

17 mai 2021

Réponse rapide

COVID-19 et difficulté
d'approvisionnement / pénurie
anticipée de tocilizumab IV

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

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

RESPONSABILITÉ

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

MISE À JOUR

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

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2021

Bibliothèque et Archives Canada, 2021

ISBN : 978-2-550-89321-9

© Gouvernement du Québec, 2021

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et difficulté d'approvisionnement / pénurie anticipée de tocilizumab IV. Québec, Qc : INESSS; 2020. 64 p.

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

COVID-19 et difficulté d'approvisionnement / pénurie anticipée de tocilizumab IV

CONTEXTE

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

POSITIONS CLINIQUES DE L'INESSS – 17 mai 2021

Étant donné

- la démonstration récente des bénéfices d'une injection intraveineuse (IV) de tocilizumab IV sur la mortalité des patients atteints de la COVID-19 ayant recours à une oxygénothérapie, ce qui a entraîné un accroissement de la demande pour cette thérapie utilisée dans le traitement de maladies chroniques (p.ex. polyarthrite rhumatoïde) ;
- la recrudescence de cas de COVID-19 au Canada, mais aussi à l'international, notamment en raison de l'augmentation des variants du SRAS-CoV-2 plus contagieux ;
- les difficultés d'approvisionnement voire d'une pénurie anticipée de tocilizumab IV pour le traitement des patients atteints de la COVID-19 ;
- la prise de position d'autres provinces canadiennes pour tenter de préserver des stocks ;
- l'incertitude inhérente au processus d'allocations provinciales des traitements contre la COVID-19 achetés par le gouvernement fédéral dans le contexte de la pandémie ;
- les tensions anticipées au sein des établissements quant à la priorisation des patients atteints de la COVID-19 qui pourraient en bénéficier dans un contexte de rareté ; et
- le stress des usagers atteints de maladies chroniques, dont la qualité de vie est

améliorée par cette thérapie, qui pourraient devoir changer de traitement advenant le rationnement de l'usage de tocilizumab IV pour ultimement sauver la vie de patients atteints de la COVID-19.

L'INESSS a mené une réflexion sur différentes stratégies possibles pour favoriser un usage parcimonieux de tocilizumab IV et identifier des pistes de solutions advenant une difficulté d'approvisionnement temporaire ou une pénurie.

Ainsi, en se basant sur la documentation scientifique disponible, sur les consultations menées, les positions d'autres organisations, la situation épidémiologique actuelle de même que les enjeux d'approvisionnement, et en adaptant sa démarche évaluative aux incertitudes entourant les données, l'INESSS estime que dans le contexte :

➤ **d'une pénurie anticipée de tocilizumab IV:**

- Les comités de convenance des établissements désignés pour prendre en charge des patients atteints de la COVID-19 devraient privilégier les populations pour lesquels les niveaux de certitudes sont plus élevés, basé sur les données de RECOVERY et de REMAP-CAP et sur lesquelles les positions cliniques de l'INESSS reposent, soit
 - les patients ayant recours à une oxygénothérapie à faible débit, uniquement en présence d'une inflammation systémique caractérisée par une protéine C réactive supérieure ou égale à 75 mg/L OU
 - une oxygénation à haut débit OU une ventilation mécanique non invasive OU une ventilation mécanique invasive ET
 - idéalement lorsque le patient est hospitalisé depuis moins de 14 jours en raison de la COVID-19 ET
 - qu'environ 24 h ou moins séparent l'amorce du traitement et la mise en place de l'assistance respiratoire, et ce,
 - à moins d'une contre-indication¹ ou d'une espérance de vie inférieure à 24 heures, selon le jugement clinique ;
- Une **dose fixe** de 400 mg IV de tocilizumab ne devrait pas être une pratique envisagée puisqu'il n'y a pas de démonstration qu'elle permet, en concomitance ou non avec la dexaméthasone, de diminuer les décès des patients atteints de COVID-19 au stade sévère à critique (échelons 6-7-8-9), comme démontré avec la dose de 8 mg/kg. De plus, une dose fixe de 400 mg est susceptible d'être insuffisante chez les patients de plus de 65 kg et ce avec une probabilité d'autant plus importante que le poids est élevé. L'éventualité de ce choix est jugée hasardeuse considérant que le surpoids et l'obésité constituent des facteurs de risque importants de développer des complications de la COVID-19. Le **maintien d'une dose ajustée selon le poids** est fortement suggéré.
- Les pharmacies des centres hospitaliers prenant en charge les patients atteints de COVID-19 devraient **réserver des fioles de tocilizumab IV pour des**

indications sans autre option de remplacement, comme la prise en charge d'un syndrome de libération des cytokines causé par une immunothérapie à base de cellules CAR T ou des femmes enceintes atteintes de COVID-19 répondant aux critères d'éligibilité.

➤ **d'une difficulté d'approvisionnement temporaire ou d'une pénurie de tocilizumab IV**

- Au-delà des paramètres cliniques, la priorisation des patients devrait reposer sur un **protocole de priorisation** d'accès au traitement, harmonisé à l'échelle provinciale, avec les objectifs de minimiser la mortalité et la morbidité pour l'ensemble de la population et de faciliter la prise de décision clinique. Le comité d'éthique COVID du MSSS, en collaboration avec la Commission de l'éthique en science et technologie et le Centre d'excellence sur le partenariat avec les patients et le public pourrait d'ailleurs probablement contribuer à la définition des critères de priorisation dans le contexte de la COVID-19, lequel pourrait avoir une portée plus large que la pénurie de tocilizumab ou sarilumab.
- L'utilisation de la **formulation sous-cutanée (SC) de tocilizumab** devrait être réservée pour les usages chroniques, notamment la polyarthrite rhumatoïde advenant le transfert des patients ayant une prescription de tocilizumab IV pour une indication rhumatologique vers une prescription de tocilizumab SC. L'utilisation de la solution SC pour une injection IV chez des patients COVID-19 devrait être une option de dernier recours notamment si un protocole de priorisation devait être mis en place.
- La formulation **SC de sarilumab**, administrée par voie intraveineuse, devrait être l'option alternative au tocilizumab IV à prioriser pour traiter les patients atteints de COVID-19 répondant aux critères d'inclusions des essais cliniques. Les résultats de REMAP-CAP et RECOVERY sont favorables et les investigateurs de REMAP-CAP ont récemment annoncé, dans un communiqué, que le critère défini d'équivalence thérapeutique du sarilumab et du tocilizumab a été atteint pour la mortalité ;
- Les résultats préliminaires portant sur les bienfaits d'autres immunomodulateurs sur la mortalité semblent aussi prometteurs. Ainsi, d'autres options alternatives au tocilizumab et sarilumab pourraient, dans un avenir proche, être identifiées.
- L'arrêt temporaire du recrutement de participants devant recevoir du tocilizumab ou du sarilumab dans le cadre d'un **essai clinique** visant à évaluer

¹ Concentration d'ALT/AST plus grande que cinq fois la limite normale supérieure ; plaquettes moins de $50 \times 10^9 /L$; neutrophiles moins de $0,5 \times 10^9 /L$; antécédent d'allergie à l'un des constituants de la formulation ; Infection grave ou latente (tuberculose, par exemple) ; choc septique ; condition préexistante ou traitement concomitant (p. ex. autre agent biologique) résultant en une immunosuppression.

l'efficacité de ces thérapies pour une indication autre que la COVID-19 est fortement suggéré pour réserver les doses pour la COVID-19 ou les indications officielles.

Indépendamment des risques de pénurie, la participation aux efforts de recherche demeure importante et devrait être privilégiée si le contexte le permet, notamment dans les milieux académiques. L'acquisition et la consolidation des savoirs est déterminante pour identifier et positionner les thérapies à valeur ajoutée dans l'arsenal thérapeutique contre la COVID-19.

Pour un résumé de l'état actuel des connaissances, par population ainsi que le niveau de preuve scientifique de différents paramètres d'efficacité et d'innocuité se référer au tableau résumé ci-dessous. Pour les informations sur le sarilumab se référer à la [réponse](#) en continu sur les biothérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur en contexte de COVID-19.

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

Le tocilizumab et le sarilumab sont deux anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre le récepteur soluble et membranaire de l'interleukine 6 (IL-6) humaine. Leur mécanisme d'action dirigé contre cette cytokine pro-inflammatoire est à la base de leur utilisation dans le traitement de maladies chroniques et de manifestations inflammatoires graves associées à certaines immunothérapies anticancéreuses. Depuis le début de la pandémie de COVID-19, plusieurs essais cliniques ont rapporté que l'usage de tocilizumab, et dans une moindre mesure le sarilumab, était associé à une diminution de la mortalité des patients dont l'état de santé nécessite un support respiratoire ou cardiovasculaire à l'amorce du traitement. L'INESSS maintient d'ailleurs à jour une [revue rapide sur l'efficacité des biothérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur en contexte de COVID-19, assorti d'un outil clinique](#). Dès l'élaboration de ses positions préliminaires, l'INESSS avait considéré les difficultés potentielles d'approvisionnement du tocilizumab IV pour les patients atteints de la COVID-19. C'est pourquoi le sarilumab avait été identifié comme une option alternative en cas de pénurie, malgré des niveaux de preuve scientifique plus faibles.

Avec la publication dans *The Lancet* des résultats de RECOVERY sur le tocilizumab et le sarilumab, auxquels s'ajoutent les résultats de REMAP-CAP et de sept autres essais comparatifs à répartition aléatoire, les bienfaits de ces traitements sur la mortalité semblent se confirmer². Ainsi dans ce contexte et considérant

- la recrudescence des cas de COVID-19 au Canada et à l'international, en raison notamment de l'augmentation de variants du SRAS-CoV-2 plus contagieux ;
- les difficultés d'approvisionnement voire d'une pénurie anticipée de tocilizumab IV pour le traitement des patients atteints de la COVID-19 ;
- les changements de recommandation des provinces de l'Ontario et de la Colombie-Britannique sur les modalités d'usage du tocilizumab et du sarilumab ;
- l'incertitude inhérente au processus d'allocations provinciales des traitements contre la COVID-19 achetés par le gouvernement fédéral dans le contexte de la pandémie ;
- des tensions anticipées au sein des établissements quant à la priorisation des patients atteints de la COVID-19 qui pourraient en bénéficier dans un contexte de rareté ; et
- le stress des usagers atteints de maladies chroniques, dont la qualité de vie est améliorée par cette thérapie, qui pourraient devoir changer de traitement advenant le rationnement de l'usage de tocilizumab IV pour ultimement sauver la vie de

² Rapport de taux : 0,86 [intervalle de confiance 95 %: 0,78; 0,94]; valeur de p = 0,0017

patients atteints de la COVID-19.

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) du Québec a demandé à l'INESSS d'évaluer la pertinence de resserrer les indications pour les patients atteints de la COVID-19 et d'identifier des stratégies qui pourraient permettre d'éviter ou de faire face à une pénurie ou une difficulté d'approvisionnement temporaire de tocilizumab IV. Ces travaux viendront aider le MSSS dans sa réflexion advenant la nécessité de mettre en place des actions pour rationner l'usage du tocilizumab IV.

1. MÉTHODOLOGIE

Question décisionnelle

Advenant des difficultés d'approvisionnement ou une pénurie de tocilizumab IV pour le traitement de la COVID-19 et afin d'assurer un usage parcimonieux de cette thérapie dans la province, quelles mesures de mitigation pourraient être prises (diminution des doses, limitations des pertes, utilisation d'une formulation SC pour une injection IV, recours à des options alternatives (sarilumab ou autres), limitation à certains usages ou pour certaines populations) ?

Questions d'évaluation

1. Comment se sont positionnés les groupes d'experts canadiens d'autres provinces sur l'usage du tocilizumab et sur la place à donner au sarilumab dans le contexte où une pénurie de tocilizumab IV pour le traitement de la COVID-19 demeure une possibilité avec la recrudescence des cas au Canada ?
2. Est-ce qu'une dose fixe de 400 mg de tocilizumab IV, en combinaison avec les standards de soins qui comprennent ou non la dexaméthasone ou un corticostéroïde équivalent, est aussi efficace que le 8 mg/kg (jusqu'à concurrence de 800 mg) pour observer les bienfaits chez les personnes de plus de 65 kg avec une infection au SRAS-CoV-2 confirmée dont l'état, à l'amorce, exige :
 - une hospitalisation et le recours à une oxygénothérapie non invasive (oxygène à faible débit, à haut débit, ventilation mécanique non invasive) dû à la COVID-19;
 - une hospitalisation et le recours à une oxygénothérapie invasive (ventilation mécanique invasive, ECMO) dû à la COVID-19 ?
3. Existient-ils d'autres types de données (pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques) ou arguments supportant l'usage d'une dose fixe de 400 mg de tocilizumab ?
4. Est-ce que la composition physico-chimique de la solution pour une injection SC de tocilizumab pourrait entraîner des risques pour l'utilisateur, atteint de la COVID-19, qui la recevrait par voie IV ?
5. Est-ce qu'une injection IV de 400 mg de sarilumab, un anticorps monoclonal ciblant aussi le récepteur de l'IL-6, est aussi efficace à prévenir les décès qu'une injection IV de 8 mg/ml de tocilizumab ?
6. Est-ce que d'autres immunomodulateurs pourraient être une option alternative en cas de pénurie ?
7. Est-ce que d'autres paramètres cliniques ou paracliniques que ceux correspondant aux critères d'inclusion dans les essais cliniques phares pourraient aider à l'allocation équitable du tocilizumab pour les patients atteints de la COVID-19 en cas de pénurie ? Sinon sur quels autres principes s'appuyer ?

Type de revue de littérature : Revue rapide

Repérage des publications :

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

Bases de données consultées (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 11 mai 2021): PubMed (MEDLINE), Embase, EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews), plateforme medRxiv, ClinicalTrials.

Autres sources de données (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 11 mai 2021) : Agences de santé publique (Québec, Canada, France), agences d'évaluation des technologies en santé et sites web de ministères de la santé d'autres pays dont le système de santé se compare à celui du Canada (p.ex. Royaume-Uni, Australie, Belgique, France), Organisation mondiale de la santé (OMS), *Centers for disease control* aux États-Unis (CDC), sociétés savantes reconnues dans le domaine de l'inféctiologie (p.ex. Infectious Diseases Societies of America) et la pédiatrie (p.ex. Société canadienne de pédiatrie, American Academy of Pediatrics). Les monographies de produits génériques ont été consultées. Le moteur de recherche Google a aussi été utilisé. Les monographies du tocilizumab, et du sarilumab ont également été consultées [Hoffmann-La Roche, 2020; Sanofi, 2017].

Pour les questions relatives aux propriétés pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et physicochimiques, en plus des monographies, un repérage manuel à partir de la base de données PubMed (NLM) et le moteur de recherche Google a été effectué par un professionnel scientifique en utilisant les mots clés et les stratégies suivants :

- intravenous tocilizumab AND pharmacokinetic AND COVID-19;
- *subcutaneous tocilizumab AND intravenous solution*;

Sélection des publications :

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

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature scientifique, à l'exception des publications sur les propriétés pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et physicochimiques

Inclusion	
Population	COVID-19
Intervention	Tocilizumab 400 mg IV ou inférieure à 8 mg/kg IV, sarilumab 400 mg IV +/- soins standards, autres médicaments ciblant l'IL-6 ou l'IL-6R
Comparateur	Placebo, standards de soins, autre posologie ou durée
Paramètres d'intérêt	Évolution clinique sur une échelle ordinale, besoin en oxygénation/ventilation mécanique, admission aux soins intensifs, sortie de l'hôpital, sortie des soins intensifs, durée de séjour à l'hôpital ou aux soins intensifs, mortalité, effets indésirables
Langue	Français, anglais
Type de documents	Essai comparatif à répartition aléatoire (ECRA), étude observationnelle comparant deux cohortes avec 30 participants ou plus. Revue systématique (RS) avec méta-analyse. Seules les RS jugées de bonne qualité méthodologique sont incluses dans l'analyse, sinon elles servent à identifier des ECRA qui n'auraient pas été repérés par la recherche systématique de la littérature.
Exclusion	
Population	Autres que COVID-19
Devis	Autre que les types de documents inclus
Intervention	Combinaison avec un autre médicament à visée thérapeutique
Paramètres d'intérêt	<u>Traitement</u> Négativisation du RT-PCR, diminution charge virale ou effet sur les marqueurs inflammatoires sans autres paramètres d'intérêts inclus ci-haut

Tableau 2 Critères de sélection de la littérature grise

Population	COVID-19 (pour les modalités d'usage d'autres indications ont été considérées)
Intervention	Prise en charge thérapeutique et suivi
Professionnels ciblés	Médecins
Paramètres d'intérêt	Recommandations, position sur l'usage d'une dose unique de tocilizumab 400 mg IV ou inférieure à 8 mg/kg IV, ou Sarilumab 400 mg IV Modalités d'usage du tocilizumab et du sarilumab
Contexte de soins et pays	Milieu hospitalier, soins intensifs Canada et autres pays dont le système de santé est comparable à celui du Canada (France, Royaume-Uni, Australie, Belgique, États-Unis)
Type de documents	Guide de pratique clinique, position, opinion d'experts, ouvrage de référence, protocoles cliniques, monographies
Langue	Français, anglais
Mois de publication	À partir de mars 2020

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

L'extraction des caractéristiques des études et des données scientifiques, répondant aux questions d'évaluation, a été faite par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (annexe B, tableau B-1). Pour les publications spécifiques sur les propriétés pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et physicochimiques, aucune extraction des caractéristiques ou résultats au sein de tableaux n'a été effectuée.

L'appréciation de la qualité méthodologique s'intègre à l'évaluation du niveau de preuve scientifique. En effet, l'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les paramètres cliniques étudiés reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles selon quatre critères : les limites méthodologiques et scientifiques des études, la cohérence/fiabilité, l'impact clinique et la généralisabilité; ces étapes ont été effectuées par un professionnel scientifique. Un niveau de preuve scientifique par paramètre d'intérêt a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit élevé³, modéré⁴, faible⁵ et insuffisant⁶. Ce dernier reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats. Le tableau B-2 est présenté à l'annexe B. Pour l'état des connaissances scientifiques, une synthèse narrative a été réalisée.

Analyses statistiques

Un biostatisticien a été mis à contribution pour effectuer des analyses statistiques complémentaires. Considérant l'importance de l'information sur le nombre de sujets à traiter (NST) dans la prise de décision des cliniciens, l'INESSS, en utilisant les données brutes des études sur le paramètre de mortalité, a effectué un calcul du NST avec un intervalle de confiance à 95 %, lorsque pertinent. Ce calcul a été effectué pour l'ensemble des participants. Le risque relatif d'apparition de l'évènement a été calculé pour chaque population et le NST a ensuite été calculé selon la formule suivante [Furukawa *et al.*, 2002]:

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

Extraction des recommandations cliniques publiées, analyse et synthèse

L'extraction des recommandations cliniques publiées ainsi que celle des modalités d'usage des médicaments ont été faites par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (Annexe C, tableau C-1). Une synthèse narrative a été effectuée

³ Tous les critères ont obtenu une appréciation positive (limites méthodologiques, cohérence/fiabilité, impact clinique, généralisabilité). Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques sera fortement affectée par les résultats d'études futures.

⁴ La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive malgré les limites méthodologiques. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.

⁵ Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.

⁶ Les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance à propos du lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention.

en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes positions et informations recensées.

Processus de participation

Groupe d'experts

Fidèle au processus usuel mis en place par l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire pour évaluer la pertinence des traitements, un groupe d'experts réunissant diverses spécialités et expertises (cliniques et de recherche), dont plusieurs accompagnent l'INESSS depuis le printemps 2020, a été mis à contribution. La liste des cliniciens qui ont participé aux échanges sur les stratégies possibles advenant des difficultés d'approvisionnement ou une pénurie de tocilizumab IV est présentée au tableau D-1 (annexe D).

Pour la présente réponse, les experts ont été invités à réagir, lors de deux consultations virtuelles, aux positions de l'Ontario et de la Colombie-Britannique sur le changement de posologie du tocilizumab dans un contexte de gestion de pénurie probable ou imminente, ainsi qu'à la publication de l'étude RECOVERY dans un journal révisé par les pairs. Ils se sont également prononcés sur la pertinence de circonscrire davantage l'accès au tocilizumab des patients hospitalisés en raison de la COVID-19, ont donné leur avis sur l'utilisation du sarilumab SC pour une administration IV advenant une pénurie ou une rupture d'approvisionnement de tocilizumab IV et ont discuté des enjeux d'acceptabilité et d'applicabilité des changements éventuels sur le terrain, le cas échéant. Par courriel, ils ont aussi été invités à réagir sur la possibilité d'utiliser du tocilizumab SC pour une administration IV.

Les consultations ont été enregistrées avec l'accord des participants à des fins de compte-rendu, puis les enregistrements ont été détruits. Les échanges et constats ont été documentés par un professionnel scientifique dans des comptes rendus de réunion.

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

La version finale du document témoigne de ce processus consultatif, mais n'engage pas la responsabilité des personnes consultées. Les membres de l'équipe de projet de l'INESSS ainsi que les parties prenantes consultées sont tenus de respecter le droit de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la politique de l'INESSS sur les conflits d'intérêts. Parmi les experts, certains participent à des essais cliniques en cours ou terminés qui incluent des participants hospitalisés dus à la COVID-19 dont CONCOR-1, RECOVERY, REMAP-CAP, SOLIDARITY, ACTIV-2, la NCT04327388 et COVACTA (aucune information confidentielle n'a été transmise à l'INESSS ou aux autres participants sur les résultats préliminaires des études en cours ou complétée, mais non publiées).

Lorsqu'un expert était en conflit de rôle, ce dernier a été invité à répondre à des questions d'ordre méthodologique sur le ou les essais auxquels ils participent ou à des questions cliniques si pertinent. Pour cette réponse rapide sur les modalités d'usage du tocilizumab en contexte de pénurie, les échanges n'avaient pas vocation à se prononcer sur la

position portant sur l'usage ou non des traitements ciblés, mais plutôt sur les éventuelles données probantes permettant de soutenir, ou non, un changement de posologie du tocilizumab, l'usage d'une option thérapeutique alternative en première intention advenant une pénurie ou une rupture de stock, ou la priorisation des patients éligibles selon le niveau de sévérité de la maladie à l'amorce. Néanmoins, pour les biothérapies dirigées contre le récepteur de l'IL-6, trois experts étaient en conflit de rôle puisqu'ils ont participé à des essais cliniques sur le tocilizumab ou le sarilumab en contexte de COVID-19.

Fabricants

Des échanges informels ont aussi eu lieu avec les fabricants du tocilizumab et du sarilumab pour discuter de la disponibilité des deux thérapies pour le traitement de la COVID-19 sachant qu'ils n'ont pas entrepris de démarches pour obtenir un droit de commercialisation temporaire de leur produit par Santé Canada pour cette indication. Le fabricant du tocilizumab a aussi été contacté afin d'obtenir son avis sur l'utilisation de la solution SC pour un usage IV.

Méthode de formulation des positions cliniques

En considérant les données scientifiques, les recommandations et positions d'autres organisations, les enjeux contextuels et la perspective des cliniciens consultés, des positions ont été élaborées à partir d'une adaptation du formulaire d'appréciation des recommandations cliniques utilisé par l'unité d'usage optimal de l'INESSS. Basé sur l'ensemble de la preuve, cet outil associe le choix du temps du verbe avec le niveau de confiance que les bénéfices d'adopter une position excèdent les inconvénients et le degré attendu d'adoption de celle-ci (Tableau 3).

Tableau 3 - Formulaire d'appréciation des positions cliniques adapté

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

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des positions	Directive pour la formulation de la position
usagers ou proches aidants ; ou à certains choix décisionnels.		
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que : Malgré l'absence de preuve scientifique et étant donné que certaines populations sont souvent exclues des études cliniques, il est raisonnable de suggérer que la recommandation puisse s'appliquer à certaines populations précises, mais avec une évaluation au cas par cas	■ Pour la pratique L'intervention <u>est considérée au cas par cas</u> selon les circonstances cliniques, les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants.	Le verbe « considérer » est utilisé.

Validation et assurance qualité

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

2. SOMMAIRE DES RÉSULTATS

2.1. Positions d'autres organisations

L'INESSS suit systématiquement depuis mars 2020 les positions d'autres organisations sur l'usage des traitements à visée thérapeutique dans le contexte de la COVID-19. Celles sur l'usage du tocilizumab et du sarilumab sont disponibles dans la [réponse rapide sur les biothérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur en contexte de COVID-19](#).

Face à la recrudescence des cas au printemps 2021, et dans un contexte de pénurie potentielle de tocilizumab IV, les provinces de la Colombie-Britannique et de l'Ontario ont mis à jour leurs recommandations d'usage. Leurs recommandations sont présentées dans le tableau de l'annexe C. Ces deux provinces recommandent désormais une injection unique d'une dose de 400 mg de tocilizumab [BCCDC, 2021; Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2021]. La Colombie-Britannique ne recommande l'usage de tocilizumab IV que chez les patients qui satisfont les critères d'éligibilité de l'étude REMAP-CAP⁷ [BCCDC, 2021], alors que l'Ontario recommande aussi l'usage de tocilizumab IV chez les patients répondant aux critères d'inclusion de RECOVERY, soit ceux sous oxygénothérapie à faible débit en présence d'une inflammation systémique caractérisée par une élévation de la PCR (plus de 75 mg/L) à l'amorce du traitement [Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2021]. Ces recommandations ont été publiées avant la publication dans *The Lancet* des résultats de l'essai RECOVERY sur le tocilizumab IV. Les arguments avancés pour justifier un changement de dose, comparativement aux ECRA sur lesquels reposaient leurs recommandations initiales, et dans lesquels une dose de 8 mg/kg était majoritairement utilisée, se basent sur des éléments cliniques, pharmacocinétiques et logistiques (réduction des pertes en médicaments). L'un d'entre eux réside dans le fait que de plus faibles doses de tocilizumab auraient des effets similaires sur l'évolution des marqueurs inflammatoires et que les niveaux d'IL-6 des patients atteints de COVID-19 seraient inférieurs à ceux observés lors d'un syndrome de libération des cytokines associé à une thérapie CAR T. Par ailleurs, d'après des données provenant de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, une dose unique de 400 mg IV permettrait d'obtenir une $C_{\max}$ plus élevée que nécessaire pour saturer la trans signalisation induite par l'IL-6 et les récepteurs d'IL-6 solubles. Finalement, l'administration d'une dose unique éviterait ou réduirait les risques de pertes de tocilizumab, comparativement à une dose ajustée selon le poids [BCCDC, 2021; Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2021]. Concernant le sarilumab, les deux provinces s'accordent à dire que les données disponibles pour le tocilizumab sont plus robustes, mais que le sarilumab représente une option alternative en cas de pénurie de tocilizumab chez les patients qui n'ont pas encore

⁷ Patients hospitalisés depuis moins de 14 jours en raison de la COVID-19 et dont l'assistance respiratoire ou cardiovasculaire (oxygénation à haut débit, ventilation mécanique invasive ou non invasive, vasopresseur ou inotrope) a commencé très récemment (idéalement au cours des 24 dernières heures) à l'amorce du traitement.

reçu de biothérapie dirigée contre l'IL-6 ou son récepteur [BCCDC, 2021; Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2021]. Un effet de classe semble en effet plausible selon les auteurs et les dernières données non publiées de l'étude REMAP-CAP, qui reposent sur plus de 900 nouveaux participants depuis la publication de l'analyse intermédiaire, ont montré que le tocilizumab et le sarilumab avaient rencontré les critères statistiques prédéfinis d'équivalence en ce qui a trait à l'efficacité clinique du traitement des patients atteints de COVID-19 au stade sévère⁸.

2.2. Stratégies potentielles en prévision d'une pénurie

Advenant des difficultés d'approvisionnement ou une pénurie de tocilizumab IV, les avenues suivantes ont été analysées dans l'optique de préserver des doses, de favoriser un usage parcimonieux de cette thérapie et de trouver des alternatives en cas de pénurie pour traiter les personnes atteintes de la COVID-19 :

- **En cas d'une pénurie anticipée de tocilizumab IV**
 - une diminution de la dose de tocilizumab IV (comme l'Ontario et la Colombie-Britannique) ;
- **En cas d'une difficulté d'approvisionnement temporaire ou d'une pénurie de tocilizumab IV**
 - l'utilisation de la solution de tocilizumab pour injection SC par voie IV ;
 - l'utilisation d'options alternatives;
 - limitation de l'usage en resserrant les critères d'admissibilité.

Afin de faire une appréciation des bénéfices et des risques de chacune des stratégies, une revue des données scientifiques actuellement disponibles a été réalisée.

2.2.1 Dose de tocilizumab inférieure à 8 mg/kg

2.1.1.1. Efficacité dans le contexte de la COVID-19

L'efficacité et l'innocuité du tocilizumab IV (dose de 8 mg/kg ou stratifiée selon le poids), en concomitance avec les standards de soins, comprenant de la dexaméthasone ou un corticostéroïde équivalent, dans le traitement des formes sévères à critiques de la COVID-19 sont décrites dans la [réponse rapide sur les biothérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur](#).

Dans un contexte de pénurie potentielle, une des stratégies consiste à évaluer la possibilité de préserver des doses notamment en diminuant la quantité administrée si cette dose s'avère autant efficace. Afin de déterminer si une dose fixe de 400 mg de tocilizumab IV est aussi efficace que celle de 8 mg/kg (jusqu'à concurrence de 800 mg)

⁸ <https://www.remapcap.org/covid19publications> (page consultée le 20 avril 2021)

pour observer les bienfaits chez les personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées, les ECRA et les études de cohortes ont été recherchées au sein des références recensées depuis le printemps 2020. Les résultats de ces études ont été comparés de façon indirecte à ceux des études ayant évalué l'effet du tocilizumab IV à raison de 8 mg/kg ou stratifiée selon le poids.

La recherche systématique en continu de la littérature scientifique sur les médicaments à visée thérapeutique instaurée en mars 2020 a permis jusqu'au 11 mai 2021 de retracer 51 895 notices dont 349 études cliniques où l'intervention étudiée portait sur les biothérapies ciblant l'IL-6 ou son récepteur. De ce nombre, deux ECRA à devis ouverts [Soin *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2021] et 8 études de cohortes [Mehta *et al.*, 2021; Biran *et al.*, 2020; Campochiaro *et al.*, 2020; Capra *et al.*, 2020; De Rossi *et al.*, 2020; Ip *et al.*, 2020; Ramaswamy *et al.*, 2020; Rossi *et al.*, 2020] ont été retenues pour évaluer les bénéfices potentiels d'une dose de tocilizumab inférieure à 8 mg/kg (en plus des standards de soins).

Dans l'ECRA de Soin et coll. (COVINTOC), réalisé en Inde sur 180 participants, ceux du groupe tocilizumab ont reçu le médicament à raison de 6 mg/kg IV jusqu'à une dose maximum ne pouvant pas dépasser 480 mg. Une seconde dose pouvait être administrée 12 heures à 7 jours après la première à la discrétion du clinicien. À l'amorce du traitement, 90 % des participants étaient sous oxygénothérapie, dont 66 % aux soins intensifs et 5 % sous ventilation mécanique invasive. Par ailleurs, cette étude est la seule dans laquelle les standards de soins comprenaient des corticostéroïdes [Soin *et al.*, 2021]. Dans l'ECRA de Wang et coll., réalisé en Chine chez 65 participants, ceux du groupe tocilizumab ont reçu le médicament à raison d'une dose fixe de 400 mg IV. Une seconde injection pouvait être administrée 24 heures après la première dose à la discrétion du clinicien. À l'amorce du traitement, 74 % des participants étaient sous oxygénothérapie, dont 65 % sous oxygène à faible débit et 9 % sous oxygène à haut débit [Wang *et al.*, 2021]. Dans les huit études de cohortes, réalisées sur un total de 2 058 participants, 688 patients ont reçu du tocilizumab et 1 370 ont reçu des standards de soins. Parmi les 688 participants ayant reçu du tocilizumab, 595 ont reçu une dose fixe de 400 mg IV, parmi lesquels 25 participants de l'étude de Biran et coll. ont reçu une seconde injection, 74 ont reçu une dose fixe de 324 mg SC et 19 ont reçu une autre posologie. Les besoins en oxygénothérapie étaient variables entre les études avec quatre études qui incluaient des patients admis aux soins intensifs (100 % [Biran *et al.*, 2020; Ip *et al.*, 2020]; 25 % [Mehta *et al.*, 2021]; 21 % [Ramaswamy *et al.*, 2020]), alors que les quatre autres études excluaient les patients sous ventilation à l'amorce [Campochiaro *et al.*, 2020; Capra *et al.*, 2020; De Rossi *et al.*, 2020; Rossi *et al.*, 2020].

Les études retenues présentent un certain nombre de limites. Dans COVINTOC, un devis ouvert a été utilisé et des déséquilibres étaient présents entre les groupes en ce qui a trait à la sévérité de la maladie à l'amorce du traitement [Soin *et al.*, 2021]. Dans l'étude de Wang et coll., un devis ouvert a été utilisé et l'étude n'avait pas de puissance statistique en raison du faible nombre de participants. Par ailleurs, les standards de soins utilisés n'incluaient pas ou peu les corticostéroïdes (seulement 11 % des participants en ont reçu) et la posologie décrite dans la publication est différente de celle annoncée dans le

protocole de l'étude [Wang et al., 2021]. Outre les limites et biais associés aux études observationnelles, il a été observé que certaines publications présentaient des différences importantes dans les caractéristiques de base des participants, y compris les comorbidités, les niveaux de sévérité de la maladie ou les standards de soins reçus. Les tests statistiques utilisés par les auteurs pour comparer les variables quantitatives n'ont pas toujours permis de prendre en compte les facteurs confondants dans les analyses, notamment les standards de soins reçus, alors que toutes les études de cohortes retenues ont été réalisées entre février et mai 2020, soit avant la publication de l'étude RECOVERY portant sur la dexaméthasone et à la suite de laquelle les corticostéroïdes ont été considérés comme des standards de soins. Avec des standards de soins qui incluent les corticostéroïdes.

Seule l'étude COVINTOC a utilisé des corticostéroïdes dans les standards de soins, avec 91 % des participants qui en ont reçu.

Standards de soins qui incluent les corticostéroïdes

Résultats sur l'évolution clinique

Dans COVINTOC, l'effet du tocilizumab sur l'évolution clinique des participants était un paramètre d'intérêt principal.

Aucune différence statistiquement significative entre les groupes tocilizumab et standards de soin n'a été rapportée par les auteurs sur la progression de la maladie du stade modéré⁹ à sévère¹⁰ ou du stade sévère au décès après 14 jours (9 % contre 13 %; Diff. : -3,7 [IC 95%: -18,2; 11,2] ; valeur de p = 0,42). Des résultats comparables entre les deux groupes ont également été rapportés pour la progression de la maladie après 28 jours de suivi (12 % contre 18 %; Diff. : -6,1 [IC 95%: -20,7; 8,8]; valeur de p = 0,25), la durée médiane avant une amélioration clinique (7,0 jours contre 7,0 jours; valeur de p = 0,93), l'amélioration d'au moins un niveau du syndrome de libération des cytokines¹¹ après 28 jours de suivi (64 % contre 67 %; Diff. : -3,3 [IC 95%: -17,9; 11,3]; valeur de p = 0,64), la durée médiane (20 jours contre 22 jours) ou moyenne (17,1 jours contre 18,3 jours ; valeur de p = 0,41) sans assistance en oxygène, ou la durée médiane (28 jours contre 28 jours) ou moyenne (24,6 jours contre 23,2 jours ; valeur de p = 0,35) sans défaillance d'organe. Toutefois, les résultats d'une analyse post-hoc réalisée chez des participants au stade sévère à l'amorce du traitement rapportent une amélioration statistiquement significative des participants du groupe tocilizumab, comparativement au groupe contrôle, en ce qui a trait à la progression de la maladie du stade sévère au décès (16 % contre 34 %; Diff. : -18,2 [IC 95%: -37,8; 2,4]; valeur de p = 0,044). [Soin et al., 2021]. Ainsi, avec un niveau de preuve scientifique jugé comme faible, l'administration IV de tocilizumab à raison de 6 mg/kg jusqu'à 480 mg, comparativement aux standards de soins comprenant

⁹ Stade modéré = augmentation de la fréquence respiratoire 15-30/minute et SpO2 90-94 %

¹⁰ Stade sévère = fréquence respiratoire $\geq$ 30/minute ou SpO2 < 90 % ou SDRA ou choc septique

¹¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30592986/>

des corticostéroïdes, n'influence pas favorablement l'évolution clinique chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

En comparaison, pour le tocilizumab IV à 8mg/kg, l'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une revue systématique avec méta-analyse, de huit ECRA complétés et des résultats intermédiaires de deux autres ECRA, avec un total de 6 608 participants, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins ou à un placebo, pourrait permettre d'améliorer l'évolution clinique des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous oxygénothérapie et en présence de signes d'une inflammation systémique, ou sous support respiratoire ou cardiovasculaire à l'amorce du traitement. Le niveau de preuve scientifique a été jugé comme modéré. La méta-analyse de Ghosn et coll., réalisée à partir des données de sept ECRA portant sur un total de 5 585 participants a montré que le tocilizumab permettait une légère augmentation, bien que non statistiquement significative comparativement au groupe contrôle, du taux d'amélioration clinique au jour 28 (RR : 1,06 [IC95 % : 1,00 à 1,13]) [Ghosn *et al.*, 2021]. Résultats sur les admissions et la durée de séjour aux soins intensifs

Dans COVINTOC, aucune différence statistiquement significative entre les groupes tocilizumab et standards de soin n'a été rapportée par les auteurs sur les admissions aux soins intensifs (78 % contre 73 %; Diff. : 5,3 [IC 95%: -7,3; 17,9]; valeur de p = 0,41), ni sur la durée médiane (7,0 jours (EIQ : 3,0-10,0) contre 6,0 jours (EIQ : 3,5-11,0)) ou moyenne (8,2 jours contre 8,4 jours; valeur de p = 0,91) de séjour aux soins intensifs [Soin *et al.*, 2021]. Ainsi, avec un niveau de preuve scientifique jugé comme faible, l'administration IV de tocilizumab à raison de 6 mg/kg jusqu'à 480 mg, comparativement aux standards de soins comprenant des corticostéroïdes, n'influence pas favorablement l'admission ou la durée de séjour aux soins intensifs des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

En comparaison pour le tocilizumab IV à 8mg/kg, l'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de quatre ECRA complétés, avec un total de 875 participants, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins, pourrait permettre de diminuer le taux d'admission ou la durée de séjours aux soins intensifs des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous support respiratoire à l'amorce du traitement. Le niveau de preuve scientifique a été jugé comme modéré.

Résultats sur les besoins et la durée sous ventilation mécanique invasive

Dans COVINTOC, aucune différence statistiquement significative entre les groupes tocilizumab et standards de soin n'a été rapportée par les auteurs sur les nouveaux besoins en ventilation mécanique invasive (15 % contre 15 %; Diff. : 0,6 [IC 95%: -9,9; 11,1]; valeur de p = 0,91), ni sur la durée médiane (28,0 jours (EIQ : 28,0-28,0) contre 28,0 jours (EIQ : 28,0-28,0)) ou moyenne (24,3 jours contre 23,2 jours; valeur de p = 0,45) sous ventilation mécanique invasive [Soin *et al.*, 2021]. Ainsi, avec un niveau de preuve scientifique jugé comme faible, l'administration IV de tocilizumab à raison de 6 mg/kg jusqu'à 480 mg, comparativement aux standards de soins comprenant des corticostéroïdes, n'influence pas favorablement les besoins et la durée sous ventilation

mécanique invasive des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

En comparaison pour le tocilizumab IV à 8mg/kg, l'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de trois ECRA complétés et des résultats intermédiaires d'un autre ECRA, avec un total de 4 977 participants, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins, permet de diminuer les nouveaux besoins en ventilation mécanique invasive des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous oxygénothérapie et en présence de signes d'une inflammation systémique à l'amorce du traitement. Le niveau de preuve scientifique a été jugé comme modéré.

Résultats sur la survie/mortalité

Dans COVINTOC, aucune différence statistiquement significative entre les groupes tocilizumab et standards de soin n'a été rapportée par les auteurs sur la mortalité après 7 jours, 14 jours, 21 jours ou 28 jours (12 % contre 17 %; Diff. : -5,0 [IC 95%: -15,3; 5,4]; valeur de $p = 0,35$) [Soin et al., 2021]. Ainsi, avec un niveau de preuve scientifique jugé comme faible, l'administration IV de tocilizumab à raison de 6 mg/kg jusqu'à 480 mg, comparativement aux standards de soins comprenant des corticostéroïdes, n'influence pas favorablement la mortalité chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

En comparaison pour le tocilizumab IV à 8mg/kg, l'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une revue systématique avec méta-analyse, de sept ECRA complétés et des résultats intermédiaires de deux autres ECRA, avec un total de 6 543 participants, suggère que le tocilizumab, comparativement aux standards de soins ou à un placebo, permet de réduire la mortalité des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous oxygénothérapie et en présence de signes d'une inflammation systémique, ou sous support respiratoire ou cardiovasculaire à l'amorce du traitement. À partir des données de mortalité de ces 9 ECRA, une méta-analyse a été effectuée par les auteurs de RECOVERY. Celle-ci montre que le tocilizumab était associé à une réduction de 14 % de la mortalité à 28 jours, comparativement à un placebo ou aux standards de soins (RT : 0,86 [IC 95%: 0,78; 0,94]; valeur de $p = 0,0017$). [Recovery Collaborative Group, 2021]. Ainsi, avec un risque de mortalité de 28 %, le nombre de sujets à traiter¹² pour éviter un décès est de 33, avec au mieux 21 et au pire 103 personnes à traiter. Le niveau de preuve scientifique pour ce paramètre a été jugé comme élevé.

¹² Calculé par l'INESSS

Standards de soins qui n'incluent pas les corticostéroïdes

Aucune des neuf études décrites dans cette section n'a utilisé les corticostéroïdes comme standards de soins. La proportion de participants ayant reçu des corticostéroïdes variait entre 0 et 63 % et était inférieure à 50 % dans huit des neuf études.

Résultats sur l'évolution clinique

Un ECRA et une étude de cohorte ont évalué l'effet du tocilizumab sur l'évolution clinique des participants, un paramètre d'intérêt principal.

Dans l'ECRA de Wang et coll. où le paramètre d'intérêt principal était le taux de guérison¹³, les résultats des participants du groupe tocilizumab étaient comparables à ceux du groupe contrôle (94 % contre 87 % ; IC 95% de la différence : [-7,19 ; 21,23]; valeur de $p = 0,41$). Toutefois, les résultats rapportent une amélioration statistiquement significative des participants du groupe tocilizumab, comparativement au groupe contrôle, en ce qui a trait au taux de rétablissement de l'hypoxie¹⁴ au jour 14 (92 % contre 60 %; IC 95% de la différence : [7,52; 55,82]; valeur de $p = 0,0328$) ou au taux de détérioration de l'hypoxie durant l'hospitalisation des patients au stade modéré (8 % contre 67 %; IC 95% de la différence : [-99,17; -17,50]; valeur de $p = 0,02$) [Wang *et al.*, 2021].

Dans l'étude de Rossi et coll. où le paramètre d'intérêt principal était la mortalité ou le besoin de ventilation mécanique invasive au jour 28, les auteurs ont rapporté que l'usage de tocilizumab, comparativement aux standards de soins, était associé à une diminution de la mortalité ou des besoins en ventilation mécanique invasive (RRI : 0,49 [IC 95%: 0,30; 0,81]; valeur de $p = 0,005$) [Rossi *et al.*, 2020].

Considérant les limites méthodologiques et l'incohérence des résultats entre les études, l'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas de conclure à un effet favorable sur l'évolution clinique après l'administration de tocilizumab à raison de 400 mg IV, comparativement aux standards de soins ne comprenant pas de corticostéroïdes, chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation. Le niveau de preuve scientifique pour ce paramètre a été jugé comme faible.

Résultats sur la survie/mortalité

Les huit études de cohorte sélectionnées ont évalué l'effet du tocilizumab sur la mortalité des patients atteints de COVID-19, un paramètre d'intérêt principal pour six des études [Biran *et al.*, 2020; Campochiaro *et al.*, 2020; Capra *et al.*, 2020; De Rossi *et al.*, 2020; Ip *et al.*, 2020; Ramaswamy *et al.*, 2020]. Il est toutefois important de souligner que les

¹³ Guérison = atténuation de la fièvre en continu pendant 7 jours; deux résultats de RT-PCR négatifs; imagerie démontrant une amélioration thoracique de plus de 50 % à la sortie d'hôpital.

¹⁴ Hypoxie signifie $SpO_2 < 93\%$ alors que le rétablissement de l'hypoxie signifie $SpO_2 \geq 93\%$.

études de Capra et coll. et de De Rossi et coll. semblent avoir utilisé la même cohorte de patients [Capra *et al.*, 2020; De Rossi *et al.*, 2020].

Dans trois études de cohortes, aucune différence statistiquement significative entre les groupes tocilizumab et standards de soins n'a été rapportée par les auteurs (46 % contre 56 % ; RRI : 0,76 [IC 95%: 0,57; 1,00]; valeur de $p = 0,053$ [Ip *et al.*, 2020]; 16 % contre 33 % ; valeur de $p = 0,15$ [Campochiaro *et al.*, 2020]), incluant l'étude de Mehta et coll. qui a utilisé la survie sans ventilation comme paramètre d'intérêt principal, aussi bien après 14 jours (RC : 1,05 [IC 95%: 0,26; 4,23]; valeur de $p = 0,95$) qu'après 28 jours (RC : 0,57 [IC 95%: 0,14; 2,33]; valeur de $p = 0,44$) [Mehta *et al.*, 2021].

Dans les cinq autres études de cohortes, les auteurs ont rapporté que l'usage de tocilizumab était associé à une diminution de la mortalité, comparativement au groupe des standards de soins (49 % contre 61 %, RRI : 0,64 [IC 95%: 0,47; 0,87]; valeur de $p = 0,0040$ [Biran *et al.*, 2020] ; RRI : 0,42 [IC 95%: 0,22; 0,82]; valeur de $p = 0,008$ [Rossi *et al.*, 2020]; RRI : 0,25 [IC 95%: 0,07; 0,90]; valeur de $p = 0,034$ [Ramaswamy *et al.*, 2020]; 3 % contre 48 % ; RRI : 0,035 [IC 95%: 0,004; 0,347]; valeur de $p = 0,004$ [Capra *et al.*, 2020] ; 8 % contre 50 % ; RRI : 0,057 [IC 95%: 0,017; 0,187]; valeur de $p < 0,001$ [De Rossi *et al.*, 2020]).

Considérant les limites méthodologiques, la disparité des standards de soins et des critères de sélection des participants de même que l'incohérence des résultats entre les études, l'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas de conclure à un effet favorable sur la mortalité après l'administration de tocilizumab à raison de 400 mg IV, comparativement aux standards de soins ne comprenant pas de corticostéroïdes, chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation. Le niveau de preuve scientifique associé à cet énoncé a été jugé comme faible.

2.1.1.2. Dose inférieure à 8 mg/kg : données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques

Dans les nouvelles positions de l'Ontario et la Colombie-Britannique des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques ont été utilisées en partie comme argumentaire pour soutenir l'usage d'une dose fixe de 400 mg de tocilizumab IV.

Telle que rapportée dans la monographie, la dose initiale de tocilizumab recommandée pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par voie intraveineuse est de 4 mg/kg, soit la moitié de la dose employée dans les principaux essais cliniques documentant son efficacité dans la prise en charge des formes graves de la COVID-19. La concentration maximale ($C_{\max}$) après l'administration d'une dose de 4 mg/kg par voie intraveineuse est de l'ordre de 83 à 88 µg/ml à l'état d'équilibre, ce dernier serait atteint après la première perfusion [BCCDC, 2021; Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2021; Hoffmann-La Roche, 2020].

L'hypothèse concernant la $C_{\max}$ repose sur des études pharmacocinétiques conduites chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Or, rien n'indique que leurs résultats soient transposables aux patients atteints de la COVID-19. Par ailleurs, la majorité des récepteurs solubles de l'IL-6 sont libérés par le clivage protéolytique des récepteurs

membranaires de l'IL-6 par l'enzyme ADAM-17. Par conséquent, l'atteinte de concentrations plasmatiques de tocilizumab permettant d'inhiber les récepteurs membranaires, qui demeureront inactifs à la suite de leur clivage, semble absolument nécessaire pour procurer des bénéfices cliniques tangibles, particulièrement dans le contexte où son administration consiste en une dose unique. En outre, la demi-vie d'élimination du tocilizumab, bien que relativement longue, est dépendante de la concentration.

Les résultats d'une étude de faible niveau de preuve scientifique comparant 4 doses différentes de tocilizumab variant de 40 mg à 200 mg indiquent une absence de différence entre les groupes, tant au niveau biochimique que clinique [Strohbehn *et al.*, 2020]. Toutefois, en l'absence d'études comparant une dose réduite à la posologie usuelle de 8 mg/kg, l'ampleur de la réduction de l'aire sous la courbe et de l'augmentation de la vitesse d'élimination associées à la diminution de la dose de tocilizumab ainsi que leurs impacts cliniques potentiels ne peuvent être appréciés. Par conséquent, les données d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique ne supportent pas le recours à une dose fixe de 400 mg de tocilizumab chez tous les patients atteints de la COVID-19 dont l'état requiert son administration.

2.1.1.3. Perspective des cliniciens

Au cours des semaines du 12 avril et du 3 mai 2021, les experts collaborant avec l'INESSS sur les positions relatives aux traitements à visée thérapeutique dans la COVID-19 ont été invités à échanger sur les différentes stratégies dans le contexte d'une diminution anticipée des stocks de tocilizumab au Québec et sur la pertinence de réviser les positions actuelles de l'outil clinique. L'acceptabilité et la faisabilité de chacune des stratégies ont été discutées.

Concernant un éventuel changement de dose, les experts consultés étaient unanimement favorables au maintien des doses de tocilizumab ajustées en fonction du poids des patients, telles que décrites dans l'outil clinique publié en mars 2021 sur le site web de l'INESSS. Leur opinion est justifiée par l'absence de données probantes sur l'usage d'une dose fixe de 400 mg de tocilizumab et par leur inconfort à traiter davantage de patients avec des doses qui pourraient se révéler inefficaces, situation qui se traduirait alors par le gaspillage des doses administrées. Une dose fixe de 400 mg est susceptible d'être insuffisante chez les patients de plus de 65 kg et ce avec une probabilité d'autant plus importante que le poids est élevé. L'éventualité de ce choix a été jugée hasardeuse considérant que le surpoids et l'obésité constituent des facteurs de risque important de développer des complications de la COVID-19.

Selon les experts, une recommandation clinique ne peut pas être basée sur les résultats d'études pharmacocinétiques conduites dans des contextes cliniques différents de la COVID-19, particulièrement lorsque ces données sont très parcellaires. Certains experts ont d'ailleurs rappelé que la posologie de la formulation pour administration intraveineuse de tocilizumab est toujours ajustée selon le poids, quelle que soit l'indication considérée, ce qui contraste avec les arguments avancés par l'Ontario et la Colombie-Britannique. Par ailleurs, concernant l'argumentaire que les doses en fonction du poids peuvent mener à

une perte, les parties prenantes consultées ont mentionné que selon l'expérience actuelle, les pharmacies des centres hospitaliers désignés pour prendre en charge les patients atteints de la COVID-19 n'avaient pas remarqué de problématique à cet égard.

Au terme de l'analyse de la stratégie consistant à **diminuer la dose de tocilizumab IV** à une dose fixe de 400 mg plutôt que l'usage de la dose à 8 mg/kg (ou stratifiée en fonction du poids jusqu'à un maximum de 800 mg) pour traiter les patients atteints de la COVID-19, l'INESSS conclut que cette pratique ne devrait pas être préconisée **malgré un contexte de pénurie anticipée** étant donné l'absence de données probantes sur les bénéfices potentiels et la possibilité que cette dose soit insuffisante chez les patients de plus de 65 kg. L'éventualité de ce choix est jugée hasardeuse considérant que le surpoids et l'obésité constituent des facteurs de risque importants de développer des complications de la COVID-19.

2.2.2 Utilisation de la solution pour injection sous-cutanée de tocilizumab par voie intraveineuse

Face aux préoccupations relatives à la disponibilité des fioles de tocilizumab pour administration intraveineuse, diluer le contenu de seringues préremplies pour administration sous-cutanée dans des poches de soluté pour perfusion intraveineuse pourrait apparaître comme une possible mesure de mitigation afin de pouvoir répondre aux besoins des patients atteints de formes graves de la COVID-19.

2.2.2.1 Données physico-chimiques

Pour cette mesure, l'innocuité est un paramètre important à considérer puisque les ingrédients de la composition de la formulation SC pourraient être nocif s'ils passent par la circulation sanguine. Selon l'information de la monographie, tous les ingrédients non médicinaux de la formulation pour administration SC (L-arginine, chlorhydrate de L-arginine, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-méthionine, polysorbate 80, eau pour préparations injectables) se retrouvent déjà dans la formulation d'autres médicaments pour administration intraveineuse. Il s'agit essentiellement d'acides aminés, dont certains comme la L-arginine sont également employés à des doses élevées dans le traitement de certaines maladies métaboliques.

Une étude a récemment comparé les caractéristiques physico-chimiques critiques des deux formulations diluées de façon à obtenir des solutions de tocilizumab de 4 et 6 mg/ml. Ses principaux résultats n'ont pas révélé de différences significatives entre les deux formulations reconstituées en ce qui a trait à l'absence de formation de précipité au cours des 24 heures suivant la reconstitution, au diamètre hémodynamique et à l'indice de polydispersité des particules solubles dans différentes conditions de stress (température de 40 degrés Celsius, irradiation lumineuse, milieu acide ou basique), au profil chromatographique ainsi qu'à la structure tertiaire et à la conformation de l'anticorps,

notamment. Les différences mineures observées ne laissent ainsi pas présager de problème de stabilité ou d'impact relié à la solution pour perfusion intraveineuse préparée à partir de la formulation de tocilizumab pour injection sous-cutanée. Toutefois, aucune étude clinique évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'administration intraveineuse de la formulation de tocilizumab pour injection sous-cutanée n'a été réalisée.

2.2.2.2 Perspective des cliniciens et autres parties prenantes

Les experts collaborant avec l'INESSS sur les positions relatives aux traitements à visée thérapeutique dans la COVID-19 ont été invités à réagir sur la possibilité d'utiliser la formulation de tocilizumab pour injection SC par voie IV. Une certaine ouverture a été évoquée par certains répondants en situation de rupture de stock complète de la formulation IV faute d'alternative. Si l'absence d'étude clinique ayant évalué l'efficacité et l'innocuité de la formulation SC de tocilizumab en administration IV a soulevé un certain inconfort, le fait que tous les ingrédients non médicinaux de la formulation pour administration SC se retrouvent dans la formulation d'autres médicaments pour administration IV ne laissait pas craindre une toxicité quelconque à faible concentration. Par ailleurs, les résultats d'une étude physico-chimique ne laissent pas non plus présager d'enjeux relatifs à la stabilité, ce qui en soi est rassurant. Ainsi, considérant l'impact favorable sur la mortalité, les bénéfices d'utiliser la formulation SC de tocilizumab pour une injection IV apparaissent plus grands que les risques liés aux ingrédients non médicinaux de la formulation SC selon les d'experts consultés.

Questionné sur la possibilité de diluer la formulation pour injection SC de tocilizumab en vue de l'administrer par voie IV, le fabricant du tocilizumab, l'a déconseillé puisque l'efficacité et l'innocuité d'une telle pratique n'ont pas été formellement évaluées. Dans le contexte actuel, les stocks de tocilizumab pour injection SC devraient être réservés pour les usages chroniques, notamment la polyarthrite rhumatoïde advenant le transfert des patients ayant une prescription de tocilizumab IV pour une indication rhumatologique vers une prescription de tocilizumab SC.

Au terme de l'analyse de cette stratégie, l'INESSS conclut que l'utilisation de la formulation SC de tocilizumab devrait être réservée pour les usages chroniques, notamment la polyarthrite rhumatoïde advenant le transfert des patients ayant une prescription de tocilizumab IV pour une indication rhumatologique vers une prescription de tocilizumab SC. L'utilisation de la solution SC pour une injection IV chez des patients COVID-19 devrait être une option de dernier recours notamment si un protocole de priorisation pour une allocation équitable devait être mis en place.

2.2.3 Options alternatives

Parmi les mesures de mitigation possibles il y a le recours à des options alternatives. La première option est l'utilisation d'une biothérapie avec le même mécanisme d'action soit le

sarilumab. Avec l'avancement des connaissances, l'éventail des options alternatives pourrait s'élargir avec d'autres immunomodulateurs.

2.2.3.1 Données scientifiques sur le sarilumab

L'efficacité et l'innocuité du sarilumab (400 mg IV à partir de la solution SC), en concomitance avec les standards de soins comprenant de la dexaméthasone ou un corticostéroïde équivalent, dans le traitement des formes sévères à critiques de la COVID-19 sont décrites dans la [réponse rapide sur les biothérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur](#). Brièvement, en ce qui concerne la mortalité, trois essais cliniques rapportent des résultats; celui du fabricant du sarilumab [Lescure *et al.*, 2021], REMAP-CAP [Gordon *et al.*, 2021] et RECOVERY [Recovery Collaborative Group, 2021]. La survie/mortalité était le paramètre principal de l'étude RECOVERY et un paramètre secondaire dans les études de SANOFI et REMAP-CAP, alors que la qualité méthodologique a été jugée élevée dans les trois études.

Dans l'essai clinique de Lescure et coll. aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes sarilumab et placebo en ce qui a trait à la survie au jour 29, aussi bien avec une dose de 400 mg de sarilumab (92 % contre 92 % ; Diff. : 0,2 [IC 95 %: -6,9; 7,4] , $p=0,85$) qu'avec une dose de 200 mg (90 % contre 92 % ; Diff.: -1,7 ; [IC 95 %: -9,3; 5,8] ; $p=0,63$) [Lescure *et al.*, 2021]. Des résultats semblables ont été rapportés après 60 jours de suivi dans la population globale à l'étude ou après 29 jours de suivi dans les analyses de sous-groupes réalisées chez les participants au stade sévère ou critique avec les deux doses de sarilumab, comparativement au placebo. Rappelons que la population incluse dans cet essai était majoritairement des personnes hospitalisées pour la COVID-19 avec une oxygénation à faible débit et sans confirmation d'une inflammation systématique ou d'un risque de complication. Les personnes ayant recours à une ventilation mécanique étaient exclues de l'essai, expliquant probablement la faible prévalence de mortalité observée dans le groupe placebo (8%), comparativement aux études de REMAP-CAP et RECOVERY.

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

communiqué¹⁵, que le critère défini d'équivalence thérapeutique du sarilumab et du tocilizumab avait été atteint pour la mortalité.

Dans RECOVERY, 18,5 % (375 / 2 022) des participants du groupe tocilizumab de l'étude ont reçu du sarilumab à la place du tocilizumab. Bien que les auteurs n'aient pas détaillé les résultats des participants qui ont reçu du sarilumab, ces derniers ont rapporté que le taux de mortalité des participants du groupe tocilizumab/sarilumab était statistiquement inférieur à celui du groupe contrôle après 28 jours (31 % contre 35 %; RR : 0,85 [IC 95%: 0,76; 0,94]; valeur de $p = 0,0028$). Par ailleurs, des analyses de sous-groupes ont révélé un taux de mortalité plus faible dans le groupe tocilizumab/sarilumab, comparativement au groupe standard de soins, chez les patients sous oxygène à faible débit (19 % contre 23 %; RR : 0,81 [IC 95%: 0,67; 0,99]), mais pas chez les patients sous oxygène à haut débit ou sous ventilation mécanique non invasive (38 % contre 42 %; RR : 0,86 [IC 95%: 0,74; 1,00]) à l'amorce du traitement, ou chez les patients sous ventilation mécanique invasive à l'amorce du traitement (49 % contre 51 %; RR : 0,93 [IC 95%: 0,74; 1,18]) [Recovery Collaborative Group, 2021].

2.2.3.2 Données scientifiques sur d'autres immunomodulateurs

Depuis le début de la pandémie plusieurs immunomodulateurs sont à l'étude et des options alternatives aux biothérapies dirigées contre le récepteur de l'IL-6 pourraient, si l'efficacité à éviter des décès tend à être démontrée, parer à la pénurie de tocilizumab, ou sarilumab. Avec la veille en continu, l'INESSS reste à l'affût des traitements les plus prometteurs et le cas échéant rédige *de novo* ou met à jour des réponses rapides. Parmi les traitements aux propriétés immunomodulatrices dont les résultats prépubliés en date du 11 mai 2021 semblent favorables on retrouve un inhibiteur dirigé contre les *Janus* kinase 1 et 2 (baricitinib), ainsi que deux anticorps monoclonaux dirigés contre le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (connu sous l'acronyme anglais GM-CSF) (lenzilumab et otilizumab). L'INESSS publiera dans les prochaines semaines des réponses rapides accompagnées de positions sur ces thérapies.

2.2.3.3 Perspectives des cliniciens et autres parties prenantes

Concernant la mesure de mitigation de recourir à une option alternative les experts consultés étaient unanimement favorables à l'usage du sarilumab comme alternative au tocilizumab IV advenant une pénurie ou des difficultés d'approvisionnement temporaires, à l'exception des femmes enceintes atteintes de la COVID-19 pour lesquelles du tocilizumab IV devrait être préservé faute de données avec le sarilumab toutes indications confondues. Selon eux, les données probantes sur l'efficacité d'une injection unique de 400 mg de sarilumab sont supérieures à celles d'une dose unique de 400 mg de tocilizumab ; par conséquent, l'usage de sarilumab est préférable à une diminution de dose de tocilizumab. Toutefois, certains experts ont souligné que l'accès au sarilumab était aussi difficile que pour le tocilizumab. De plus, le besoin d'un appui du MSSS ou de

¹⁵ <https://www.remapcap.org/covid19publications> (page consultée le 3 mai 2021)

Santé Canada pour légitimer l'utilisation de la formulation pour injection sous-cutanée de sarilumab par voie intraveineuse a été exprimé. À ce propos, des démarches ont été entreprises par le MSSS en avril pour acheter du stock de sarilumab SC destiné à la COVID-19, selon des prévisions qui tiennent compte du contexte épidémiologique du printemps 2021. Ces achats, sécurisés à l'échelle provinciale, représenteraient un surplus à l'allocation canadienne pour le tocilizumab IV. Tout comme le fabricant du tocilizumab, celui du sarilumab souhaite réserver son inventaire pour les usagers atteints de maladies chroniques selon l'information colligée. Ainsi, uniquement le surplus de production serait destiné aux patients atteints de la COVID-19. Il a aussi été mentionné qu'avec la publication de résultats d'essais cliniques en cours, notamment sur les inhibiteurs des *Janus* kinase, d'autres options deviendraient prochainement disponibles (consultations menées avant la prépublication des résultats sur le baricitinib).

Au terme de l'analyse de cette stratégie, l'INESSS estime que la formulation **SC de sarilumab**, administrée par voie intraveineuse, devrait être l'option alternative au tocilizumab IV à prioriser pour traiter les patients atteints de COVID-19 répondant aux critères d'inclusions des essais cliniques. Les résultats de REMAP-CAP et RECOVERY sont favorables et les investigateurs de REMAP-CAP ont récemment annoncé, dans un communiqué, que le critère défini d'équivalence thérapeutique du sarilumab et du tocilizumab a été atteint pour la mortalité. Avec les résultats prometteurs d'immunomodulateurs sur la mortalité, d'autres options alternatives au tocilizumab et sarilumab pourraient, dans un avenir proche, être identifiées.

2.2.4 Limitations des usages

Parmi les initiatives de recherche mise en place depuis le début de la pandémie pour identifier des thérapies visant le traitement des patients atteints de la COVID-19 hospitalisés, beaucoup visaient l'étude de médicaments existants. Plus rapide que le développement de nouvelles molécules, la démonstration de leur efficacité peut cependant poser des défis. En effet, ce nouvel usage destiné à une grande population de patients à l'échelle internationale a le potentiel de créer une pression importante sur l'approvisionnement, parfois au détriment des indications usuelles d'usage de ces médicaments. Concernant le tocilizumab ou le sarilumab, ces indications concernent surtout la polyarthrite rhumatoïde.

C'est pourquoi parallèlement à la présente réflexion sur les mesures de mitigation possibles en cas de pénurie, d'autres travaux ont été menés pour déterminer les options envisageables chez les usagers atteints de polyarthrite rhumatoïde pour lesquels un changement de thérapie serait jugé acceptable dans le contexte où l'utilisation d'une seule dose de leur traitement pourrait éviter le décès d'un patient atteint de la COVID-19. La mise en place de mécanismes destinés à faciliter l'opérationnalisation de ces

substitutions thérapeutiques éventuelles a également été prévue. Cet exercice ne fait cependant pas partie de la présente revue rapide.

2.2.4.1 Données scientifiques sur les populations atteintes de la COVID-19 qui en retirent le plus de bénéfices

L'usage parcimonieux de médicaments à risque de pénurie passe dans un premier temps par le resserrement de critères d'admissibilité à partir de paramètres cliniques ou paracliniques pour les nouveaux usages lorsque c'est possible. Selon l'état actuel des connaissances, le stade de sévérité de la maladie des personnes atteintes de la COVID-19 et la présence ou l'absence d'une inflammation systémique à l'amorce du traitement sont des facteurs importants quant à l'efficacité des biothérapies dirigées contre le récepteur de l'IL-6. En effet, neuf des onze ECRA évalués n'ont pas démontré d'effet clinique statistiquement significatif, sur le paramètre d'intérêt principal, en faveur du tocilizumab, ou du sarilumab, mais les critères de sélection des participants n'étaient pas optimaux pour évaluer l'effet d'une biothérapie immunomodulatrice étant donné que les marqueurs inflammatoires n'ont majoritairement pas été considérés comme un critère d'inclusion et que ces études incluaient des participants chez lesquels les niveaux de sévérité de la COVID-19 étaient très variables. Par ailleurs, certaines de ces études ont utilisé comme paramètre d'intérêt principal l'évolution du statut clinique sur une échelle nominale, alors que ce genre de paramètre présente plusieurs limites telles que de potentielles différences de sensibilité entre établissements ou cliniciens et l'absence d'une différence seuil pour établir un effet thérapeutique cliniquement important. De plus, ces études étaient majoritairement réalisées sur un faible nombre de participants. Ainsi, REMAP-CAP et RECOVERY comptent pour 70 % des 7 024 participants inclus dans la présente analyse.

Outre les paramètres cliniques, très peu d'études ont inclus des paramètres paracliniques dans les critères d'inclusion ou d'exclusion des participants, sauf si ces derniers étaient des contre-indications à l'utilisation de ces biothérapies (p.ex. concentration d'aminotransférases (ALT/AST) plus grande que cinq fois la limite normale supérieure; plaquettes inférieures à $50 \times 10^9 /L$; neutrophiles inférieurs à $0,5 \times 10^9 /L$). Seul l'essai clinique RECOVERY a ajouté la protéine C réactive comme critère paraclinique d'inclusion (concentration supérieure ou égale à 75 mg/L).

Selon l'état actuel des connaissances, chez des personnes atteintes de COVID-19 hospitalisées avec support respiratoire ou cardiovasculaire¹⁶ ou sous oxygénation à faible débit et en présence de signes d'inflammation systémique (caractérisée par une protéine C réactive supérieure ou égale à 75 mg/L) et à risque de complication à l'amorce du traitement, l'usage du tocilizumab IV (800 mg si poids supérieur à 90 kg, 600 mg si supérieur à 65 et inférieur ou égal à 90 kg, 400 mg si supérieur à 40 et inférieur ou égal à 65 kg et 8 mg/kg si inférieur ou égal à 40 kg), comparativement aux standards de soins,

¹⁶ Support respiratoire ou cardiovasculaire = sous oxygénothérapie à haut débit, sous ventilation mécanique invasive ou non invasive, sous vasopresseur ou inotrope

permet une évolution clinique favorable, une diminution de la durée d'hospitalisation, de la durée des séjours aux soins intensifs ou des nouveaux besoins en ventilation mécanique invasive, et une diminution de la mortalité. Chez les personnes plus sévèrement atteintes à l'amorce du traitement (oxygène à haut débit, ventilation mécanique non invasive, ventilation mécanique invasive), ces observations ont été notées lorsque l'administration de tocilizumab s'est faite dans les 24 heures après avoir reçu un premier support respiratoire ou cardiovasculaire, alors que l'usage concomitant de corticostéroïdes a permis des bénéfices cliniques plus importants. Pour la mortalité, à partir des données de la méta-analyse des auteurs de RECOVERY et avec un risque de mortalité de 28 %, le nombre de sujet à traiter¹⁷ pour éviter un décès est de 33, avec au mieux 21 et au pire 103 personnes à traiter.

2.2.4.2 Perspective des cliniciens

L'expérience des cliniciens québécois avec le tocilizumab, chez les patients atteints de la COVID-19, demeure somme toute limitée. Il ressort des discussions que ces traitements ont un effet indéniable sur les marqueurs de l'inflammation et la fièvre ; toutefois, son impact sur l'évolution clinique et la mortalité serait variable d'un patient à l'autre et l'impact populationnel est plus difficile à apprécier. C'est pourquoi les essais cliniques sont un meilleur indicateur pour y mesurer les effets globaux.

Au sujet d'un resserrement des critères d'admissibilité en anticipation d'une pénurie probable, les experts consultés étaient unanimes quant à la priorisation des patients selon les critères d'inclusion de l'étude REMAP-CAP¹⁸ et de RECOVERY et qu'il était difficilement envisageable d'y déroger en se basant sur les données probantes. Jusqu'à la publication des résultats de RECOVERY dans The Lancet, la ligne de conduite au sein de nombreux centres hospitaliers était de ne pas administrer de tocilizumab aux patients sous oxygène à faible débit, même en présence d'inflammation systémique. Cette conduite reposait sur les niveaux de preuve scientifique moindre pour cette population. Or, avec la publication des résultats de RECOVERY, les experts étaient unanimement favorables à inclure les patients sous oxygène à faible débit en présence d'inflammation systémique caractérisée par des concentrations de protéine C réactive supérieures ou égales à 75 mg/L, même s'ils reconnaissaient qu'il sera très difficile de choisir les patients qui seront à prioriser. Concernant le fait que l'usage de tocilizumab puisse moduler les mesures de marqueurs inflammatoires et ainsi perturber le suivi de l'évolution de l'état de santé des patients, les experts ont rapporté que des délais prolongés étaient utilisés avant de considérer les patients comme guéris. Selon eux, les paramètres cliniques sont des indicateurs plus pertinents que les marqueurs inflammatoires pour lesquels les preuves scientifiques ne sont pas robustes. Par ailleurs, puisque les patients admis aux soins intensifs pendant le printemps 2021 sont plus jeunes que ceux depuis le début de la

¹⁷ Calculé par l'INESSS

¹⁸ Patients hospitalisés depuis moins de 14 jours en raison de la COVID-19 et dont l'assistance respiratoire ou cardiovasculaire (oxygénation à haut débit, ventilation mécanique invasive ou non invasive, vasopresseur ou inotrope) a commencé très récemment (idéalement au cours des 24 dernières heures) à l'amorce du traitement.

pandémie, que leur condition a tendance à se dégrader rapidement en raison d'un état très inflammatoire et qu'une récupération est généralement possible, les patients correspondants aux échelons 8 et 9 respectant les critères d'admissibilité devraient pouvoir avoir accès au traitement. Par conséquent, face aux enjeux de disponibilité, et considérant l'élargissement des critères d'admissibilité, la priorisation des patients devrait reposer, selon les experts consultés, sur un protocole de priorisation d'accès au traitement avec les objectifs de minimiser la mortalité et la morbidité pour l'ensemble de la population et de faciliter la prise de décision clinique qui dépassent le cadre du comité mis en place pour les présents travaux.

Il a tout de même été soulevé que des doses de tocilizumab IV devraient être réservées pour des indications sans autre option de remplacement, comme la prise en charge d'un syndrome de libération des cytokines causé par une immunothérapie à base de cellules CAR T ou des femmes enceintes atteintes de COVID-19 répondant aux critères d'éligibilité.

La poursuite du recrutement dans divers protocoles de recherche de qualité doit être poursuivie et encouragée, indépendamment d'une pénurie des traitements. Un recrutement en faveur de patients triés par un protocole d'allocation d'accès au traitement entraînerait la sur- ou sous-représentation de certains groupes (par exemple, si on refusait les patients de plus de 80 ans, ou avec CRP sous une valeur x, etc.) sans compter que ceux-ci recevraient un traitement réputé substandard, et ce de façon systématique. Enfin, les experts considèrent que dans un contexte de pénurie anticipée, il est très important de sensibiliser les centres de recherche à ne pas utiliser de tocilizumab ou de sarilumab dans un protocole de recherche visant à évaluer l'efficacité de ces médicaments pour une indication autre que la COVID-19. Le recrutement dans un tel essai clinique réalisé au Québec a d'ailleurs été mis sur pause selon des informations recueillies.

2.2.4.3 Perspective éthique

La Commission de l'éthique en science et technologie (CEST), dont le mandat est de conseiller le gouvernement du Québec relatifs aux enjeux éthiques liés aux domaines scientifiques et technologiques a mené des travaux et publiés sur leur site web des principes éthiques pour la priorisation en cas de pénurie de médicaments prometteurs

pour la COVID-19 pour une allocation équitable. Parmi les aspects éthiques à considérer selon le CEST¹⁹, qui pourraient s'appliquer au présent contexte, on retrouve le principe

- de non-discrimination en fonction par exemple de l'âge, l'origine ethnique, la religion, le genre, l'orientation sexuelle ou un jugement de valeur (p.ex. statut socio-économique);
- de maximisation des bénéfices prescrit d'allouer les ressources rares de manière responsable en maximisant les bienfaits à l'échelle collective (vies sauvées; années de vie sauvées; amélioration de la qualité de vie; etc) ;
- de prioritarisme en priorisant les personnes les plus malades, les indications qui ciblent les conditions médicales les plus sévères ou les formes plus sévères d'une condition médicale ;
- d'égalisation des espérances de vie priorisant les plus jeunes parce qu'ils n'ont pas eu droit à un temps de vie raisonnable et ont eu moins de possibilités de profiter de la vie.

Par ailleurs, depuis le début de la pandémie la Direction générale adjointe des services hospitaliers, du médicament et de la pertinence clinique du MSSS a mis en place un comité d'éthique COVID en soutien à la prise de décision. Ce comité, en collaboration avec le Centre d'excellence sur le partenariat avec les patients et le public (CEPPP), a

¹⁹ <https://www.ethique.gouv.qc.ca/fr/actualites/ethique-hebdo/eh-2020-12-16/> (site web consulté le 13 mai 2021)

mené les travaux sur les protocoles de priorisation aux soins intensifs, initialement au printemps, puis lors de la mise à jour à l'automne 2020²⁰.

Au terme de l'analyse de cette stratégie, l'INESSS conclut qu'au-delà des paramètres cliniques, la priorisation des patients devrait reposer sur un **protocole de priorisation** d'accès au traitement, harmonisé à l'échelle provinciale, avec les objectifs de minimiser la mortalité et la morbidité pour l'ensemble de la population et de faciliter la prise de décision clinique. Le comité d'éthique COVID du MSSS, en collaboration avec la CEST et le CEPPP pourrait d'ailleurs probablement contribuer à la définition des critères de priorisation dans le contexte de la COVID-19, lequel pourrait avoir une portée plus large que la pénurie de tocilizumab ou sarilumab.

Les pharmacies des centres hospitaliers prenant en charge les patients atteints de COVID-19 devraient **réserver des fioles de tocilizumab IV pour des indications sans autre option de remplacement**, comme la prise en charge d'un syndrome de libération des cytokines causé par une immunothérapie à base de cellules CAR T ou des femmes enceintes atteintes de COVID-19 répondant aux critères d'éligibilité.

L'arrêt temporaire du recrutement de participants, devant recevoir du tocilizumab ou du sarilumab dans le cadre d'un **essai clinique** visant à évaluer l'efficacité de ces thérapies pour une indication autre que la COVID-19, devrait être privilégié pour réserver les doses pour la COVID-19 ou les indications usuelles.

²⁰ <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-002730/>

3. DISCUSSION

Le tocilizumab et le sarilumab sont deux anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre le récepteur de l'IL-6 utilisés dans le traitement de maladies chroniques et de manifestations inflammatoires graves associées à certaines immunothérapies anticancéreuses. Un accroissement de la demande de tocilizumab IV est observé notamment en raison de la démonstration récente de ses bénéfices sur la mortalité des patients atteints de la COVID-19 ayant recours à une oxygénothérapie et de la recrudescence de cas de COVID-19 au Canada et à l'international. Les difficultés d'approvisionnement et le risque de pénurie de tocilizumab IV destiné à la COVID-19 ont conduit l'INESSS à mener une réflexion sur les mesures de mitigation qui pourraient être prises le cas échéant (diminution des doses, limitations des pertes, utilisation d'une formulation SC pour une injection IV, recours à des options alternatives (sarilumab ou autres), limitation à certains usages ou pour certaines populations).

Ces travaux ont ainsi permis d'évaluer les données d'efficacité clinique et celles d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique associées à l'usage d'une dose fixe de 400 mg IV de tocilizumab, la pertinence clinique et les risques pour l'usager de recevoir une solution pour injection SC de tocilizumab par voie IV, les données d'efficacité clinique associées à l'usage d'une dose fixe de 400 mg IV de sarilumab, et la possibilité d'un resserrement des critères d'admissibilité en identifiant les populations qui retirent le plus de bienfaits de l'usage de tocilizumab ou de sarilumab IV.

Au terme de l'analyse des différentes stratégies et en se basant sur les données scientifiques disponibles à ce jour chez des personnes atteintes de COVID-19 hospitalisées avec support respiratoire ou cardiovasculaire à l'amorce du traitement, l'usage d'une dose unique de 400 mg IV de tocilizumab ou de 6 mg/kg jusqu'à un maximum de 480 mg, comparativement aux standards de soins incluant ou non des corticostéroïdes, ne semble pas influencer favorablement l'évolution clinique, la durée d'hospitalisation, le taux d'admission ou la durée de séjour aux soins intensifs contrairement à la dose ajustée selon le poids ou à celle de 8 mg/kg (consulter la [réponse rapide pour les détails](#)). Par ailleurs, les limites méthodologiques, la disparité des standards de soins et des critères de sélection des participants de même que l'incohérence des résultats entre les études retenues ne permettent pas de conclure quant à un effet sur la mortalité. Cinq études de cohortes, parmi les neuf études retenues ayant évalué la mortalité, ont rapporté des effets bénéfiques sur ce paramètre. Toutefois leurs limites méthodologiques et leurs plans d'étude sous-optimaux comparativement à des ECRA de grande ampleur comme REMAP-CAP et RECOVERY [Gordon *et al.*, 2021; Recovery Collaborative Group, 2021], ne permettent pas de se positionner en faveur d'une diminution de la dose de tocilizumab vers une injection unique de 400 mg IV. En effet, bien qu'aucune étude n'ait fait de comparaison directe entre une dose unique de 400 mg IV de tocilizumab et une dose de 8 mg/kg, les données d'efficacité associées à l'usage d'une dose de tocilizumab ajustée selon le poids sont largement supérieures à celles portant sur une dose fixe de 400 mg IV, tant en termes de qualité méthodologique

que d'ampleur d'effet sur les différents paramètres cliniques évalués, incluant la mortalité. Une méta-analyse effectuée par les auteurs de l'étude RECOVERY à partir des données de mortalité de 9 ECRA ayant évalué l'efficacité d'une dose de tocilizumab ajustée selon le poids a notamment rapporté que le tocilizumab était associé à une réduction de 14 % de la mortalité à 28 jours, comparativement à un placebo ou aux standards de soins (RT : 0,86 [IC 95%: 0,78; 0,94]; valeur de $p = 0,0017$). Les données pharmacocinétiques associées à des doses de tocilizumab inférieures à 8 mg/kg issues d'études réalisées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sont également discutables puisque rien ne permet de dire que leurs résultats soient transposables aux patients atteints de la COVID-19 ; ni qu'une dose plus faible permet d'inhiber efficacement les récepteurs membranaires de l'IL-6. Ainsi, l'absence de données comparant une dose fixe et réduite à la posologie usuelle de 8 mg/kg ne supporte pas le recours à une dose fixe de 400 mg de tocilizumab chez tous les patients atteints de la COVID-19 dont l'état correspond aux critères d'admissibilité. D'ailleurs, certains experts consultés ont rappelé que la posologie de la formulation pour administration IV de tocilizumab est toujours ajustée selon le poids, quelle que soit l'indication considérée. Pour eux, une recommandation clinique ne peut pas être basée sur les résultats d'études pharmacocinétiques conduites dans des contextes cliniques différents de la COVID-19 et ces derniers étaient unanimement favorables au maintien des doses de tocilizumab ajustées en fonction du poids des patients. En effet, une dose fixe de 400 mg est susceptible d'être insuffisante chez les patients de plus de 65 kg et ce avec une probabilité d'autant plus importante que le poids est élevé. L'éventualité de ce choix a été jugée hasardeuse par les experts considérant que le surpoids et l'obésité constituent des facteurs de risque important de développer des complications de la COVID-19, rejetant ainsi les arguments avancés par l'Ontario et la Colombie-Britannique pour justifier leur recommandation d'usage de 400 mg de tocilizumab. Par ailleurs, selon les informations colligées il n'y aurait pas de perte en ce moment avec l'utilisation des doses en fonction du poids dans les pharmacies des centres hospitaliers prenant en charge les patients atteints de la COVID-19 au Québec.

Concernant l'usage d'une solution de tocilizumab pour injection SC par voie IV, le fait que les ingrédients non médicinaux de la formulation pour administration SC se retrouvent déjà dans la formulation d'autres médicaments pour administration IV, ou encore que les résultats d'une étude récente ayant comparé les caractéristiques physico-chimiques critiques des deux formulations diluées ne laissent pas présager de problème de stabilité ou d'impact relié à la solution pour perfusion IV préparée à partir de la formulation de tocilizumab pour injection SC, a été jugé rassurant par les cliniciens consultés qui ont montré une certaine ouverture à cette option faute d'alternative. Toutefois un certain inconfort a également été mentionné du fait qu'aucune étude clinique évaluant l'efficacité et l'innocuité d'une telle pratique n'a été recensée à ce jour, d'autant que le fabricant de tocilizumab a également déconseillé cette pratique pour les mêmes raisons.

Si, comparativement au tocilizumab, moins de données sont disponibles pour apprécier l'efficacité du sarilumab pour le traitement des patients hospitalisés atteints de COVID-19, son usage à tout de même été évalué dans trois études de grande ampleur. Un peu plus de 400 personnes ont été traitées avec une dose de 400 mg IV de sarilumab dans les essais REMAP-CAP et RECOVERY qui ont toutes deux rapporté une diminution

statistiquement significative de la mortalité des patients du groupe traité, comparativement au groupe contrôle, alors que les données de RECOVERY ne portent pas seulement sur le sarilumab et incluent également le tocilizumab. Par ailleurs, des données non publiées de l'essai REMAP-CAP portant sur plus de 900 nouveaux participants depuis la publication de l'analyse intermédiaire ont rapporté, dans un communiqué²¹, que le critère défini d'équivalence thérapeutique du sarilumab et du tocilizumab avait été atteint pour la mortalité, renforçant ainsi la plausibilité d'un possible effet de classe et supportant le fait qu'une injection IV de 400 mg de sarilumab est une option alternative acceptable au tocilizumab. D'ailleurs, de l'avis unanime des experts consultés, l'usage de sarilumab, en plus d'être préférable à une diminution de dose de tocilizumab, représente l'option à privilégier advenant une pénurie ou des difficultés d'approvisionnement temporaires de tocilizumab IV. Toutefois, certains experts ont souligné que l'accès au sarilumab était aussi difficile que pour le tocilizumab et ont exprimé le besoin d'un appui du MSSS ou de Santé Canada pour légitimer l'utilisation de la formulation pour injection SC de sarilumab par voie IV.

En ce qui concerne les populations susceptibles de retirer le plus de bienfaits de l'usage du tocilizumab ou du sarilumab IV, l'état actuel des connaissances indique que le stade de sévérité de la maladie et la présence ou l'absence d'une inflammation systémique à l'amorce du traitement sont des facteurs influençant de façon importante l'efficacité de ces biothérapies. En effet, l'usage de tocilizumab ou de sarilumab, comparativement aux standards de soins, permet une évolution clinique favorable et une diminution de la mortalité chez des personnes atteintes de COVID-19 hospitalisées avec un support respiratoire ou cardiovasculaire²² depuis 24 heures ou moins ou sous oxygénation à faible débit et en présence de signes d'inflammation systémique (caractérisée par une protéine C réactive supérieure ou égale à 75 mg/L) et à risque de complications à l'amorce du traitement. Ces populations correspondent aux critères de sélection des essais REMAP-CAP et RECOVERY, et de l'avis unanime des experts consultés, il est difficilement envisageable d'y déroger en se basant sur les données probantes. Par conséquent, selon les cliniciens, la priorisation des patients devrait reposer sur un protocole de triage basé sur des principes éthiques, harmonisé à l'échelle provinciale puisque les données d'efficacité ne permettent pas de déterminer plus précisément les circonstances cliniques et caractéristiques des patients associées à des bénéfices cliniques plus importants.

Au terme de l'analyse effectuée à partir des informations disponibles à ce jour dans la littérature scientifique et de la consultation d'un groupe d'experts, aucune donnée probante ne permet de se positionner en faveur d'une dose fixe de 400 mg de tocilizumab. L'INESSS est d'avis que les limites méthodologiques et le nombre limité des études de cohorte évaluant l'efficacité d'une dose de 400 mg de tocilizumab, ainsi que le caractère fragile et peu convaincant des arguments évoqués par d'autres juridictions ne permettent pas d'appuyer l'usage d'une telle posologie chez des patients atteints de

²¹ <https://www.remapcap.org/covid19publications> (page consultée le 3 mai 2021)

²² Support respiratoire ou cardiovasculaire = sous oxygénothérapie à haut débit, sous ventilation mécanique invasive ou non invasive, sous vasopresseur ou inotrope

COVID-19. Ainsi, dans le contexte d'une difficulté d'approvisionnement ou d'une pénurie anticipée de tocilizumab IV, les comités de convenance des établissements qui prennent en charge des patients atteints de la COVID-19 devraient privilégier les populations pour lesquels les niveaux de certitude sont plus élevés, basés sur les données de RECOVERY et de REMAP-CAP et sur lesquelles les positions cliniques de l'INESSS reposent. Par ailleurs, en cas de pénurie ou de difficultés d'approvisionnement temporaire de tocilizumab IV, le sarilumab, administré par voie IV à partir de la solution pour injection SC commercialisée au Canada, devrait être l'option alternative à privilégier, lorsque disponible. L'utilisation de la formulation SC de tocilizumab devrait être, selon elle, préservée pour les usages chroniques, notamment la polyarthrite rhumatoïde advenant le transfert des patients ayant une prescription de tocilizumab IV pour une indication rhumatologique vers une prescription de tocilizumab SC. L'utilisation de la solution SC pour une injection IV chez des patients COVID-19 devrait être une option de dernier recours. Cette pratique n'est d'ailleurs pas recommandée par son fabricant puisque l'efficacité et l'innocuité n'ont pas formellement été évaluées. Les stocks de tocilizumab pour injection SC devraient ainsi demeurer réservés aux patients atteints de conditions chroniques. Par ailleurs, l'arrêt temporaire du recrutement de participants devant recevoir du tocilizumab ou du sarilumab dans le cadre d'un essai clinique visant à évaluer l'efficacité de ces médicaments pour une indication autre que la COVID-19 est fortement suggéré du moins jusqu'à la levée de l'urgence sanitaire. Enfin, Indépendamment des risques de pénurie, la participation aux efforts de recherche demeure importante et devrait être privilégiée si le contexte le permet, notamment dans les milieux académiques. L'acquisition et la consolidation des savoirs est déterminante pour identifier et positionner les thérapies à valeur ajoutée dans l'arsenal thérapeutique contre la COVID-19.

Cette réponse comporte certaines limites qui méritent d'être soulignées. Les constats sont basés sur des études empreintes de biais et de limites méthodologiques (y compris des déséquilibres dans les caractéristiques des sujets et des standards de soins qui n'incluaient pas de corticostéroïdes) qui affectent la confiance envers leurs résultats d'efficacité. La présence ou non d'une inflammation systémique, le délai entre la mise en place du support respiratoire ou cardiovasculaire et l'amorce du traitement sont d'autres variables influençant l'effet du traitement pour lesquelles une grande hétérogénéité est observée d'une étude à l'autre. Le recrutement des professionnels conviés à participer aux processus consultatifs a visé une diversification raisonnée des expertises ; toutefois, la survenue d'un biais de sélection ne peut être totalement exclue. Enfin, il convient de noter que cette réponse rapide n'a fait l'objet d'aucune relecture externe.

RÉFÉRENCES

- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Lignes directrices pour la prévention et le contrôle des infections : trousse d'outils de l'évaluation clinique [site Web]. Ottawa, ON : Agence de la santé publique du Canada; 2014. Disponible à : http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-119-2014-fra.pdf.
- BCCDC. Clinical Reference Group Recommendations: Therapies for COVID-19 [site Web]. 2021. Disponible à : <http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/covid-19-care/clinical-care/treatments> (consulté le 19 avril 2021).
- Biran N, Ip A, Ahn J, Go RC, Wang S, Mathura S, et al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *The Lancet Rheumatology* 2020;
- Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, De Luca G, Ripa M, Boffini N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur* 2020;22:22.
- Capra R, De Rossi N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, Cossi S. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med* 2020;
- De Rossi N, Scarpazza C, Filippini C, Cordioli C, Rasia S, Mancinelli CR, et al. Early use of low dose tocilizumab in patients with COVID-19: A retrospective cohort study with a complete follow-up. *EClinicalMedicine* 2020:100459.
- Ghosh L, Chaimani A, Evrenoglou T, Davidson M, Graña C, Schmucker C, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;3:Cd013881.
- Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;
- Hoffmann-La Roche. PrACTEMRA®- Tocilizumab - Monographie. Mississauga : Hoffmann-La Roche Limitée; 2020.
- Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE, Sarkar R, Thomas K, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021:2021.02.11.21249258.
- Ip A, Berry DA, Hansen E, Goy AH, Pecora AL, Sinclair BA, et al. Hydroxychloroquine and tocilizumab therapy in COVID-19 patients-An observational study. *PLoS One* 2020;15(8):e0237693.
- Mehta M, Purpura LJ, McConville TH, Neidell MJ, Anderson MR, Bernstein EJ, et al. What about tocilizumab? A retrospective study from a NYC Hospital during the COVID-19 outbreak. *PLoS One* 2021;16(4):e0249349.
- Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group. Clinical practice guideline summary: recommended drugs and biologics in adult patients with COVID-19 [site Web]. 2021. Disponible à : <https://covid19-sciencetable.ca/sciencebrief/clinical-practice-guideline-summary-recommended-drugs-and-biologics-in-adult-patients-with-covid-19-version-2-0/> (consulté le 19 avril 2021).

- Ramaswamy M, Mannam P, Comer R, Sinclair E, McQuaid DB, Schmidt ML. Off-Label Real World Experience Using Tocilizumab for Patients Hospitalized with COVID-19 Disease in a Regional Community Health System: A Case-Control Study. medRxiv 2020:2020.05.14.20099234.
- Rossi B, Nguyen LS, Zimmermann P, Boucenna F, Dubret L, Baucher L, et al. Effect of Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe COVID-19 Pneumonia: A Case-Control Cohort Study. Pharmaceuticals (Basel) 2020;13(10):17.
- Sanofi. KEVZARA®- Sarilumab - Monographie 2017.
- Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med 2021;
- Wang D, Fu B, Peng Z, Yang D, Han M, Li M, et al. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. Front Med 2021:1-9.

ANNEXE A

Stratégie de repérage d'information scientifique

Bases de données bibliographiques

PubMed (NLM) Date du repérage : 11 mai 2021 Début de la veille : avril 2020- Limites : anglais, français	
#1	COVID-19[mh] OR SARS-CoV-2[mh] OR SARS-CoV-2 variants[Supplementary Concept] OR Coronavirus Infections[majr]
#2	((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR pneumonia[tiab] OR cov[tiab] OR ncov[tiab]) AND wuhan[tiab]) OR ((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab]) AND 2019[tiab]) OR 2019 ncov[tiab] OR 2019-ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR china coronavirus[tiab] OR china corona virus[tiab] OR covid 19[tiab] OR covid-19[tiab] OR covid19[tiab] OR ncov 2019[tiab] OR new corona virus*[tiab] OR new coronavirus*[tiab] OR novel corona virus*[tiab] OR novel coronavirus*[tiab] OR sars corona virus 2[tiab] OR sars coronavirus 2[tiab] OR sars cov 2[tiab] OR sars-cov-2[tiab] OR sars2[tiab] OR (severe acute respiratory[tiab] AND syndrome[tiab] AND (coronavirus 2[tiab] OR corona virus 2[tiab] OR cov2[tiab])) OR syndrome cov 2[tiab] OR (wuhan*[tiab] AND (coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR virus*[tiab])) OR coronavirus*[ti] OR corona virus*[ti] OR covid[ti]
#3	#1 OR #2
#4	Analgesics[majr] OR Anti-Bacterial Agents[majr] OR Antirheumatic Agents[majr] OR Antibodies, Monoclonal[majr] OR Anticoagulants[majr] OR Anti-Infective Agents[majr] OR Anti-Inflammatory Agents[majr] OR Antimalarials[majr] OR Antiparasitic Agents[majr] OR Drug Therapy[sh] OR Immunoglobulins[majr]
#5	analgesic*[tiab] OR antibacterial*[tiab] OR anti-bacterial*[tiab] OR antibiotic*[tiab] OR antibod*[tiab] OR anti-bod*[tiab] OR anticlott*[tiab] OR anti-clott*[tiab] OR anticoagul*[tiab] OR anti-coagul*[tiab] OR antiinfecti*[tiab] OR anti-infecti*[tiab] OR antiinflammator*[tiab] OR anti-inflammator*[tiab] OR antimalarial*[tiab] OR anti-malarial*[tiab] OR antimicrobial*[tiab] OR anti-microbial*[tiab] OR antiparasitic*[tiab] OR anti-parasitic*[tiab] OR antiplatelet[tiab] OR anti-retroviral*[tiab] OR antiretroviral[tiab] OR antirheumatic[tiab] OR anti-rheumatic[tiab] OR antithromb*[tiab] OR anti-thromb*[tiab] OR anti-viral*[tiab] OR antiviral*[tiab] OR arv[tiab] OR biopharma*[tiab] OR biotherap*[tiab] OR corticosteroid*[tiab] OR dosage*[tiab] OR dose*[tiab] OR dosing[tiab] OR drug[tiab] OR drugs[tiab] OR fibrinolytic*[tiab] OR gamma globulin*[tiab] OR glucocorticoid*[tiab] OR ig[tiab] OR igg[tiab] OR immune globulin*[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR immunomodulator*[tiab] OR immunosuppress*[tiab] OR immunotherap*[tiab] OR inhibit*[tiab] OR ivig[tiab] OR ivigg[tiab] OR medication*[tiab] OR molecu*[tiab] OR nonsteroid*[tiab] OR non-steroid*[tiab] OR nsaid*[tiab] OR overdos*[tiab] OR pharmaceutic*[tiab] OR pharmacolog*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR plasma[tiab] OR plasmas[tiab] OR scig[tiab] OR scigg[tiab] OR sera[tiab] OR serum*[tiab] OR steroid*[tiab] OR therap*[tiab] OR thrombolytic*[tiab] OR treatment*[tiab] OR vte[tiab]
#6	ace[tiab] OR ace2[tiab] OR acetaminophen[tiab] OR actemra[tiab] OR actilyse[tiab] OR activase[tiab] OR alteplase[tiab] OR amantadin*[tiab] OR ampligen[tiab] OR anakinra[tiab] OR angiotensin*[tiab] OR apap[tiab] OR aprepitant[tiab] OR aralen[tiab] OR arbidol[tiab] OR arbs[tiab] OR asc-09[tiab] OR asc09[tiab] OR ascorb*[tiab] OR atlizumab[tiab] OR auxora[tiab] OR avastin*[tiab] OR avigan[tiab] OR azithromycin*[tiab] OR azvudin*[tiab] OR baloxavir[tiab] OR bamlanivimab[tiab] OR baricitinib[tiab] OR bevacizumab[tiab] OR brilacidin*[tiab] OR brodalumab[tiab] OR bromhexin*[tiab] OR budesonide[tiab] OR camostat[tiab] OR camrelizumab[tiab] OR canakinumab[tiab] OR carrimycin*[tiab] OR casirivimab[tiab] OR chloroquin*[tiab] OR ciclesonide[tiab] OR cobicistat[tiab] OR colchicin*[tiab] OR corticoid*[tiab] OR corticosteroid*[tiab] OR cosentyx[tiab] OR daclastavir[tiab] OR darunavir[tiab] OR decaject[tiab] OR decameth[tiab] OR decaspray[tiab] OR dehydroascorb*[tiab] OR dexamethasone[tiab] OR dexasone[tiab] OR dexmedetomidine[tiab] OR dexpak[tiab] OR dextenza[tiab] OR dextromethorphan[tiab] OR

	doxycycline[tiab] OR ecilizumab[tiab] OR emapalumab[tiab] OR emtricitabin*[tiab] OR enbrel[tiab] OR enoxaparin*[tiab] OR equalan[tiab] OR etanercept[tiab] OR famotidine[tiab] OR favilavir[tiab] OR favipiravir[tiab] OR febuxostat[tiab] OR fenretinide[tiab] OR fingolimod[tiab] OR flumadin*[tiab] OR fluvoxamine[tiab] OR foy-305[tiab] OR foy305[tiab] OR gamifant[tiab] OR gilenya[tiab] OR gimsilumab[tiab] OR gocovri[tiab] OR guselkumab[tiab] OR heparin*[tiab] OR hexadecadrol[tiab] OR hexadrol[tiab] OR humax[tiab] OR hydrochloride[tiab] OR hydrocortisone[tiab] OR hydroxychloroquine[tiab] OR ibavir[tiab] OR ibuprofen[tiab] OR icanibant[tiab] OR ifenprodil[tiab] OR ifx-1[tiab] OR ilaris[tiab] OR ilumetri[tiab] OR ilumya[tiab] OR imdevimab[tiab] OR infliximab[tiab] OR interferon*[tiab] OR interleukin[tiab] OR itolizumab[tiab] OR itraconazole[tiab] OR ivermectin[tiab] OR ivomec[tiab] OR ixekizumab[tiab] OR jakafi[tiab] OR jakavi[tiab] OR kaletra[tiab] OR kezzara[tiab] OR kineret[tiab] OR lau-7b[tiab] OR leflunomide[tiab] OR lenzilumab[tiab] OR leronlimab[tiab] OR lincomycin[tiab] OR lipoic acid[tiab] OR liquaemin[tiab] OR lopinavir[tiab] OR ly-cov555[tiab] OR lysatec[tiab] OR marboxil[tiab] OR mavrilimumab[tiab] OR maxidex[tiab] OR mectizan[tiab] OR meplazumab[tiab] OR mesilate[tiab] OR mesylate[tiab] OR methylprednisolone[tiab] OR methylfluorprednisolone[tiab] OR methylprednisolone[tiab] OR MK4482[tiab] OR MK-4482[tiab] OR MK7110[tiab] OR MK-7110[tiab] OR MK933[tiab] OR MK-933[tiab] OR millicorten[tiab] OR molnupiravir[tiab] OR nafamostat[tiab] OR nitazoxanide[tiab] OR nitric oxide[tiab] OR nitrogen monoxide[tiab] OR nitrogen oxide[tiab] OR norvir[tiab] OR novaferon[tiab] OR oradexon[tiab] OR oseltamivir[tiab] OR otilimab[tiab] OR peginterferon[tiab] OR pirfenidone[tiab] OR plaquenil[tiab] OR plasminogen[tiab] OR prezista[tiab] OR profibrinolysin[tiab] OR quercetin*[tiab] OR (recovery*[tiab] AND trial*[tiab]) OR regeneron*[tiab] OR regen-cov*[tiab] OR regn-cov2[tiab] OR remdesivir[tiab] OR remicade[tiab] OR ribavirin*[tiab] OR rimantadin*[tiab] OR rintatolimod[tiab] OR risankizumab[tiab] OR ritonavir[tiab] OR rtpa[tiab] OR ruxolitinib[tiab] OR sarilumab[tiab] OR secukinumab[tiab] OR sildenafil[tiab] OR sofosbuvir[tiab] OR soliris[tiab] OR solvaldi[tiab] OR stelara[tiab] OR stromectol[tiab] OR sulodexide[tiab] OR symmetrel[tiab] OR taltz[tiab] OR tamiflu[tiab] OR targocid[tiab] OR teicoplanin*[tiab] OR telmisartan[tiab] OR tenofovir[tiab] OR thalidomide[tiab] OR thalomid[tiab] OR thymosin*[tiab] OR ticocin*[tiab] OR tildrakizumab[tiab] OR tisokinase[tiab] OR tocilizumab[tiab] OR tissue activator D-44[tiab] OR tpa[tiab] OR t-PA[tiab] OR t-PA-PAI-1[tiab] OR tremfya[tiab] OR triazavirin[tiab] OR tribavirin*[tiab] OR truvada[tiab] OR ttpa[tiab] OR tybost[tiab] OR umifenovir[tiab] OR ustekinumab[tiab] OR vir-7831[tiab] OR vitamin C[tiab] OR vitamin D[tiab] OR xofluzza[tiab]
#7	Coronavirus Infections/Drug Therapy[mh]
#8	#7 OR (#3 AND (#4 OR #5 OR #6))
#9	(Animals[mh:noexp] NOT (Humans[mh:noexp] AND Animals[mh:noexp])) OR Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR case report*[ti] OR comment*[ti] OR reply[ti] OR replies[ti] OR editorial*[ti] OR letter*[ti] OR in vitro[ti] OR survey*[ti]
#10	#8 NOT #9

MEDLINE (Ovid)	
Date du repérage : 11 mai 2021	
Début de la veille : avril 2020-	
Limites : anglais, français	
1	COVID-19/ OR SARS-CoV-2/ OR SARS-CoV-2 variants/ OR *Coronavirus Infections/
2	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*)) OR .ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti
3	1 OR 2

4	*Analgesics/ OR *Anti-Bacterial Agents/ OR *Antirheumatic Agents/ OR *Antibodies, Monoclonal/ OR *Anticoagulants/ OR *Anti-Infective Agents/ OR *Anti-Inflammatory Agents/ OR *Antimalarials/ OR *Antiparasitic Agents/ OR Drug Therapy.sh OR *Immunoglobulins/
5	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antiinflammator* OR anti-inflammator* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR antiparasitic* OR anti-parasitic* OR antiplatelet OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR antirheumatic OR anti-rheumatic OR antithromb* OR anti-thromb* OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR glucocorticoid* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
6	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR apreptant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR auxora OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR budesonide OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR dacclastavir OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dextromethorphan OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR equalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR febuxostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR fluvoxamine OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavir OR ibuprofen OR icatibant OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR itolizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kevsara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lenzilumab OR leronlimab OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR mavrilimumab OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK4482 OR MK-4482 OR MK7110 OR MK-7110 OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR molnupiravir OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR otlimab OR peginterferon OR pifendone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin* OR (recovery* AND trial*) OR regeneron* OR regen-cov* OR regn-cov2 OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR sulodexide OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR telmisartan OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tremfya OR triazavirin OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vir-7831 OR vitamin C OR vitamin D OR xofluzaj).mp
7	Coronavirus Infections/dt
8	7 OR (3 AND (4 OR 5 OR 6))
9	(Animals/ NOT (Humans/ AND Animals/)) OR Case Reports/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter* OR in vitro OR survey*).ti
10	8 NOT 9

Embase (Ovid) Date du repérage : 11 mai 2021 Début de la veille : avril 2020- Limites : anglais, français	
1	(((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*))).ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti
2	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antiinflammator* OR anti-inflammator* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR antiparasitic* OR anti-parasitic* OR antiplatelet OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR antirheumatic OR anti-rheumatic OR antithromb* OR anti-thromb* OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR glucocorticoid* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
3	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR apreptant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR auxora OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brillacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR budesonide OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR dacclastavir OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dextromethorphan OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR febuxostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR fluvoxamine OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavir OR ibuprofen OR icatibant OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR itolizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kevsara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lenzilumab OR leronlimab OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR mavrilimumab OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK4482 OR MK-4482 OR MK7110 OR MK-7110 OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR molnupiravir OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR otlimab OR peginterferon OR pifrenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin* OR (recovery* AND trial*) OR regeneron* OR regen-cov* OR regn-cov2 OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR sulodexide OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR telmisartan OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tremfya OR triazavirin OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vir-7831 OR vitamin C OR vitamin D OR xofluzaj).mp
4	1 AND (2 OR 3)
5	(Nonhuman/ NOT (Human/ AND Nonhuman/)) OR Case Report/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter* OR in vitro OR survey*).ti

6	4 NOT 5
7	Conference Abstract.pt
8	6 NOT 7

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews	
Date du repérage : 11 mai 2021	
Début de la veille : avril 2020-	
Limites : anglais, français	
1	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*)) .ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti,ab
2	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antiinflammator* OR anti-inflammator* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR antiparasitic* OR anti-parasitic* OR antiplatelet OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR antirheumatic OR anti-rheumatic OR antithromb* OR anti-thromb* OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR glucocorticoid* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
3	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR apreptant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR auxora OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR budesonide OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR daclastavir OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dextromethorphan OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR febuxostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR fluvoxamine OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavir OR ibuprofen OR icatibant OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR itolizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR keczara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lenzilumab OR leronlimab OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR mavrilimumab OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK4482 OR MK-4482 OR MK7110 OR MK-7110 OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR molnupiravir OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR otilimab OR peginterferon OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin* OR (recovery* AND trial*) OR regeneron* OR regen-cov* OR regn-cov2 OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR sulodexide OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR telmisartan OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR

	t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tremfya OR triazavirin OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vir-7831 OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
4	1 AND (2 OR 3)

ANNEXE B

Tableau B1 Résultats des études primaires incluses (Seuls le paramètre de mortalité et le paramètre principal (si différent de mortalité) ont été extraits des études de cohortes

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôle ment	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particuliere, sévérité)	Intervention (N)	Comparate ur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
Tocilizumab chez patients hospitalisés													
Wang 2021 (Chine)	ECRA ouvert multicent rique	13 février au 13 mars 2020	N = 65	Adultes hospitalisés pour une infection au SRAS-CoV- 2 confirmée par RT- PCR. COVID-19 de stade modéré à sévère - Stade modéré = fièvre ou autres symptômes respiratoires - Stade sévère = fréquence respiratoire ≥ 30/minute ou SpO2 ≤ 93 % ou PaO2/FiO2	Tocilizumab (N=34)	Standards de soins (N=31)	Taux de guérison – n/tot (%) Paramètre principal	32/34 (94)	27/31 (87)	0.41	IC 95 % de la Diff. : -7.19 ; 21.23	Φ	This study showed that tocilizumab treatment is not associated with a significantly higher cure rate among COVID-19 patients. However, it can improve oxygenation, symptoms, and reduce disease worsening with an acceptable side effect profile. Tocilizumab had no significant influence on the time needed for negative viral load. For COVID-19 patients with bilateral pulmonary lesions and elevated IL-6 levels, tocilizumab is recommended for better disease management.
							Taux de rétablissement de l'hypoxie au jour 14 – n/tot (%) Uniquement sur les patients en hypoxie à l'amorce	22/24 (92)	12/20 (60)	0.0328	IC 95 % de la Diff. : 7.52 ; 55.82	↑ (en faveur)	
							Détérioration de l'hypoxie durant l'hospitalisation des patients au stade modéré – n/tot (%)	1/12 (8)	4/6 (67)	0.02	IC 95 % de la Diff. : -99.17 ; -17.50	↑ (en faveur)	
							Durée d'hospitalisations – jours médian (EIQ)	26 (17-27)	24 (15-28)	n.d	IC 95 % de la Diff. : -4 ; 2	Φ	
							Durée avant négativation de la RT- PCR – jours médian (EIQ)	17 (12-20)	16 (12-21.5)	n.d	IC 95 % de la Diff. : -4 ; 5	Φ	

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôle ment	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
				≤ 300 mmHg			Effets indésirables (EI) – n/tot (%) - Fonction hépatique anormale	6/34 (18)	1/31 (3)	n.d	n.d	↓ (en défaveur)	
Soin 2021 (Inde)	ECRA ouvert multicent rique	30 mai au 31 août 2020	N = 180	Adultes hospitalisés pour une infection au SRAS-CoV- 2 confirmée par RT- PCR. COVID-19 de stade modéré à sévere - Stade modéré = augmentatio n de la fréquence respiratoire 15- 30/minute et SpO2 90-94 % - Stade sévere = fréquence	Tocilizumab (N=91)	Standards de soins (N=88)	Progression de COVID-19 modérée à sévere ou de sévere au décès – n/tot (%)						Routine use of tocilizumab in patients admitted to hospital with moderate to severe COVID-19 is not supported. However, post- hoc evidence from this study suggests tocilizumab might still be effective in patients with severe COVID-19 and so should be investigated further in future studies.
							-jour 14 (paramètre principal)	8/91 (9)	11/88 (13)	0.42	Diff. : -3.7 (-18.2 ; 11.2)	Φ	
							-jour 28	11/91 (12)	16/88 (18)	0.25	Diff. : -6.1 (-20.7 ; 8.8)	Φ	
							Progression de COVID-19 sévere au décès – n/tot (%)						
							-jour 28	8/50 (16)	14/41 (34)	0.044	Diff. : -18.2 (-37.8 ; 2.4)	↑ (en faveur)	
							Amélioration d'au moins un niveau du syndrome de libération des cytokines ²³ au jour 28 – n/tot (%)	58/91 (64)	59/88 (67)	0.64	Diff. : -3.3 (-17.9 ; 11.3)	Φ	
							Durée avant amélioration clinique – jours						

²³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30592986/>

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôle ment	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particuliere, sévérité)	Intervention (N)	Comparate ur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
				respiratoire ≥ 30/minute ou SpO2 < 90 % ou SDRA ou choc septique			-médiane (IC 95 %)	7.0 (5.0 ; 8.0)	7.0 (5.0 ; 9.0)	0.93	n.d	Φ	
							Incidence de besoins en ventilation mécanique invasive – n/tot (%)	14/91 (15)	13/88 (15)	0.91	Diff. : 0.6 (-9.9 ; 11.1)	Φ	
							Jours sans ventilation						
							-moyenne (SD)	24.3 (9.2)	23.2 (10.6)	0.45	n.d	Φ	
							-médiane (EIQ)	28.0 (28.0 à 28.0)	28.0 (28.0 à 28.0)	n.d	n.d	Φ	
							Jours sans défaillance d'organe						
							-moyenne (SD)	24.6 (9.2)	23.2 (10.6)	0.35	n.d	Φ	
							-médiane (EIQ)	28.0 (28.0 à 28.0)	28.0 (28.0 à 28.0)	n.d	n.d	Φ	
							Incidence d'admission aux soins intensifs – n/tot (%)	71/91 (78)	64/88 (73)	0.41	Diff. : 5.3 (-7.3 ; 17.9)	Φ	
							Durée de séjour aux soins intensifs – jours						
							-moyenne (SD)	8.2 (6.2)	8.4 (6.5)	0.91	n.d	Φ	
							-médiane (EIQ)	7.0 (3.0 à 10.0)	6.0 (3.5 à 11.0)	n.d	n.d	Φ	
							Jours sans assistance en oxygène						
							-moyenne (SD)	17.1 (9.4)	18.3 (9.9)	0.41	n.d	Φ	
							-médiane (EIQ)	20.0 (12.0 à 24.0)	22.0 (16.0 à 25.0)	n.d	n.d	Φ	

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôle ment	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particuliere, sévérité)	Intervention (N)	Comparate ur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
							Mortalité – n/tot (%)						
							-jour 7	2/91 (2)	2/88 (2)	0.97	Diff. : -0.1 (-4.4 ; 4.3)	Φ	
							-jour 14	8/91 (9)	9/88 (10)	0.74	Diff. : -1.4 (-10.0 ; 7.2)	Φ	
							-jour 21	10/91 (11)	14/88 (16)	0.33	Diff. : -4.9 (-14.9 ; 5.1)	Φ	
							-jour 28	11/91 (12)	15/88 (17)	0.35	Diff. : -5.0 (-15.3 ; 5.4)	Φ	
							Besoin de thérapie de remplacement rénal – n/tot (%)	1/91 (1)	6/88 (7)	0.049	Diff. : -5.7 (-11.4 ; -0.0)	↑ (en faveur)	
							Effets indésirables (EI) – n/tot (%)						
							- EI graves	18/91 (20)	15/89 (17)	n.d	n.d	Φ	
							- Infections	6/91 (7)	5/89 (6)	n.d	n.d	Φ	
Biran 2020 (Étas- Unis)	Étude observati onnelle multicent rique	1 ^{er} mars au 22 avril 2020	N=764	Adultes hospitalisés aux soins intensifs pour une infection au SRAS-CoV- 2 confirmée par RT- PCR.	Tocilizumab (N=210)	Standards de soins (N=554)	Mortalité – n/tot (%)						In this observational study, patients with COVID-19 requiring ICU support who received tocilizumab had reduced mortality. Results of ongoing randomised controlled trials are awaited.
							- cohorte appariée (n = 630 ; 210 vs 420)	102/210 (49)	256/420 (61)	0.0040	RRI : 0.64 (0.47; 0.87)	↑ (en faveur)	
							- cohorte complète	n.d	n.d	0.0040	RRI : 0.65 (0.48; 0.87)	↑ (en faveur)	

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôle ment	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particuliere, sévérité)	Intervention (N)	Comparate ur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
					Seconde dose autorisée à la discrétion du clinicien (n = 25 soit 12 %)								
Capra 2020 (Italie)	Étude de cohorte rétrospec tive	Du 26 février 2020 au 13 mars 2020 pour les standard s de soins. À partir du 13 mars pour le tocilizum ab	N=85	Adultes hospitalisés pour une infection au SRAS-CoV- 2 confirmée par RT- PCR. avec au moins un des critères suivants : - fréquence respiratoire ≥ 30/minute - SpO2 ≤ 93 % - PaO2/FiO2 ≤ 300 mmHg Patients sous ventilation exclus	Tocilizumab (N=62) 33/62 (53 %) ont reçu 400 mg IV 27/62 (43,5 %) ont reçu 324 mg SC 2/62 (3,5 %) ont reçu 800 mg IV	Standards de soins (N=23)	Mortalité – n/tot (%)	2/62 (3)	11/23 (48)	0.004	RR1a : 0.035 (0.004; 0.347)	↑ (en faveur)	Tocilizumab results to have a positive impact if used early during Covid-19 pneumonia with severe respiratory syndrome in terms of increased survival and favorable clinical course.
De Rossi 2020 (Italie)	Étude de cohorte rétrospec tive	Du 26 février 2020 au 13 mars 2020 pour les standard s de soins. À partir	N=158	Adultes hospitalisés pour une infection au SRAS-CoV- 2 confirmée par RT- PCR. avec au moins un	Tocilizumab (N=90) 43/90 (48 %) ont reçu 400 mg IV	Standards de soins (N=68)	Mortalité – n/tot (%)	7/90 (8)	34/68 (50)	< 0.001	RR1a : 0.057 (0.017; 0.187)	↑ (en faveur)	Early treatment with tocilizumab could be helpful to prevent excessive hyper-inflammation and death in COVID-19 related pneumonia. Low dose administration of tocilizumab is not associated with adverse events.

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
		du 13 mars pour le tocilizumab		des critères suivants : - fréquence respiratoire ≥ 30/minute - SpO2 ≤ 93 % - PaO2/FiO2 ≤ 300 mmHg Patients sous ventilation exclus	47/90 (52 %) ont reçu 324 mg SC								
Mehta 2021 (États-Unis)	Étude de cohorte rétrospective	2 mars au 14 avril 2020	N=107	Adultes hospitalisés pour une infection au SRAS-CoV-2 confirmée par RT-PCR. 25 % admis aux soins intensifs à l'amorce	Tocilizumab (N=33) 27/33 (82 %) ont reçu 400 mg IV	Standards de soins (N=74)	Survie sans ventilation - jour 14 - jour 28	n.d n.d	n.d n.d	0.95 0.44	RC : 1.05 (0.26; 4.23) RC : 0.57 (0.14; 2.33)	Φ Φ	There was no evidence to support an improvement in hypoxemia or ventilator-free survival with use of tocilizumab 400 mg in the absence of corticosteroids. No increase in secondary bacterial infections was observed in the group receiving tocilizumab
Ramaswamy 2020 (États-Unis)	Étude cas témoin	16 mars au 22 avril 2020	N=86	Adultes hospitalisés pour une infection au SRAS-CoV-2 confirmée par RT-PCR. 21 % admis aux soins	Tocilizumab (N=21) 14/21 (67 %) ont reçu 400 mg IV 7/21 (33 %) ont reçu 8	Standards de soins (N=65)	Mortalité – n/tot (%) - non ajustée - ajustée (Cox)	3/21 (14) n.d	8/65 (12) n.d	n.d 0.034	n.d RRI : 0.25 (0.07; 0.90)	Φ ↑ (en faveur)	This study demonstrates the potential effectiveness of Tocilizumab in a real-world setting for treatment of hospitalized patients with severe and life threatening COVID-19 disease. In the acute setting, Tocilizumab may be an option to improve survival in the aforementioned subgroup of patients with COVID-19 infection. Further study, with

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôle ment	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particuliere, sévérité)	Intervention (N)	Comparate ur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
				intensifs à l'amorce	mg/kg (jusqu'à 800 mg)								larger samples and randomization are needed to determine the efficacy of Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 disease.
Rossi 2020 (France)	Étude de cohorte rétrospec tive	À partir du 14 mars 2020 pour le groupe contrôle et du 23 mars 2020 pour le groupe tocilizum ab	N=246	Adultes hospitalisés pour une infection au SRAS-CoV- 2 confirmée par RT-PCR ou à l'imagerie. Stade sévère : SpO2 ≤ 96 % malgré une assistance en oxygène par masque à raison de 6 L/min ou plus. Patients aux soins intensifs ou intubés exclus.	Tocilizumab (N=106) Tous ont reçu 400 mg IV	Standards de soins (N=140)	Mortalité ou ventilation mécanique invasive au jour 28	n.d	n.d	0.005	RRI : 0.49 (0.30; 0.81)	↑ (en faveur)	In this study, tocilizumab 400 mg in a single-dose was associated with improved survival without mechanical ventilation in patients with severe COVID-19.
							- cohorte appariée (n = 168 ; 84 vs 84)	n.d	n.d				
							- cohorte complète	n.d	n.d	< 0.001	RRI : 0.34 (0.22; 0.52)	↑ (en faveur)	
							Paramètre principal						
							Mortalité au jour 28	n.d	n.d	0.008	RRI : 0.42 (0.22; 0.82)	↑ (en faveur)	
							- cohorte appariée (n = 168 ; 84 vs 84)	n.d	n.d				
							- cohorte complète	n.d	n.d	< 0.001	RRI : 0.29 (0.17; 0.53)	↑ (en faveur)	
Campoch iaro (Italie 2020)	Étude de cohorte	13 au 19 mars 2020 pour groupe TCZ	N = 65	Patients hospitalisés hors des soins intensifs pour une COVID-19 sévère avec caractéristiq ues hyper-	Tocilizumab (N =32) Tocilizumab 400 mg IV. Une seconde dose de 400 mg a été	Standards de soins (N=33)	Mortalité - n/tot (%)	5/32 (16)	11/33 (33)	0.15	n.d	Φ	At day 28, clinical improvement and mortality were not statistically different between tocilizumab and standard treatment patients in our cohort. Bacterial or fungal infections were recorded in 13% of tocilizumab patients and in 12% of standard treatment patients

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôle ment	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particuliere, sévérité)	Intervention (N)	Comparate ur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
				inflammatoires	donnée après 24h en cas de détérioration respiratoire								
Ip (États- Unis 2020)	Étude de cohorte rétrospecti ve multicentri que	1er mars au 5 mai 2020	N = 547	Infection au SRAS-CoV 2 confirmée par PCR et hospitalisé aux soins intensifs.	Tocilizumab + soins standards (N =134) Tocilizumab Dose unique dans 78% des cas avec 96% qui ont reçu 400 mg, 1% a reçu 800 mg, 1% a reçu 8 mg/kg, 1% a reçu 4 mg/kg et 1% avec dosage inconnu	Standards de soins (N=413)	Mortalité - %	46%	56%	0.053	RRI :0.76 (0.57; 1.00)	Φ (Tendance ↑)	Our exploratory review of IL-6 blockade with tocilizumab among ICU patients is encouraging and warrants further study

EI : Effets indésirables; EIQ : Écart interquartile; IC : Intervalle de confiance; ITT : Intention de traiter; IV : Intraveineuse; n.d. : Non disponible; n.e. : Non estimable; NSS : Non statistiquement significatif; PP : Per protocol; RC : Rapport de cote; RCa : Rapport de cote ajusté; RRI : Rapport des risques instantanés; RT : Rapport de taux; SI : Soins intensifs; s.o. : Sans objet;

Tableau B2 Appréciation du niveau de preuve scientifique

Tocilizumab 6 mg/kg IV jusqu'à un maximum de 480 mg avec des standards de soins incluant des corticostéroïdes

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Évolution clinique des sujets COVID-19 hospitalisés						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à devis ouvert, avec un total de 180 participants, suggère que l'administration IV de tocilizumab à raison de 6 mg/kg jusqu'à 480 mg, comparativement aux standards de soins comprenant des corticostéroïdes, n'influence pas favorablement l'évolution clinique chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.						
Tocilizumab	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras Tocilizumab = 91 N bras Standards de soin = 88 Devis : 1 ECRA à devis ouvert Biais/limites: Modéré à élevé Précision : Puissance statistique = 80 %	Modéré e	n/a 1 seule étude	Aucun	Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Admission aux soins intensifs des sujets COVID-19 hospitalisés						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à devis ouvert, avec un total de 180 participants, suggère que l'administration IV de tocilizumab à raison de 6 mg/kg jusqu'à 480 mg, comparativement aux standards de soins comprenant des corticostéroïdes, n'influence pas favorablement le taux d'admission aux soins intensifs chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.						
Tocilizumab	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras Tocilizumab = 91 N bras Standards de soin = 89 Devis : 1 ECRA à devis ouvert	Modéré e	n/a 1 seule étude	Aucun	Faible

		Biais/limites: Modéré à élevé					
		Précision : Pas de puissance statistique					

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Durée de séjour aux soins intensifs des sujets COVID-19 hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à devis ouvert, avec un total de 180 participants, suggère que l'administration IV de tocilizumab à raison de 6 mg/kg jusqu'à 480 mg, comparativement aux standards de soins comprenant des corticostéroïdes, n'influence pas favorablement la durée de séjour aux soins intensifs chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.							
Tocilizumab	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras Tocilizumab = 91 N bras Standards de soin = 89	Modéré e	n/a 1 seule étude	Aucun	Faible	Faible
Devis : 1 ECRA à devis ouvert							
Biais/limites: Modéré à élevé							
Précision : Pas de puissance statistique							

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Mortalité des sujets COVID-19 hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à devis ouvert, avec un total de 180 participants, suggère que l'administration IV de tocilizumab à raison de 6 mg/kg jusqu'à 480 mg, comparativement aux standards de soins comprenant des corticostéroïdes, n'influence pas favorablement la mortalité chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.							
Tocilizumab	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras Tocilizumab = 91 N bras Standards de soin = 89	Modéré e	n/a 1 seule étude	Aucun	Faible	Faible
Devis :							

		1 ECRA à devis ouvert					
		Biais/limites: Modéré à élevé					
		Précision : Pas de puissance statistique					

Tocilizumab 400 mg IV avec des standards de soins n'incluant pas de corticostéroïdes

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Évolution clinique des sujets COVID-19 hospitalisés						
Considérant les limites méthodologiques et l'incohérence des résultats entre les études, l'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à devis ouvert et d'une étude de cohorte, avec un total de 311 participants, ne permet pas de conclure à un effet sur l'évolution clinique après l'administration de tocilizumab à raison de 400 mg IV, comparativement aux standards de soins ne comprenant pas de corticostéroïdes, chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.						
Tocilizumab	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :2 N bras Tocilizumab = 140 N bras Standards de soin = 172 Devis : 1 ECRA à devis ouvert 1 étude de cohorte Biais/limites: Modéré à élevé Précision : Pas de puissance statistique	Modéré e	Modérée 1 étude en faveur du tocilizumab (n=246) et 1 étude ne rapporte aucune différence SS entre tocilizumab et contrôle (n=65)	Faible	Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Durée d'hospitalisation des sujets COVID-19 hospitalisés						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à devis ouvert, avec un total de 65 participants, suggère que l'administration de tocilizumab à raison de 400 mg IV, comparativement aux standards de soins ne comprenant pas de corticostéroïdes, n'influence pas favorablement la durée d'hospitalisation chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.						
Tocilizumab	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras Tocilizumab = 34 N bras Standards de soin = 31 Devis : 1 ECRA à devis ouvert Biais/limites: Modéré à élevé	Modéré e	n/a 1 seule étude	Aucun	Faible

		Précision : Pas de puissance statistique					
--	--	--	--	--	--	--	--

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Mortalité des sujets COVID-19 hospitalisés						
Considérant les limites méthodologiques, la disparité des standards de soins et des critères de sélection des participants de même que l'incohérence des résultats entre les études, l'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de huit études de cohortes, avec un total de 2 058 participants, ne permet pas de conclure à un effet sur la mortalité après l'administration de tocilizumab à raison de 400 mg IV, comparativement aux standards de soins ne comprenant pas de corticostéroïdes, chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.						
Tocilizumab	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :8 N bras Tocilizumab = 688 N bras Standards de soin = 1 371 Devis : 8 études de cohorte Biais/limites: Modéré à élevé Précision : Pas de puissance statistique	Modéré e	Faible à modérée 5 études en faveur du tocilizumab (n=1 339) et 3 études ne rapportent aucune différence SS entre tocilizumab et contrôle (n=719)	Faible	Faible

ANNEXE C

Positions d'autres organisations

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

Jurisdiction	Recommandation
Canada – 09 avril 2021 [BCCDC, 2021]	Tocilizumab 400 mg IV (single dose) OR Sarilumab 400mg IV (single dose) is recommended (REMAP-CAP, RECOVERY) for patients requiring life support due to confirmed COVID-19. This includes high-flow oxygen support (e.g., Optiflow) if flow rate > 30 L/min and FiO₂ > 0.4 OR invasive or non-invasive ventilation OR vasopressor or inotropic support. Tocilizumab or sarilumab must be administered within 24 hours of the initiation of life support measures. Patients admitted to hospital for more than 14 days with symptoms of COVID-19 should not receive tocilizumab or sarilumab for this indication. Tocilizumab or sarilumab should only be initiated when life support is required because of COVID-19 rather than other causes (such as bacterial infection, pulmonary embolism, etc). Tocilizumab is not recommended for patients receiving low-flow oxygen support. The RECOVERY trial found a survival benefit of 4% (tocilizumab 29% vs. usual care 33% 28-day mortality) in patients who had CRP >75 mg/L AND low-flow oxygen, non-invasive respiratory support, or invasive mechanical ventilation. However, considering the scarcity of IL-6 blockers in Canada, drug therapy should be prioritized to the persons with both the highest need and the greatest likelihood of benefiting from the therapy. Combined with outstanding issues in the preliminary findings of the RECOVERY trial (e.g. 17% of patients randomized to tocilizumab not receiving the drug), the CTC recommends prioritizing tocilizumab use only for critically ill patients at this time, which is the population shown to benefit in both the REMAP and RECOVERY trials. Due to increased global demand, Roche announced a tier 3 shortage of tocilizumab in Canada in March 2021. In this context, the BC CTC recommends fixed dose 400 mg IV tocilizumab for the following reasons: 1) low dose steroids are sufficient to reduce mortality in COVID-19 (e.g. 6 mg/day of dexamethasone) 2) tocilizumab is dosed 4 mg/kg IV in rheumatoid arthritis; this dose provides a maximum concentration of 88 ug/mL (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24255004/) 3) Serum IL-6 levels in COVID-19 are typically 20-200 pg/mL and sIL-6 receptor levels are 40-60 ng/mL (https://www.cell.com/cell-reports-medicine/pdf/S2666-3791(21)00019-7.pdf); thus the C_{max} achieved by tocilizumab 4 mg/kg (i.e. 400 mg or less for adults < 100 kg) is orders of magnitude higher than needed to saturate the trans signaling system. 4) low dose tocilizumab has similar effects on fever, CRP and other markers of inflammation in retrospective COVID-19 studies. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32405160/ ; https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.2117 Therefore, on April 9, 2021 the CTC recommended fixed dose tocilizumab 400 mg IV OR sarilumab 400 mg IV x 1 dose in patients meeting REMAP-CAP criteria (Optiflow 0.4 or higher level of support).
Canada – 06 avril 2021 [Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2021]	Tocilizumab is recommended for patients who are critically ill with suspected or confirmed COVID-19, who: are on optimal dexamethasone therapy; AND are within 14 days of hospital admission (or within 14 days of a new COVID-19 diagnosis if nosocomially acquired). • In light of ongoing drug shortages, a fixed dose of 400 mg should be used for all eligible patients. • In light of ongoing drug shortages, a second dose of tocilizumab should not be given to any patient.

ANNEXE D

Liste des experts consultés

Tableau D-1 Experts ayant collaboré avec l'INESSS en avril et mai 2021 sur les difficultés d'approvisionnement et la pénurie anticipée de tocilizumab IV

Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
M. Luc Bergeron, B. Pharm., M.Sc., FCSHP, pharmacien, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Dr Alexandre Boudreault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôtel-Dieu de Québec) et Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
Dr Marc Brosseau MD, FRCPC, intensiviste et pneumologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Dr Hugo Chapdelaine MD, FRCPC, immunologue, CHUM, Institut de recherches cliniques de Montréal, Montréal <i>Conflit de rôle-n'a pas été invité à se positionner sur les biothérapies contre le récepteur de l'IL-6, mais a répondu à des questions méthodologiques et cliniques</i>
Dr David Claveau MD, intensiviste et urgentologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Trois-Rivières
Mme Alexandra Covrig, PharmD, M.Sc., pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis
Dre Andréanne Côté MD, FRCPC, intensiviste et pneumologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
Dr Jeannot Dumaresq MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis
Dr Charles-Langis Francoeur MD, M.Sc., FRCPC, intensiviste et interniste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus), Québec
Dr Elie Haddad MD, PhD., immunologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Université de Montréal, Montréal
Dr Philippe Jutras MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Rimouski, CISSS Bas-St-Laurent, Rimouski
Dr Vilayvong Lougnarath MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital Enfant-Jésus), Québec
Dre Me-Linh Luong MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUM, Montréal
M. Christopher Marquis, B. Pharm., M.Sc., pharmacien, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal
Dr Alexis Turgeon MD, M.Sc., FRCPC, intensiviste et anesthésiologiste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus), Québec <i>Conflit de rôle-n'a pas été invité à se positionner sur les biothérapies contre le récepteur de l'IL-6, mais a répondu à des questions méthodologiques et cliniques</i>



Siège social

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

Bureau de Montréal

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

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

Québec



