165.
20. Piscocya A, Parra Del Riego A, Cerna-Viacava R, et al. Efficacy and harms of tocilizumab for the treatment of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 2022;17(6):e0269368.
21. Morris AM, Stall NM, Bobos P, et al. Tocilizumab for hospitalized patients with COVID-19. *Sci Briefs*. 2021;2(11). https://covid19-sciencetable.ca/wp-content/uploads/2021/03/Science-Brief_Tocilizumab_20210302_version1.1_published-2.pdf. Accessed 2023 Jul 26.
22. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2022.

Rédaction

Examen clinique

Jessica Riad a contribué à l'analyse des données ainsi qu'à la rédaction et à la révision du présent rapport.

Lydia Wadie a procédé à l'extraction et à l'analyse des données et collaboré à la rédaction et à la relecture du présent rapport.

Theresa Aves a participé à l'analyse des données ainsi qu'à la rédaction et à la relecture du rapport.

Mina Tadrous a examiné les essais, participé à la rédaction et à la relecture du rapport, et collaboré à la méthodologie et au style.

Sciences de l'information sur la recherche

Carolyn Spry a conçu et mis en œuvre les stratégies de recherche documentaire, suivi les alertes de recherche, préparé la section de la méthodologie de recherche et l'annexe, assuré la gestion des références du rapport et approuvé la version finale du rapport présentée en vue d'une publication.

Collaboration

Expertise en la matière

Les personnes ci-dessous ont fourni leurs commentaires sur ce rapport :

Emily Reynen, B. Sc. Pharm., M. D., CM, D. Pharm.

Professeure associée
Université Queen's
Kingston (Ontario)

Remerciements

L'ACMTS tient à reconnaître le soutien des personnes suivantes :

Christine Perras et David Stock pour l'examen des versions préliminaires et de la version définitive du présent rapport;
Emily Farrell pour le soutien à la mobilisation des connaissances;
Brandy Appleby pour le soutien à la gestion de projet.

Conflits d'intérêts

Mina Tadrous a divulgué les éléments suivants :

Fonds ou paiement de déplacements

Green Shield Canada : analyse de données (2021)

Emily Reynen a divulgué les éléments suivants :

LifeArc Charities (R.-U.) : cochercheuse (membre) de l'étude intitulée Nebulized Furosemide for Pulmonary Inflammation in intubated, mechanically ventilated patients with COVID-19— a phase II/phase III study

TELUS Solutions en santé : production d'un rapport complet d'évaluation d'une technologie de la santé (ETS) et d'une recommandation sur le contenu de la liste des médicaments assurés de TELUS Santé (membre).

Comité d'évaluation des médicaments de l'Ontario : membre du Comité (membre).

Aucun autre conflit d'intérêts n'a été déclaré.

Pour en savoir plus sur CoLab et son travail, visitez colab.cadth.ca/fr/



L'Agence des médicaments et des technologies de la santé au Canada



Ces travaux ont reçu des fonds de l'ACMTS dans le cadre du Programme d'évaluation postcommercialisation des médicaments, lui-même financé par Santé Canada.

Avis de non-responsabilité : Ce document est diffusé à titre d'information exclusivement et son contenu ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. Vous portez l'entière responsabilité de l'utilité de l'information et vous vous y fiez à vos risques et périls.

Bien que l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu du présent document au moment de sa publication, elle décline toute responsabilité à cet égard. Your use of this information is subject to this disclaimer and the Terms of Use at cadth.ca. L'ACMTS n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS. L'ACMTS n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS : L'ACMTS est un organisme sans but lucratif dont le mandat est de fournir aux décideurs du système de santé canadien des preuves objectives leur permettant de prendre des décisions éclairées concernant l'usage optimal des médicaments et des dispositifs médicaux au sein de notre système de santé.

CoLab : CoLab est un réseau pancanadien d'experts de la recherche appliquée, des méthodologies scientifiques et de l'analyse de données. Les membres travaillent avec le Programme d'évaluation postcommercialisation des médicaments de l'ACMTS afin de fournir en temps opportun des données probantes fiables sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments après leur mise en marché.

Le présent document est la copropriété de l'ACMTS et de CoLab. Chaque Partie est titulaire d'une licence non exclusive, limitée, exempte de redevances, mondiale, non transférable, entièrement payée et irrévocable pour utiliser le rapport en appui à ses objectifs, à sa mission et à ses exigences raisonnables d'exploitation.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et par d'autres lois en vigueur au pays et accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée à la condition qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Appendix 1: Literature Search Strategy

Clinical Literature Search

Overview

Interface: Ovid

Databases

- MEDLINE All (1946-present)
- Embase (1974-present)

Note: Subject headings and search fields have been customized for each database. Duplicates between databases were removed in Ovid.

Date of search: May 1, 2023

Alerts: Bi-weekly search updates until June 19.

Search filters applied: randomized controlled trials;
controlled clinical trials

Limits

- Language limit: English- and French-language
- Conference abstracts: excluded

Table 18

Syntax Guide

Syntax	Description
/	At the end of a phrase, searches the phrase as a subject heading
exp	Explode a subject heading
*	Before a word, indicates that the marked subject heading is a primary topic; or, after a word, a truncation symbol (wildcard) to retrieve plurals or varying endings
adj#	Requires terms to be adjacent to each other within # number of words (in any order)
.ti	Title
.ot	Original title
.ab	Abstract
.hw	Heading word; usually includes subject headings and controlled vocabulary
.kf	Keyword heading word
.dq	Candidate term word (Embase)
.pt	Publication type
.rn	Registry number
.nm	Name of substance word (MEDLINE)
medall	Ovid database code: MEDLINE All, 1946 to present, updated daily
oemezd	Ovid database code; Embase, 1974 to present, updated daily

Multidatabase Strategy

- 1 (RHPM-1 or RG-1569 or RG1569 or R-1569 or R1569 or BAT-1806 or BAT1806 or I031V2H011 or MSB11456 or MSB-11456 or tocilizumab* or atlizumab* or RO-4877533 or RO4877533 or Actemra* or roactemra* or lusinex*).ti,ab,kf,hw,rn,nm. 33724
- 2 exp Covid-19/ or SARS-CoV-2/591399
- 3 (coronavirus/ or betacoronavirus/ or coronavirus infections/) and (disease outbreaks/ or epidemics/ or pandemics/) 49541
- 4 (nCoV* or 2019nCoV or 19nCoV or COVID19* or COVID or SARS-COV-2 or SARS-COV2 or SARSCOV-2 or SARSCOV2 or Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 or Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2).ti,ab,kf,nm,ox,rx,px. 766544
- 5 ((new or novel or "19" or "2019" or Wuhan or Hubei or China or Chinese) adj3 (coronavirus* or corona virus* or betacoronavirus* or CoV or HCoV)).ti,ab,kf,ot. 191700
- 6 ((coronavirus* or corona virus* or betacoronavirus*) adj3 (pandemic* or epidemic* or outbreak* or crisis)).ti,ab,kf,ot. 32458
- 7 ((Wuhan or Hubei) adj5 pneumonia).ti,ab,kf,ot. 1035
- 8 or/2-7 810986
- 9 1 and 8 10600
- 10 9 use medall 2002
- 11 *tocilizumab/ 5813
- 12 (RHPM-1 or RG-1569 or RG1569 or R-1569 or R1569 or BAT-1806 or BAT1806 or MSB11456 or MSB-11456 or tocilizumab* or atlizumab* or RO-4877533 or RO4877533 or Actemra* or roactemra* or lusinex*).ti,ab,kf,dq. 20028
- 13 11 or 12 20233
- 14 exp Coronavirus disease 2019/ 573486
- 15 sars-related coronavirus/ or SARS coronavirus/ 14973
- 16 (coronavirinae/ or betacoronavirus/ or coronavirus infection/) and (epidemic/ or pandemic/) 48839
- 17 (nCoV* or 2019nCoV or 19nCoV or COVID19* or COVID or SARS-COV-2 or SARSCOV-2 or SARS-COV2 or SARSCOV2 or Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 or Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2).ti,ab,kf,hw,ot. 780022

- 18 ((new or novel or "19" or "2019" or Wuhan or Hubei or China or Chinese) adj3 (coronavirus* or corona virus* or betacoronavirus* or CoV or HCoV)).ti,ab,kf,hw,ot. 458947
- 19 ((coronavirus* or corona virus* or betacoronavirus*) adj3 (pandemic* or epidemic* or outbreak* or crisis)).ti,ab,kf,ot. 32458
- 20 ((Wuhan or Hubei) adj5 pneumonia).ti,ab,kf,ot. 1035
- 21 or/14-20 820008
- 22 13 and 21 5103
- 23 22 use oomezd3254
- 24 23 not (conference abstract or conference review).pt. 2310
- 25 10 or 24 4312
- 26 (Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial or Pragmatic Clinical Trial or Equivalence Trial or Clinical Trial, Phase III).pt. 687142
- 27 Randomized Controlled Trial/ 1373785
- 28 exp Randomized Controlled Trials as Topic/ 424519
- 29 "Randomized Controlled Trial (topic)"/ 258768
- 30 Controlled Clinical Trial/ 564430
- 31 exp Controlled Clinical Trials as Topic/ 439892
- 32 "Controlled Clinical Trial (topic)"/ 13560
- 33 Randomization/ 206025
- 34 Random Allocation/ 202156
- 35 Double-Blind Method/ 359975
- 36 Double Blind Procedure/ 209818
- 37 Double-Blind Studies/ 342394
- 38 Single-Blind Method/ 82187
- 39 Single Blind Procedure/ 51584
- 40 Single-Blind Studies/ 84252
- 41 Placebos/ 381404
- 42 Placebo/ 402195
- 43 Control Groups/ 112889
- 44 Control Group/ 112889
- 45 (random* or sham or placebo*).ti,ab,hw,kf. 4333591
- 46 ((singl* or doubl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf. 627093
- 47 ((tripl* or trebl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf. 3697

- 48 (control* adj3 (study or studies or trial* or group*)).ti,ab,kf. 2931414
 - 49 (Nonrandom* or non random* or non-random* or quasi-random* or quasirandom*).ti,ab,hw,kf.
124024
 - 50 allocated.ti,ab,hw. 191670
 - 51 ((open label or open-label) adj5 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf. 130800
 - 52 ((equivalence or superiority or non-inferiority or noninferiority) adj3 (study or studies or trial*)).
ti,ab,hw,kf. 30180
 - 53 (pragmatic study or pragmatic studies).ti,ab,hw,kf. 1496
 - 54 ((pragmatic or practical) adj3 trial*).ti,ab,hw,kf. 16292
 - 55 ((quasiexperimental or quasi-experimental) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf. 31221
 - 56 (phase adj3 (III or "3") adj3 (study or studies or trial*)).ti,hw,kf. 161047
 - 57 or/26-56 6327652
 - 58 25 and 57 955
 - 59 remove duplicates from 58 546
 - 60 limit 59 to (english or french) 527
- MEDLINE results: 381, Embase results: 146

Clinical Trials Registries

ClinicalTrials.gov

Produced by the U.S. National Library of Medicine. Targeted search used to capture registered clinical trials.

Search results: 40 Studies found for: tocilizumab | "COVID-19" | Completed Studies

Appendix 2: Supplemental Tables

Table 19

Comorbidities of Patients of the Included RCTs (12 studies)

Study	Comorbidity	TCZ	Comparators
RECOVERY ³	Diabetes	569 (28%)	600 (29%)
	Heart Disease	435 (22%)	497 (24%)
	Chronic Lung disease	473 (23%)	484 (23%)
	Tuberculosis	3 (<1%)	5 (<1%)
	HIV	7 (<1%)	8 (<1%)
	Severe liver disease	14 (1%)	10 (<1%)
	Severe kidney impairment	118 (6%)	99 (5%)
	Any of the above	1100 (54%)	1163 (56%)
Broman et al. 2022 (COVIDSTORM) ⁴	Diabetes	15 (26.3%)	6 (20.7%)
	Chronic heart failure	4 (7.0%)	1 (3.5%)
	Hypertension	22 (38.6%)	10 (34.5%)
	Atherosclerosis	7 (12.3%)	2 (6.9%)
	COPD	2 (3.5%)	1 (3.5%)
	Asthma	9 (15.8%)	3 (10.3%)
	Obstructive sleep apnoea	9 (15.8%)	8 (27.6%)
	Malignancy (treated or untreated)	6 (10.5%)	4 (13.8%)
	Obesity	34 (60.7%)	20 (69.0%)
≥1 diagnosis	47 (82.5%)	24 (82.7%)	
Declercq et al. 2021 (COV-AID) ⁵	Diabetes	59 (26%)	36 (31%)
	CVD	46 (20%)	24 (21%)
	Arterial Hypertension	115 (51%)	46 (40%)
	CKD	25 (11%)	12 (10%)

Study	Comorbidity	TCZ	Comparators
Gordon et al. 2021 (REMAP-CAP) ⁶	Diabetes	123 of 349 (35.2%)	150 of 401 (37.4%)
	Severe CVD	34 of 339 (10.0%)	47 of 395 (11.9%)
	Respiratory disease	82 of 349 (23.5)	98 of 401 (24.4)
	Kidney disease	30 of 312 (9.6)	43 of 372 (11.6)
	Liver cirrhosis/failure	2 of 339 (0.6)	1 of 395 (0.3)
	Immunosuppressive disease	8 of 348 (2.3)	14 of 401 (3.5)
Hermine et al. 2021 (CORIMUNO-19: TOCI-2) ⁷	Diabetes	20 (41%)	12 (29%)
	Chronic cardiac disease	14 (29%)	13 (32%)
	Chronic pulmonary disease (not asthmas)	3 (6%)	4 (10%)
	Asthma	3 (6%)	2 (5%)
	CKD (Stage 1-3) or dialysis	3 (6%)	3 (7%)
Hermine et al. 2022 (CORIMUNO-19: TOCI-1) ⁸	Diabetes	20 of 61 (33%)	23 of 67 (34%)
	Chronic cardiac disease	20 of 61 (33%)	20 of 67 (30%)
	Chronic pulmonary disease (not asthmas)	3 of 61 (5%)	3 of 67 (5%)
	Asthma	5 of 61 (8%)	3 of 67 (5%)
	CKD (Stage 1-3) or dialysis	5 of 61 (8%)	13 of 67 (19%)
	Active malignant neoplasm	4 of 61 (7%)	5 of 67 (8%)
Rosas et al. 2021 (COVACTA) ⁹	Diabetes	105 (35.7%)	62 (43.1%)
	Cardiovascular impairment	105 (35.7%)	35 (24.3%)
Rosas 2022. (COVACTA) ¹⁰	Hypertension	178 (60.5%)	94 (65.3%)
	Chronic lung disease	49 (16.7%)	22 (15.3%)
	Hepatic impairment	6 (2.0%)	2 (1.4%)
	Obesity	63 (21.4%)	27 (18.8%)
	>1 diagnosis	231 (78.6%)	124 (86.1%)

Study	Comorbidity	TCZ	Comparators
Rutgers et al. 2022 ¹¹	Total number (e.g., malignancies, autoimmune disease, transplant)	127 (73%)	136 (76%)
Salama et al. 2021 (EMPACKTA) ¹²	Diabetes	105 (42.0%)	48 (37.8%)
	Myocardial infarction	4 (1.6%)	3 (2.4%)
	Atrial fibrillation	6 (2.4%)	6 (4.7%)
	Hypertension	119 (47.6%)	63 (49.6%)
	COPD	12 (4.8%)	5 (3.9%)
	Asthma	27 (10.8%)	16 (12.6%)
	Hyperlipidemia	70 (28.0%)	34 (26.8%)
	Stroke	8 (3.2%)	3 (2.4%)
	Obesity	54 (21.6%)	38 (29.9%)
	≥1 comorbidity	191 (76.4%)	96 (75.6%)
Salvarani et al. 2021 ¹³	Diabetes	10 (16.7%)	9 (13.6%)
	Hypertension	27 (45.0%)	29 (43.9%)
	COPD	2 (3.3%)	2 (3.0%)
	Obesity	16 (28.1%)	22 (36.1%)
Stone et al. 2020 ¹⁴	Diabetes	45 (28%)	30 (37%)
	Heart failure	17 (11%)	7 (9%)
	History of myocardial infarction	15 (9%)	6 (7%)
	Hypertension	80 (50%)	38 (46%)
	COPD	15 (9%)	7 (9%)
	Asthma	15 (9%)	7 (9%)
	CKD	29 (18%)	13 (16%)
	History of Cancer	22 (14%)	8 (10%)
	Current Smoker	7 (4%)	0
Former Smoker	46 (29%)	26 (32%)	

COPD = chronic obstructive pulmonary disorder, CVD = cardiovascular disease, CKD = chronic kidney disease.

Table 20

Laboratory Values of Inclusion Criteria (12 studies)

Study	Inclusion criteria	Exclusion criteria
RECOVERY ³	<ul style="list-style-type: none"> Hypoxia (oxygen saturation < 92% on air, or requiring oxygen therapy) Evidence of systemic inflammation (CRP ≥ 75 mg/L) 	NA
Broman et al. 2022 (COVIDSTORM) ⁴	<ul style="list-style-type: none"> Hypoxemia: Peripheral oxygen saturation ≤93% on ambient air or respiratory rate >30/min At least 2 of 4: <ul style="list-style-type: none"> IL-6 >11.8 ng/L (2xULN) Ferritin >300 mg/L in women or > 800 mg/L in men (2 x ULN) D-dimer >1.5 mg/L C-reactive protein >40 mg/L 	<ul style="list-style-type: none"> ANC < 1.0 x 10⁹/L Platelet count < 50x10⁹/L ALT > 350 IU/L in women or > 500 IU/L in men (10 x UNL)
Declercq et al. 2021 (COV-AID) ⁵	<ul style="list-style-type: none"> Hypoxia: a ratio PaO₂ to FiO₂ (P:F ratio) of < 350 mm Hg on room air or < 280 mm Hg on supplemental oxygen and bilateral pulmonary infiltrates A single ferritin concentration measurement of > 2,000 mcg/L at inclusion when they immediately required high-flow oxygen or MV, or a ferritin concentration of > 1,000 mcg/L, which had been increasing over the previous 24 h, or lymphopenia below 800/mL with 2 of the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> An increasing ferritin concentration of > 700 mcg/L An increasing lactate dehydrogenase concentration of more than 300 international units (IU)/L An increasing CRP concentration of > 70 mg/L An increasing D-dimers concentration of > 1,000 ng/mL. If the patient had 3 of the previous criteria at hospital admission with lymphopenia of < 800/μL, there was no need to document an increase over 24 h 	<ul style="list-style-type: none"> Thrombocytopenia of < 50,000 per ¼L or neutropenia of < 1,500 per ¼L
Gordon et al. 2021 (REMAP-CAP) ⁶	NA	<ul style="list-style-type: none"> Baseline platelet count < 50 x 10⁹/L Baseline ALT or AST > 5 ULN
Hermine et al. 2021 (CORIMUNO-19: TOCI-2) ⁷	NA	<ul style="list-style-type: none"> Laboratory results out of range the ranges detailed below: <ul style="list-style-type: none"> ANC 1.0 ×10⁹/L or less platelets less 50 G/L
Hermine et al. 2022 (CORIMUNO-19: TOCI-1) ⁸	NA	<ul style="list-style-type: none"> Laboratory results out of range the ranges detailed below: <ul style="list-style-type: none"> ANC 1.0 ×10⁹/L or less platelets less 50 G/L

Study	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Rutgers et al. 2022 ¹¹	Have at least one of the following signs compatible with hyperinflammation: 1. need for supplemental oxygen (inspired by the ASTCT consensus grade 2 for CRS, generally matching a saturation < 94%) 2. and/or ferritin >2000ug/L or a doubling of serum ferritin in 20-48 hrs	NA
Salvarani et al. 2021 ¹³	An inflammatory phenotype defined by • a temperature > 38°C during the last 2 days or serum CRP ≥ 10 mg/dL • CRP level increased to at least twice the admission measurement	NA
Stone et al. 2020 ¹⁴	• One of the following laboratory parameters: CRP level 50 mg/L • Ferritin level 500 ng/L • D-dimer level 1,000 ng/L • Lactate dehydrogenase level > 250 U/L	NA

ALT = alanine transaminase; ANC = absolute neutrophil count; AST = aspartate transaminase; ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRP = c-reactive protein; CRS= cytokine release syndrome; FiO2 = fraction of inspired oxygen; MV = mechanical ventilation; NA = not applicable; PaO2 = partial pressure of oxygen.

Table 21

Medications Administered in UC (12 studies)

Study	Medication	TCZ	Comparators
RECOVERY ³	Corticosteroids	1462 (74%)	1568 (77%)
	Antivirals	48 (2%)	56 (3%)
	• Lopinavir-ritonavir	533 (27%)	600 (29%)
	• Remdesivir		
	Azithromycin or other macrolide	663 (34%)	657 (32%)
	Hydroxychloroquine	42 (2%)	36 (2%)
	REGN-COV2	164 (8%)	162 (8%)
Broman et al. 2022 (COVIDSTORM) ⁴	Glucocorticoid treatment at randomization	52 (91%)	29 (100%)

Study	Medication	TCZ	Comparators
Declercq et al. 2021 (COV-AID)⁵	Antibiotics	103 (45%)	55 (48%)
	Remdesivir	11 (5%)	6 (5%)
	Hydroxychloroquine	25 (11%)	15 (13%)
	Glucocorticoids	141 (62%)	72 (63%)
Gordon et al. 2021 (REMAP-CAP)⁶	Corticosteroids	50 (14.2%)	52 (12.9%)
	Covid-19 Antiviral	169 (47.9%)	217 (54.0%)
	Covid-19 Immunoglobulin	175 (49.6%)	202 (50.3%)
	Therapeutic Anticoagulation	119 (33.7%)	146 (36.3%)
	Macrolide	24 (6.8%)	27 (6.7%)
	Vitamin C	0	0
	Antiplatelet	7 (2.0%)	4 (1.0%)
	Statins Therapy	13 (3.7%)	13 (3.2%)
	Corticosteroids within 48 hours of randomization ^b	252 of 272 (92.7%)	293 of 312 (93.9%)
	Remdesivir within 48 hours of randomization ^b	10 of 341 (31.4%)	133 of 389 (34.2%)
Hermine et al. 2021 (CORIMUNO-19: TOCI-2)⁷	Anticoagulants	34 (69%)	29 (67%)
	Antibiotics	46 (94%)	38 (88%)
	• Azithromycin	• 5 (10%)	• 8 (19%)
	Hydroxychloroquine	10 (20%)	6 (14%)
	Antiviral drugs	8 (16%)	4 (9%)
	• Lopinavir/Ritonavir	• 5 (10%)	• 2 (5%)
• Osteltamivir	• 3 (6%)	• 2 (5%)	
Immuno-modulators	0	1 (2%)	
Corticosteroids	20 (41%)	17 (40%)	
• Dexamethasone	• 3 (6%)	• 1 (2%)	

Study	Medication	TCZ		Comparators	
		Before Randomization	After Randomization	Before Randomization	After Randomization
Hermine et al. 2022 (CORIMUNO-19: TOCI-1) ⁸	Anticoagulants	35 (56%)	39 (62%)	33 (49%)	38 (57%)
	Azithromycin	13 (21%)	10 (16%)	13 (19%)	10 (15%)
	Hydroxychloroquine	4 (6%)	5 (8%)	7 (10%)	8 (2%)
	Antiviral drugs	6 (10%)	1 (2%)	12 (18%)	4 (6%)
	• Lopinavir/Ritonavir	• 5 (8%)	• 1 (2%)	• 11 (16%)	• 3 (4%)
	• Lopinavir	• 1 (2%)	• 0	• 0	• 0
	• Remdesivir	• 0	• 0	• 0	• 1 (1.5%)
	• Osteltamivir	• 0	• 0	• 1 (1.5%)	• 0
Immuno-modulators	0	1 (2%)	0	4 (6%)	
Corticosteroids	10 (16%)	19 (30%)	12 (18%)	37 (55%)	
• Dexamethasone	• 4 (6%)	• 9 (14%)	• 5 (7%)	• 19 (28%)	
Rosas et al. 2021 ⁹ , 2022 ¹⁰ (COVACTA)	Glucocorticoids	57 (19.4%)		41 (28.5%)	
	Antiviral drugs	71 (24.1%)		42 (29.2%)	
Rutgers et al. 2022 ¹¹	Dexamethasone	151 (87%)		162 (90%)	
	Hydroxychloroquine	1 (1%)		4 (2%)	
	Remdesivir	36 (21%)		29 (16%)	
Salama et al. 2021 (EMPACTA) ¹²	Systemic Corticosteroids	200 (80.3%)		112 (87.5%)	
	• Dexamethasone	• 138 (55.4%)		• 86 (67.2%)	
	Antiviral	196 (78.7%)		101 (78.9%)	
	• Remdesivir	• 131 (52.6%)		• 75 (58.6%)	
Salvarani et al. 2021 ¹³	Hydroxychloroquine	53 (88.3%)		62 (93.9%)	
	Low-molecular-weight heparin	41 (68.3%)		40 (60.6%)	
	Antiretrovirals	21 (35.0%)		31 (47.0%)	
	Azithromycin	10 (16.7%)		16 (24.2%)	
Stone et al. 2020 ¹⁴	Remdesivir	53 (33%)		24 (29%)	
	Hydroxychloroquine	6 (4%)		3 (4%)	
	Glucorticoids	18 (11%)		5 (6%)	

^a Concomitant medication at day of randomization.

^b Added on as part of UC, available to all domains above.

The World Health Organization Clinical Progress Scale (WHO-CPS) is used to measure a patient's infectious disease severity across a range from 0 (not infected) to 10 (dead).

Table 22

WHO Clinical Progression Scale

Patient State	Descriptor	Score
Uninfected	Uninfected; no viral RNA detected	0
Ambulatory mild disease	Asymptomatic; viral RNA detected	1
	Symptomatic; independent	2
	Symptomatic; assistance needed	3
Hospitalized: moderate disease	Hospitalized; no oxygen therapy	4
	Hospitalized; oxygen by mask or nasal prongs	5
Hospitalized: severe disease	Hospitalized; oxygen by NIV or HFO	6
	Intubation and MV, $pO_2 / FiO_2 \geq 150$ or $SpO_2 / FiO_2 \geq 200$	7
	MV $pO_2 / FiO_2 < 150$ ($S pO_2 / FiO_2 < 200$) or vasopressors	8
	MV $pO_2 / FiO_2 < 150$ and vasopressors, dialysis, or ECMO	9
Dead	Dead	10

ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; FiO_2 = fraction of inspired oxygen; HFO= high-flow oxygen; MV = mechanical ventilation; NIV = noninvasive ventilation; pO_2 = partial pressure of oxygen; RNA = ribonucleic acid; SpO_2 = saturation of peripheral oxygen.

Source: Reprinted from Lancet Infectious Diseases. 2020 Aug; 20(8):e192-197, Marshall et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. Copyright 2020, with permission from Elsevier. <https://www.sciencedirect.com/journal/the-lancet-infectious-diseases>

The National Early Warning Score (NEWS 2) is a scale used to determine the degree of illness of a patient and prompts critical care intervention.

Table 23

National Early Warning Score

Indicators	3	2	1	0	1	2	3
Respiration rate	≤ 8	–	9-11	12-20	–	–	–
SpO ₂ scale 1	≤ 91	92-93	94-95	≥96	–	–	–
SpO ₂ scale 2	≤ 83	84-85	86-87	88-92 or ≥ 93 on air	93-94 on oxygen	95-96 on oxygen	≥97 on oxygen
Air (no machine) or oxygen	Oxygen	Oxygen	Oxygen	Air	–	–	–
Systolic blood pressure	≤90	91-100	101-110	111-219	–	–	–
Pulse	≤40	–	41-50	51-90	91-110	111-130	≥ 131
Consciousness	Alert	Alert	Alert	Alert	Alert	Alert	CVPU
Temperature	≤ 35.0	–	35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0	≥39.1	–
Score	Clinical Risk						
Aggregate score 0-4	Low clinical risk						
Score of 3 in any individual parameter	Low-medium clinical risk						
Aggregate score of 5-6	Medium clinical risk						
Aggregate score ≥7	High clinical risk						

Source: Zhang et al. The prognostic accuracy of National Early Warning Score 2 on predicting clinical deterioration for patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Med.* 2021;8:699880. Copyright 2021 The authors. Reprinted in accordance with Creative Commons Attribution License CC BY.