

16 AVRIL 2020

Réponse  
rapide

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

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

Cette réponse rapide a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement et de la Direction des services de santé 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. 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, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN 978-2-550-86479-0 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2020

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et biothérapies dirigées contre l'interleukine 6 ou son récepteur Québec, Qc : INESSS; 2020. 43 p.

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

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

*Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés en réponse à une interpellation du [ministère de la Santé et des Services sociaux] dans le contexte de l'urgence sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension sommaire 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, la sélection et l'évaluation de la qualité méthodologique des études ne reposent pas sur une méthode systématique selon les normes habituelles à l'INESSS. Par ailleurs, les positions ne découlent pas d'un processus de consultation élaboré. Dans les circonstances d'une telle urgence de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de lui faire modifier cette réponse rapide.*

**NOTE : Compte tenu qu'initialement le document ne portait que sur le tocilizumab, il a été revu en entier pour y intégrer l'ensemble des biothérapies ciblant l'interleukine 6 (IL-6) ou son récepteur.**

### POSITION DE L'INESSS

#### PROPHYLAXIE

- Les thérapies dirigées contre l'interleukine-6 (siltuximab) ou son récepteur (tocilizumab, sarilumab) ciblent un médiateur clé de la réponse immunitaire antivirale mais aussi du syndrome de libération des cytokines, une complication survenant au cours d'une phase plus tardive de l'infection. Pour ne pas nuire aux mécanismes de défense contre l'infection virale ces molécules ne peuvent donc pas être envisagées en prévention ni comme traitement prophylactique chez les personnes exposées au virus.

#### TRAITEMENT

##### COVID-19 confirmée, patients non hospitalisés

- Les thérapies dirigées contre l'interleukine-6 (siltuximab) ou son récepteur (tocilizumab, sarilumab) ciblent un médiateur clé de la réponse immunitaire antivirale mais aussi du syndrome de libération des cytokines, une complication survenant au cours d'une phase plus tardive de l'infection. Pour ne pas nuire aux mécanismes de défense contre l'infection virale ces traitements ne peuvent donc pas être envisagés chez des patients COVID-19 confirmés dont l'état clinique ne justifie pas une hospitalisation.

#### COVID-19 confirmée, patients hospitalisés dans un état grave ou critique

- L'incertitude des données documentant l'efficacité des thérapies dirigées contre l'interleukine-6 (siltuximab) ou son récepteur (tocilizumab, sarilumab) ne permettent pas de recommander l'usage de ces traitements en dehors d'un protocole de recherche chez les patients ayant un diagnostic confirmé de COVID-19 dont l'état clinique nécessite une hospitalisation avec une élévation des marqueurs inflammatoires ou une évolution compatible avec un syndrome de libération des cytokines.

*Seuls des rapports de cas et trois études rétrospectives avec peu de sujets (N=21 et N=15 pour le tocilizumab et N=21 pour le siltuximab) indiquent que l'utilisation du tocilizumab ou du siltuximab chez des patients présentant une forme grave de la maladie avec une élévation des marqueurs inflammatoires ou une détérioration rapide de leur état procure des résultats encourageants [Niveau de preuve scientifique : insuffisant]. Aucune donnée scientifique n'est disponible concernant le sarilumab [Niveau de preuve scientifique : insuffisant].*

*D'autres essais cliniques évaluant l'efficacité et l'innocuité du tocilizumab, du sarilumab et du siltuximab sont en cours de réalisation au Canada et à l'international; ils permettront de mieux apprécier les effets de ces molécules dans la prise en charge de la COVID-19 chez des patients hospitalisés dans un état grave ou critique et d'augmenter le niveau de preuve scientifique.*

## PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

Il a été demandé à l'INESSS d'évaluer la place des thérapies dirigées contre l'interleukine-6 (IL-6) ou son récepteur dans le traitement de la COVID-19, et d'assurer une veille scientifique pour actualiser l'état des connaissances le cas échéant. Actuellement, deux anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre le récepteur de l'IL-6 humaine sont disponibles commercialement au Canada soit le tocilizumab (Actemra<sup>MC</sup>) et le sarilumab (Kevzara<sup>MC</sup>) ainsi qu'un anticorps monoclonal dirigé contre la forme soluble bioactive de l'IL-6, le siltuximab (Sylvant<sup>MC</sup>)[Santé Canada, 2019].

## MÉTHODOLOGIE

### Questions d'évaluation

Est-ce que les anticorps contre l'IL-6 ou son récepteur sont efficaces et sécuritaires pour un usage en prévention de la COVID-19?

Est-ce que les anticorps contre l'IL-6 ou son récepteur sont efficaces et sécuritaires pour traiter les patients (adultes, enfants, femmes enceintes) COVID-19 confirmés dont l'état n'exige pas une hospitalisation?

Est-ce que les anticorps contre l'IL-6 ou son récepteur sont efficaces et sécuritaires pour traiter les patients (adultes, enfants, femmes enceintes) COVID-19 confirmés dont l'état exige une hospitalisation?

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

**Type de revue de littérature :** revue rapide non systématique

### **Repérage des publications :**

La stratégie de recherche et le repérage des documents tirés de la littérature scientifique ont été réalisés par un bibliothécaire en utilisant notamment les mots clés suivants : tocilizumab, sarilumab, siltuximab, anti-IL-6, *COVID-19*, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2. Pour les études cliniques en cours, le repérage a été effectué par un professionnel scientifique en utilisant le nom des médicaments. Pour la physiopathologie de la COVID-19, la biologie de l'IL-6, sa voie de signalisation, ses fonctions et son rôle dans le syndrome de libération des cytokines, un professionnel scientifique a effectué le repérage scientifique en utilisant notamment les mots clés suivants : clinical characteristics, clinical feature, cytokine release syndrome, cytokine storm, *COVID-19*, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2 OU interleukine 6, IL-6, IL-6R, IL-6 receptor, signalisation, fonction.

Bases de données consultées : MEDLINE, EMBASE, Tripdatabase, Cochrane, plateforme medRxIV, ClinicalTrials.

Autres sources de données : Agences de santé publique (Québec, Canada, France), sites web de ministères de la santé d'autre pays (Royaume-Uni, Australie, Belgique, France), sociétés savantes en microbiologie et infectiologie (p.ex. Infectious disease society of america), Organisation mondiale de la santé (OMS), *Centers for disease control* aux États-Unis (CDC), Uptodate, Vigilance. Le moteur de recherche Google a aussi été utilisé ainsi que la base de données des médicaments Micromedex<sup>1</sup>, Mothertobaby<sup>2</sup>, CRAT<sup>3</sup>, InfantRiskCenter<sup>4</sup>, des ouvrages et ressources de référence en grossesse et allaitement [Ferreira *et al.*, 2013; Briggs *et al.*, 2009], LactMed Drugs and lactation database/UKTIS UK Teratology information service<sup>5</sup>) et des ressources spécialisées en pédiatrie [AAP, 2018]. La monographie du tocilizumab, du sarilumab et du siltuximab ont également été consultées [Hoffmann-La Roche, 2019; Janssen, 2018; Sanofi, 2017].

**Date de la recherche :** jusqu'au 14 avril 2020

### **Sélection des publications :**

La sélection des documents permettant de répondre aux questions d'évaluation a été effectuée par un seul professionnel scientifique. Les critères de sélection pour inclure ou exclure les documents tirés de la littérature scientifique permettant de répondre aux questions d'évaluation sont présentés au tableau 1 alors que ceux présentant des

<sup>1</sup> <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true> (site consulté en ligne le 1 mars 2020)

<sup>2</sup> <https://mothertobaby.org/> (site consulté en ligne le 1 mars 2020)

<sup>3</sup> <https://lecrat.fr/> (site consulté en ligne le 21 mars 2020)

<sup>4</sup> <https://www.infantrisk.com/> (site consulté en ligne le 21 mars 2020)

<sup>5</sup> [https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1300/J383v04n01\\_14](https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1300/J383v04n01_14) (site consulté en ligne le 1 mars 2020)

recommandations ou des informations sur les modalités d'usage des médicaments sont au tableau 2. Quant au processus de mise à jour de la littérature scientifique, un bibliothécaire a été mis à contribution et un professionnel scientifique a validé la pertinence de conserver les études transmises en se basant sur les critères d'inclusion et d'exclusion.

Pour les documents portant sur la physiopathologie de la COVID-19, les revues systématiques et narratives publiées en 2020 ont été retenues. Pour ceux portant sur la biologie de l'IL-6, sa voie de signalisation, ses fonctions et son rôle dans le syndrome de libération des cytokines les revues narratives publiées après 2014 ont été retenues. Les bibliographies des revues retenues ont été utilisées pour repérer les sources primaires ou d'autres documents pertinents à la compréhension.

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

L'extraction des caractéristiques des études cliniques en cours a été réalisée par un seul professionnel scientifique (annexe A, tableau A-1). L'extraction des données scientifiques tirées des études cliniques publiées a été faite par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (annexe A, tableau A-2). 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 et validées par un deuxième. Un niveau de preuve scientifique global a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit élevé<sup>6</sup>, modéré<sup>7</sup>, faible<sup>8</sup> et insuffisant<sup>9</sup>. Ce dernier reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats. Pour l'état des connaissances scientifiques, une synthèse descriptive par étude clinique a été réalisée alors qu'une synthèse narrative a été effectuée pour la physiopathologie de la COVID-19, ainsi que la biologie de l'IL-6, ses fonctions et son rôle dans le syndrome de libération des cytokines.

---

<sup>6</sup> Tous les critères ont obtenu une appréciation positive (limites méthodologiques, cohérence/fiabilité, impact clinique, généralisabilité). Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques sera fortement affectée par les résultats d'études futures.

<sup>7</sup> La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive dont les limites méthodologiques. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.

<sup>8</sup> Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.

<sup>9</sup> Les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance à propos du lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention.

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

<b>Inclusion</b>	
Population	COVID-19 confirmée, COVID-19 suspectée
Intervention	tocilizumab, sarilumab, siltuximab +/- soins standards, autres médicaments ciblant l'IL-6 ou l'IL-6R
Comparateur	Placebo, soins standards, autre médicament
Paramètres d'intérêt	Délai d'amélioration de la fonction pulmonaire, statut clinique, réduction du besoin de ventilation invasive, délai de normalisation de la saturation en oxygène, arrêt de la détérioration de la fonction respiratoire, hospitalisation, sortie de l'hôpital, mortalité, effets indésirables
Langue	Les études publiées dans d'autres langues ont été incluses si un résumé en anglais ou français était disponible et s'il était possible d'y extraire des données pertinentes uniques non disponibles dans d'autres sources. Le cas échéant, les données de ces études ont été extraites du résumé.
<b>Exclusion</b>	
Population	Autres que COVID-19
Devis	Résumé d'étude sans l'article complet, lettre à l'éditeur, éditorial
Intervention	Produits sanguins, traitement non pharmacologique, médicament dans la prise en charge globale et non ciblé COVID-19

**Tableau 2 Critères de sélection de la littérature grise**

Population	COVID-19 (pour les modalités d'usage d'autres indications ont été considérées, p.ex. polyarthrite rhumatoïde, maladie de Castleman multicentrique)
Intervention	Prise en charge thérapeutique et suivi
Professionnels ciblés	Médecins
Paramètres d'intérêt	Recommandations, position sur le tocilizumab, le sarilumab, le siltuximab ou d'autres thérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur Modalités d'usage du tocilizumab, du sarilumab, du siltuximab ou des thérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur
Contexte de soins	Ambulatoire, milieu hospitalier, soins intensifs
Type de documents	Guide de pratique clinique, position, opinion d'experts, ouvrage de référence, protocoles cliniques, monographies
Langue	Français, anglais, italien, espagnol

**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, tableau A-3). Une synthèse narrative a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes positions et informations recensées.

**Processus de participation**

**Consultations** : Un groupe de 41 experts, qui proviennent de Montréal, l'Estrie, Québec, Chaudière-Appalaches, Mauricie-Centre-du-Québec, Saguenay-Lac-St-Jean, Bas St-Laurent, incluant

- 17 microbiologistes-infectiologues

- 1 interniste-intensiviste
- 3 pneumologues
- 2 immunologues
- 3 urgentologues (2 actifs)
- 4 pédiatres-infectiologues
- 1 intensiviste-pédiatrique
- 2 gynécologues-obstétriciens
- 7 pharmaciens

Au cours de la semaine du 23 mars dernier, ces cliniciens ont été invités à échanger sur les données actuelles, à partager leur opinion, à discuter des enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité pour différentes populations, y compris les femmes enceintes et la population pédiatrique. Ils ont ensuite été appelés à prendre position, par le biais d'un sondage, sur la priorisation de l'enrôlement des patients dans des projets de recherche ainsi que sur l'usage en dehors d'un cadre de recherche de certains médicaments à visée thérapeutique pour lesquels il y a une insuffisance de preuve scientifique en date du 30 mars 2020, et ce, que ce soit en prophylaxie ou chez les patients ayant un diagnostic confirmé dont l'état clinique exige ou non une hospitalisation. Ils ont aussi été invités à se prononcer sur la faisabilité et l'acceptabilité de la mise en place d'un comité d'experts multicentrique regroupant minimalement des expertises en microbiologie-infectiologie, soins critiques et pharmacie pour les prises de décision au cas par cas conditionnellement au recueil d'information pour mieux documenter l'utilisation et les effets cliniques de ces traitements en contexte réel de soins au Québec. Le [15 avril](#) dernier, le groupe d'experts a été réuni et informé des nouvelles données scientifiques portant sur les biothérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur publiées depuis le 23 mars 2020. À cette occasion, il leur a été demandé si ces nouvelles données influencent leur avis quant au besoin de prioriser l'inclusion des patients dans des protocoles de recherche pour recourir à ces molécules.

Un sous-groupe composé de trois microbiologistes-infectiologues, deux pneumologues, deux urgentologues, un immunologue et une biochimiste du CHUM a aussi été invité le [9 avril dernier](#) à discuter des enjeux et de la pertinence clinique de réaliser différentes analyses de laboratoire, dont l'IL-6, dans le contexte de la COVID-19.

La version finale du document témoigne de ce processus consultatif, mais n'engage pas la responsabilité des personnes consultées. Les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la politique de l'INESSS sur les conflits d'intérêts.

### **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 rapide et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée par le Bureau – Méthodologie et éthique et la Vice-présidence scientifique de l'INESSS.

## SOMMAIRE DES RÉSULTATS

### ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES

- La COVID-19 est une maladie causée par le virus SARS-CoV-2 qui infecte préférentiellement les cellules qui expriment à leur surface l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (de l'anglais ACE 2) [Letko et al., 2020; Zhou et al., 2020] présente majoritairement dans le tractus respiratoire, mais aussi le tube digestif, les reins et le cœur [Zou et al., 2020; Li et al., 2003]. Une fois le virus à l'intérieur de la cellule, toute la machinerie cellulaire et le matériel protéique et génomique sont détournés en faveur de la production de protéines virales puis de la réplication de l'ARN qui sont nécessaires à la fabrication de nouvelles copies du virus [Fehr et Perlman, 2015].
- Dès les premiers signes d'infection, la réponse immunitaire innée constitue une barrière essentielle contre les dommages liés à la multiplication virale. Déclenchée par la reconnaissance de signatures moléculaires virales ou cellulaires, cette réponse converge vers la production de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires ainsi que d'interférons de type I, une étape qui permet notamment le recrutement d'autres cellules immunitaires puis la mobilisation et la coordination de la réponse nécessaire pour contenir et enrayer l'infection.
- Il a été démontré que la forme grave de la COVID-19 est associée à une pneumonie interstitielle puis à des dommages alvéolaires pouvant précipiter un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). La diminution de la perfusion sanguine provoque un dysfonctionnement d'un ou plusieurs organes et parfois un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) menant au décès [Yang *et al.*, 2020]. Les données actuellement disponibles indiquent que le développement de cette forme sévère de COVID-19 pourrait être causé par la survenue d'un syndrome de libération de cytokines pro-inflammatoires (*cytokine release syndrome*, CRS) [Liu *et al.*, 2020]. Ce dernier est une réponse aberrante du système immunitaire; il a été mis en évidence dans diverses pathologies infectieuses, dont certaines infections respiratoires humaines causées par des coronavirus [Channappanavar et Perlman, 2017]. Cette cascade inflammatoire peut mener à un choc cytokinique lorsque la production de cytokines en excès est auto-entretenu. Ce phénomène d'inflammation massive entraîne une augmentation importante de la perméabilité vasculaire; l'entrée de fluides et de cellules sanguines dans les alvéoles mène à l'aggravation de la dyspnée et à la survenue d'une détresse respiratoire. Plusieurs cytokines dont les taux sériques accrus ont été mesurés chez des patients ayant une présentation clinique sévère de COVID-19 ont été identifiées comme cibles potentielles pour limiter cette cascade inflammatoire massive, dont l'IL-1, l'IL-6, l'IL-18, l'interféron et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ) [Cron et Chatham, 2020; Diao *et al.*, 2020]. De plus, une étude rétrospective et multicentrique portant sur 150 cas confirmés de COVID-19 à Wuhan, en Chine, suggérait que des taux élevés de protéine C réactive (acronyme en anglais, CRP), de ferritine ou d'IL-6 étaient prédicteurs de mortalité [Ruan *et al.*, 2020b; Ruan *et al.*, 2020a]. Une atteinte pulmonaire étendue ( $\geq 50\%$  du champ pulmonaire), une diminution des taux de

lymphocytes T CD4 et CD8 (inférieure à 50% de la normale minimale) et une augmentation des taux d'IL-6 ont été identifiés comme les plus grands facteurs de risque de SLC dans une analyse rétrospective portant sur 11 patients infectés par la COVID-19, dans un état critique [Wang *et al.*, 2020]. L'augmentation du taux de ferritine et du taux de sédimentation des érythrocytes ou la diminution du nombre de plaquettes seraient des paramètres supplémentaires potentiellement utiles pour sélectionner les patients nécessitant un traitement ciblant l'IL-6 ou son récepteur [Mehta *et al.*, 2020].

- Les résultats d'une méta-analyse ont montré que les patients ayant développé une forme sévère ou critique de la maladie présentent des taux d'IL-6 près de trois fois plus élevés comparés aux patients qui ont une maladie modérée [Coomes et Haghbayan, 2020]. De plus, des taux élevés d'IL-6 sont associés de manière significative, avec des issues cliniques défavorables comme l'admission aux soins intensifs, le SDRA et le décès. Une revue de rapports de cas montre que le risque d'insuffisance respiratoire est 22 fois plus élevé pour les patients dont le taux d'IL-6 est  $\geq 80$  pg/mL [Herold III *et al.*, 2020]. Il s'agit des raisons pour lesquelles les anticorps dirigés contre l'IL-6 ou ses récepteurs ont été identifiés comme des options thérapeutiques potentielles dans les formes sévères de COVID-19.
- L'IL-6 est une cytokine produite principalement par la lignée myéloïde (monocytes et granulocytes), ainsi que les fibroblastes, les cellules endothéliales et les myocytes en réponse à des stimuli microbiens ou cellulaires [Jones et Jenkins, 2018; Akira *et al.*, 1993].
  - Pour exercer ses activités, l'IL-6 doit d'abord se lier à son récepteur (IL-6R). Le complexe IL-6/IL-6R s'associe ensuite à la glycoprotéine (gp) 130 transmembranaire possédant plusieurs motifs de signalisation intracellulaire dans son domaine cytoplasmique. L'homodimérisation de la gp130, induite par la fixation du complexe IL-6/IL-6R, mène à la transduction de signaux via les Janus kinases (JAK), une voie hautement régulée par des mécanismes d'activation et de suppression (revue par [Kang *et al.*, 2019; Narazaki et Kishimoto, 2018]).
  - Contrairement à la gp130 qui est exprimée sur toutes les cellules, l'IL-6R n'est exprimée qu'à la surface de quelques cellules, notamment les hépatocytes, les neutrophiles, les monocytes, les lymphocytes B et les lymphocytes T CD4+ [Narazaki et Kishimoto, 2018]. L'IL-6R peut aussi se trouver sous forme soluble, soit à la suite du clivage de la forme membranaire par des métalloprotéinases ou par la production d'un isoforme alternatif permettant sa sécrétion (revue par [Kang *et al.*, 2019; Narazaki et Kishimoto, 2018]).
  - La signalisation médiée par l'IL-6 et l'IL-6R membranaire est dite classique alors que celle passant par l'IL-6R soluble est nommée trans-signalisation. Le complexe IL-6/IL-6R soluble se lie à la gp130 de cellules qui n'expriment par l'IL-6R ce qui explique les effets pléiotropiques de l'IL-6. La neutralisation de

l'IL-6, que ce soit par des anticorps dirigés contre l'IL-6 ou son récepteur, bloque à la fois la voie de signalisation classique et la trans-signalisation [Kang *et al.*, 2019].

- Cette cytokine, par le biais de la voie de signalisation classique ou trans, joue un rôle important dans la réponse inflammatoire, y compris la production de protéines de phase aiguë telle la protéine C réactive (acronyme anglais CRP) par les hépatocytes, et le développement de la réponse immunitaire adaptative. Elle joue également un rôle dans l'homéostasie de la moelle osseuse, la régénération hépatique, le maintien de l'équilibre métabolique, dont celui du fer, puis la régulation du système nerveux central (revue par [Kang *et al.*, 2019]).

Malgré des mécanismes de régulation stricts à différentes étapes clés de l'activation de la cascade de signalisation médiée par l'IL-6, des dysfonctionnements peuvent survenir et engendrer des maladies auto-immunes ou inflammatoires chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde (PAR), les maladies inflammatoires de l'intestin, certains cancers ainsi que le syndrome de libération des cytokines (revue par [Zhang *et al.*, 2020; Jones et Jenkins, 2018]).

- Il a récemment été démontré que l'IL-6 joue un rôle majeur dans les manifestations inflammatoires dont font état des patients ayant développé une forme grave de la COVID-19 [Chen *et al.*, 2020; Conti *et al.*, 2020; Coomes et Haghbayan, 2020; Herold III *et al.*, 2020; Mehta *et al.*, 2020; Qin *et al.*, 2020; Ruan *et al.*, 2020a; Wan *et al.*, 2020].
- **Vingt-sept** études cliniques sont en cours de réalisation pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de thérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur chez des patients dont l'état clinique est sévère ou critique (Annexe A, tableau A-1). Parmi elles :
  - **16** portent sur le tocilizumab : 2 non comparatives, 2 contre le placebo, 6 contre les soins de soutien, **1** contre méthylprednisolone, 1 contre le favipiravir et l'association tocilizumab/favipiravir, 1 contre le tocilizumab à faible dose, une autre en association avec la combinaison hydroxychloroquine/azithromycine contre la combinaison seule et une en association avec le pembrolizumab contre les soins de soutien.
  - **7** portent sur le sarilumab : 3 contre placebo, 3 contre les soins de soutien et 1 contre l'association sarilumab, azithromycine et hydroxychloroquine.
  - **3** portent sur le siltuximab : 2 contre les soins de soutien et 1 contre la méthylprednisolone.
  - **1** porte sur le clazakizumab, un anti-IL-6 (non approuvé encore par une agence réglementaire), contre placebo
- Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, il n'y a aucune étude ni rapport de cas publié sur le sarilumab alors qu'il y a **deux** études observationnelles sur le tocilizumab, et quelques rapports de cas, et **une** étude observationnelle sur le siltuximab. Les résultats sont rapportés ci-dessous.

## Tocilizumab

- Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL-6 humaine. Actuellement, ce médicament est indiqué pour le traitement de maladies inflammatoires chroniques d'origine auto-immune, aux manifestations principalement arthritiques. La formulation de tocilizumab pour administration intraveineuse est également indiquée pour le traitement de la forme sévère ou critique du syndrome de libération de cytokines sévère ou potentiellement mortel causé par les lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques (lymphocytes T-CAR), [Hoffmann-La Roche, 2019], utilisés comme immunothérapie anticancéreuse.
- Les principales données d'efficacité du tocilizumab chez les patients atteints de la COVID-19 proviennent d'une étude observationnelle, rétrospective, non contrôlée, menée dans 2 hôpitaux chinois ayant été réalisée chez 21 patients dont l'état était sévère ou critique [Xu *et al.*, 2020]. Le critère de sévérité était rempli chez les patients présentant au moins une des conditions suivantes : fréquence respiratoire  $\geq 30$  respirations par minute;  $SpO_2 \leq 93\%$  à l'air ambiant;  $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$  mm Hg. Les cas étaient considérés critiques face à l'une des situations suivantes: insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique, choc, défaillance respiration associée à une autre défaillance d'organe, admission aux soins intensifs. Tous les patients nécessitaient une oxygénothérapie et présentaient des anomalies radiologiques ainsi qu'une élévation de l'IL-6 et de la CRP. Ils recevaient les soins standards qui incluaient le lopinavir, la méthylprednisolone, une oxygénothérapie et d'autres soins de support. Le tocilizumab était administré en ajout aux soins standards à la dose de 400 mg par voie intraveineuse. Les principaux résultats sont les suivants :
  - L'âge moyen des sujets était de 56,8 ans, variant de 25 à 88 ans. Sur les 21 patients, 18 étaient des hommes (85,7%) et 3 des femmes (14,3%). 17 patients (81,0%) étaient dans un état grave et 4 (19,0 %) dans un état critique.
  - Parmi les 21 patients, 18 patients n'ont reçu qu'une seule dose de tocilizumab alors que 3 patients en ont reçu deux à 12 heures d'intervalle.
  - Dans les heures ayant suivi son administration la température corporelle de tous les patients s'est presque complètement normalisée et les symptômes cliniques se sont améliorés au cours des jours suivants.
  - Rapidement après avoir reçu le tocilizumab, la saturation en oxygène s'est améliorée; une réduction des besoins en oxygène a été observée chez 15 des 20 patients (incluant le retrait du ventilateur pour un patient et l'extubation d'un autre). L'un d'entre eux a complètement cessé l'oxygénothérapie.
  - Les opacités pulmonaires observées à l'imagerie se sont résorbées chez 19 patients (90,5 %).

- Le pourcentage de lymphocytes qui était diminué chez 85 % des patients avant le traitement est retourné à la normal chez 52,7 % des patients dans les 5 jours suivant l'administration du tocilizumab. Les taux de CRP ont diminué significativement chez 84,2 % des patients.
- Une proportion de 90,5% des patients traités a obtenu leur congé après une durée moyenne d'hospitalisation de 13,5 jours, incluant deux patients qui avaient été admis dans un état critique. Les deux autres cas critique au départ étaient toujours hospitalisés au moment de la publication des résultats, mais leur état était stable et ils récupéraient bien.
- Aucun effet secondaire n'a été rapporté.
- Les auteurs concluent que le tocilizumab pourrait être efficace pour le traitement des cas sévères de COVID-19, caractérisé par un état fébrile et un syndrome de libération des cytokines.
- La nature observationnelle de cette étude combinée à la taille d'échantillon très faible fait en sorte que ses résultats sont empreints d'incertitude. Toutefois, les résultats positifs observés pour l'ensemble des patients qui présentaient pourtant un état sévère ou critique avec une élévation des marqueurs inflammatoires sont encourageants.
- Les résultats d'une étude observationnelle rétrospective dont l'objectif est de documenter les effets du tocilizumab chez des patients ayant reçu ce traitement dans un centre hospitalier de Wuhan ont été publiés le 6 avril 2020 [Luo *et al.*, 2020]. Elle inclut 15 patients ayant un diagnostic confirmé de COVID-19, dont l'état clinique était modéré, sévère ou critique. Les données démographiques et cliniques ont été recueillies rétrospectivement à partir des dossiers médicaux. Les taux sériques de CRP et d'IL-6 ont été mesurés minimalement avant l'administration de tocilizumab ainsi qu'à différents moments au cours des 7 jours suivant l'administration du traitement. La CRP était considérée comme augmentée au-delà de 5 mg/L alors que le seuil choisi pour l'IL-6 était de 7pg/ml. L'évaluation de l'état clinique des patients était également effectuée au cours des 7 jours suivant l'administration du médicament. Les principaux résultats obtenus sont les suivants :
  - Un total de 15 patients a été inclus. Il s'agissait en majorité d'hommes (12/15), leur âge médian était de 73 ans (62-80). Parmi eux, 2 avaient des symptômes modérés (13,3 %), 6 avaient une présentation sévère de la maladie (40 %) et 7 étaient dans un état critique (46,5 %). Deux tiers des patients (10/15) présentaient une ou plusieurs co-morbidités; l'hypertension, le diabète et les antécédents d'accident vasculaire cérébral étaient les plus fréquents.
  - Huit patients (53,3 %) ont reçu le tocilizumab en association avec de la méthylprednisolone et 5 ont reçu deux doses ou plus de tocilizumab. La dose administrée variait de 80 mg à 600 mg.

- Les taux de CRP ont diminué de façon rapide à la suite de l'administration du tocilizumab, passant de 126,9 (10,7-257,9) mg/L en moyenne avant l'administration à 11,2 (0,02-113,7) mg/L par la suite ( $p < 0,01$ ). Ils se sont normalisés ou presque chez 11 patients (73,3 %); par ailleurs, ils ont diminué de façon importante sans toutefois s'approcher d'une normalisation chez les 3 patients qui sont finalement décédés. Le dernier patient ne s'est pas stabilisé au cours de la période de suivi de 7 jours suivant l'administration du tocilizumab.
- Parmi les 15 patients inclus, 9 ont se sont stabilisés et 1 s'est amélioré. Enfin, 2 se sont détériorés et 3 sont décédés; les analyses de ces 5 patients ont montré des taux accrus persistants de CRP et d'IL-6. Toutefois, si les taux de CRP semblent être directement inversement proportionnels à la réponse clinique, il ne semble pas y avoir d'association claire entre l'amélioration de l'état des patients et la diminution des taux d'IL-6. Les taux d'IL-6 des patients ayant succombé à leur maladie continuaient toutefois à persister, voire augmenter dans les jours suivant l'administration du traitement.
- Les trois patients décédés n'ont reçu qu'une seule dose de tocilizumab.
- Selon les auteurs, ces résultats montrent que chez la majorité des patients le recours au tocilizumab permet de réduire les taux de CRP de manière marquée et de stabiliser ou améliorer la condition clinique de patients présentant une maladie grave ou critique.
- La nature observationnelle et rétrospective de cette étude fait en sorte qu'on ne peut tirer de conclusions formelles quant à ses résultats. En l'absence de groupe contrôle, et en raison de l'administration de doses variables (80-600 mg [proportion de patients ayant reçu moins de 4 mg/kg=inconnu]) puis de la co-administration avec de la méthylprednisolone chez les tiers des patients, les effets observés ne peuvent pas être attribués au traitement avec un niveau de confiance acceptable. Cette étude permet toutefois de confirmer les données d'autres études quant au facteur pronostic des taux de CRP et d'IL-6 et au potentiel du tocilizumab dans la prise en charge de l'hyperactivation du système immunitaire survenant dans les formes graves de la COVID-19. Par ailleurs, ces résultats laissent penser qu'une prise en charge précoce lors de l'augmentation des marqueurs inflammatoires pourrait influencer favorablement le pronostic.
- Deux rapports de cas exposant documentant l'utilisation du tocilizumab chez deux patients atteints de la forme sévère de la COVID-19 ont été publiés [Ferrey *et al.*, 2020; Michot *et al.*, 2020]. L'état du premier s'est stabilisé à la suite de l'administration du tocilizumab. Une résolution complète des symptômes a été observée chez le second, son taux de CRP est passé de 225 mg/L à 33 mg/L en 4 jours et il n'a subi aucun effet indésirable.
- L'appréciation de la preuve scientifique par paramètre clinique (amélioration/résolution des symptômes et signes) chez l'adulte est résumée au tableau 3. Le

niveau de preuve scientifique sur les marqueurs inflammatoires n'y est pas présenté.

- Compte tenu de ses fonctions pléiotropiques, la neutralisation de la voie d'activation médiée par l'IL-6 peut poser des enjeux d'innocuité à différents niveaux. Il a été démontré que l'usage du tocilizumab peut mener à des réactions liées à la perfusion, une élévation des enzymes hépatiques et une augmentation des taux sériques de lipides. Une neutropénie a aussi été observée chez certains usagers mais n'était pas associée au développement d'infections sévères (revue par [Kang et al., 2019]). Dans une large cohorte de patients atteints de PAR, tirée de la base de données Medicare aux États-Unis puis IMS & MarketScan, il ressort que l'usage du tocilizumab ne provoque pas plus d'infection sévère nécessitant une hospitalisation que les biothérapies ciblant le TNF- $\alpha$ . Toutefois, le risque d'infection bactérienne grave, d'infection de la peau et des tissus mous, et de diverticulite était plus élevé chez les usagers de tocilizumab comparativement aux usagers des thérapies contre le TNF- $\alpha$  [Pawar et al., 2019]. Une autre étude de cohorte provenant du Royaume-Unis révèle un risque d'infection sévère plus élevée sous tocilizumab que sous étanercept, un inhibiteur du TNF $\alpha$  (rapport des risques instantanés : 1.22, intervalle de confiance à 95% : 1.02 to 1.47) [Rutherford et al., 2018]. Selon la monographie l'usage du tocilizumab est contre-indiqué en présence d'une infection active et les patients devraient subir un test de dépistage de la tuberculose avant de commencer un tel traitement [Hoffmann-La Roche, 2019]. D'autres contre-indications sont répertoriées dans les différents guides de pratique clinique et protocoles répertoriés (Annexe, tableaux A-3 et A-4). Quelques rapports de cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez des patients ayant reçu une ou plusieurs doses de tocilizumab pour traiter une maladie arthritique [Bennardo et al., 2020].
- Aucune donnée ne permet d'apprécier l'efficacité et l'innocuité du tocilizumab chez les enfants ou les femmes enceintes atteints de la COVID-19. Toutefois, compte tenu de son usage pour d'autres indications, son profil d'innocuité semble sécuritaire chez ses deux populations. Aucune augmentation des risques d'anomalie congénitale n'a été observée dans les essais cliniques et plusieurs études publiées portant sur plus de 200 grossesses. Cependant, en raison de l'immunosuppression induite par le traitement, un risque accru d'infection materno-fœtale est à considérer; une surveillance obstétricale adaptée est donc requise.

### **Sarilumab**

- Il s'agit d'un anticorps monoclonal entièrement humain inhibant la transmission du signal médié par l'IL-6 en se liant de façon spécifique à ses récepteurs solubles et membranaires [Sanofi, 2017].
- Aucune étude clinique ou rapport de cas documentant l'utilisation du sarilumab dans le traitement de la COVID-19 n'a été publié à ce jour. Des essais cliniques évaluant l'efficacité et l'innocuité de cette molécule chez des patients atteints de la COVID-19 sont toutefois en cours de réalisation au Canada et à l'international.

- En ce qui concerne l'innocuité, une étude a comparé le profil du sarilumab et du tocilizumab chez des patients atteints de PAR et les effets indésirables ainsi que les anomalies révélées par les tests de laboratoire étaient similaires dans les deux groupes [Emery *et al.*, 2019]. Il est rapporté dans la monographie que l'usage du sarilumab est associé principalement à une augmentation des transaminases et de la neutropénie. Il est aussi contre-indiqué en présence d'une infection active et les patients devraient subir un test de dépistage de la tuberculose avant de commencer un tel traitement [Sanofi, 2017].

### **Siltuximab**

- Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique humain-murin qui forme des complexes stables de grande affinité avec les formes bioactives solubles de l'IL-6 humaine [Janssen, 2018].
- Ce médicament est indiqué pour le traitement de la maladie de Castleman multicentrique (MCM) chez les patients non infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'herpès-virus humain 8 (HHV-8). Il s'agit d'une maladie rare qui cause une hyperplasie de plusieurs ganglions et tissus lymphatiques qui, en l'absence de traitement conduit à une défaillance multiviscérale et au décès.
- Les données préliminaires d'une étude rétrospective réalisée en Italie portant sur 21 patients ont été publiées le 3 avril dernier [Gritti *et al.*, 2020]. Tous les patients présentaient une pneumonie liée à la COVID-19 avec un SDRA nécessitant un support ventilatoire. L'âge médian des patients était de 64 ans et 85,7% étaient des hommes. Plusieurs d'entre eux avaient des comorbidités soit de l'hypertension (42,8%), des maladies cardiovasculaires (19,0%) et du diabète (23,8%). Tous les patients avaient une élévation de la CRP. Les dosages d'IL-6, qui étaient disponibles pour 19 patients, étaient supérieurs à la normale. Des doses de 700 à 1200 mg (médiane 900 mg) de siltuximab ont été administrées et à la discrétion du clinicien en plus des soins de support; cinq patients ont reçu une deuxième dose.
  - Les taux de CRP ont diminué après le traitement et sont revenus à des valeurs normales en 5 jours (16/16).
  - Une amélioration de la condition respiratoire a été observée chez 33% des patients (7/21) et celle de 43% (9/21) d'entre s'est stabilisée. L'état de 5 patients (24 %) s'est détérioré; l'un d'entre eux a subi un événement cérébrovasculaire, un autre est décédé.
- L'appréciation de la preuve scientifique par paramètre clinique (amélioration/ résolution des symptômes et signes, mortalité) chez l'adulte est résumée au tableau 3. Le niveau de preuve scientifique sur les marqueurs inflammatoires n'y est pas présenté.
- En ce qui concerne l'innocuité, selon l'expérience acquise du fait de son utilisation dans la maladie de Castleman multicentrique, le siltuximab est principalement associé à des infections des voies respiratoires supérieures, à de la diarrhée, à des réactions

cutanées, de l'œdème et des réactions liées à la perfusion. Il est aussi contre-indiqué en présence d'une infection active [Janssen, 2018].

- Aucune donnée ne permet d'apprécier l'efficacité et l'innocuité du siltuximab chez les enfants ou les femmes enceintes atteints de la COVID-19.

**Tableau 3 Appréciation du niveau de preuve scientifique pour le traitement avec des anti-IL-6/R**

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Amélioration/résolution des symptômes et signes						
Tocilizumab	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :1	Très faible	Non applicable (1 seule étude)	Très faible Information descriptive sans accès aux données brutes ou analysées pour les apprécier.	Faible (population, contexte clinique, doses variables et co-administration méthyprednisolone chez certains patients, Chine)
		Devis : étude rétrospective, observationnelle				
		Biais/limites: élevés				
		Précision: petit N (n=21) Puissance=non disponible				
Siltuximab	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :1	Très faible	Non applicable (1 seule étude)	Très faible Information descriptive sans accès aux données brutes ou analysées pour les apprécier.	Faible (population, contexte clinique, Italie)
		Devis : étude rétrospective, observationnelle				
		Biais/limites: élevés				
		Précision: petit N (n=21) Puissance=non disponible				

### RECOMMANDATIONS CLINIQUES PUBLIÉES

- La majorité des guides de pratique clinique mentionne qu'il n'y a pas actuellement de preuves suffisantes pour recommander un traitement spécifique pour les sujets atteints de la COVID-19 [Alhazzani *et al.*, 2020; Australian and New Zealand Intensive Care Society, 2020; BMJ Best practice, 2020; Center for Disease Control and Prevention, 2020; IDSA, 2020; New South Wales Health, 2020; Sanford Guide, 2020; WHO, 2020].
- Dans le contexte d'urgence sanitaire, un certain nombre de juridictions recommande toutefois de recourir à différentes molécules seules ou en association. Les lignes directrices italiennes, espagnoles, chinoises recommandent l'usage du tocilizumab chez les patients dont l'état est critique qui souffre d'un syndrome de libération des cytokines et de considérer recourir à cette molécule sur une base individuelle chez les patients présentant une inflammation persistante (IL-6, CRP, D-dimères et ferritine élevés) et un SDRA nécessitant une ventilation mécanique sans signe de surinfection bactérienne ou de septicémie. [China National Health Commission, 2020; Nikolaou *et al.*, 2020; Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali, 2020]. Une dose équivalente

à 4 à 8 mg par kg de masse corporelle diluée dans une solution saline et administrée par perfusion intraveineuse sur plus d'une heure est recommandée. La dose habituelle varie donc de 400 mg à 600 mg et ne devrait pas dépasser 800 mg. Chez les patients dont l'état clinique ne s'améliore pas, une deuxième dose peut être administrée 12 heures après la première. Le guide espagnol mentionne qu'une troisième dose pourrait être envisagée en cas d'aggravation des paramètres cliniques associée à une persistance de la fièvre. Pour d'autres juridictions, le traitement devrait se limiter, de manière générale, aux soins de soutien [BMJ Best practice, 2020; New South Wales Health, 2020; Sanford Guide, 2020]

- Par ailleurs, un certain nombre d'établissements hospitaliers, aux États-Unis notamment, ont inclus le tocilizumab dans leur protocole de traitement pour une catégorie précise de patients présentant une détérioration rapide de leur état et suspicion d'un syndrome de libération des cytokines [Brigham and Women's Hospital, 2020; University of Michigan, 2020; UW Medicine, 2020]. Quelques-uns d'entre eux considèrent le sarilumab ou le siltuximab comme des alternatives à considérer en cas d'indisponibilité du tocilizumab.
- Dans la majorité des guides de pratique, protocoles cliniques et rapport de cas recensés qui favorisent ou relatent l'utilisation de ces thérapies, la mesure de l'IL-6 au-delà d'un certain seuil est requis afin de justifier la mise en place d'une thérapie dirigée contre cette cytokine. Il n'existe toutefois pas de consensus quant à une valeur seuil. Certains font également état de l'utilisation d'alternatives au dosage de l'IL-6 notamment, le dosage des taux sériques des D-dimères, de la CRP, de la ferritine ou du fibrinogène comme marqueurs d'inflammation pour guider et circonscrire le recours à ces thérapies.

## PERSPECTIVE CLINIENS

- Un sondage avait été envoyé le matin du 30 mars 2020 à 40 experts. À ce moment, seule l'étude observationnelle portant sur 21 sujets ayant reçu le tocilizumab et deux rapports de cas étaient publiés. Sur les 40, 34 ont répondu pour un taux de participation de 85%.

Une forte majorité des experts consultés étaient d'avis que l'usage du tocilizumab ou du sarilumab (non questionnés spécifiquement sur le siltuximab) ne devraient pas être recommandés, à moins d'un enrôlement dans un protocole de recherche et ce, quelle que soit la population considérée. Pour les cas sévères ou critiques qui ne seraient pas admissibles à un protocole de recherche, la proposition d'une utilisation au cas par cas de ces molécules, soutenu par un comité interdisciplinaire d'experts multicentrique, a mené à des avis divisés. Pour certains, rien ne peut justifier l'administration de ces molécules en dehors d'un protocole de recherche en l'absence de données d'efficacité suffisamment robustes, y compris à un stade critique. Compte tenu du faible nombre d'options dont les cliniciens disposent dans la prise en charge de pneumonies virales sévères, qui consistent essentiellement en des soins de support, certains experts se questionnent quant aux raisons qui justifieraient une conduite différente dans le contexte de la COVID-19. D'autres étaient en accord avec

un tel usage dans des situations exceptionnelles, selon une approche compassionnelle. Toutefois, ils ont fait ressortir que, au-delà de l'incertitude des données scientifiques, la prise de décision par un comité interdisciplinaire d'experts multicentrique pose des enjeux de complexité dans la mise en place, l'opérationnalisation et le délai de réponse d'une telle structure décisionnelle dans un contexte d'urgence sanitaire. Selon eux, l'évaluation des cas critiques, selon le jugement de l'équipe de soins est raisonnable dans le contexte. Certains cliniciens ont évoqué qu'il était illusoire d'envisager que tous les patients puissent être enrôlés dans des protocoles de recherche, particulièrement dans les circonstances de la pandémie actuelle.

Le 15 avril dernier, le groupe d'experts a été réuni et informé des nouvelles données scientifiques portant sur les biothérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur publiées depuis le 23 mars 2020. Dix-neuf participants étaient présents (taux de participation 47.5%). À cette occasion, il leur a été demandé si ces nouvelles données influençaient leur avis quant au besoin de prioriser l'inclusion des patients dans des protocoles de recherche pour recourir à ces molécules. À l'unanimité les experts ont maintenu leur position du 30 mars 2020.

- Un sous-comité d'experts dont la discussion avait pour objet de définir les analyses de laboratoire pertinentes chez des patients atteints de la COVID-19 a conclu le 9 avril dernier que le dosage de l'IL-6 en dehors de l'accès à un protocole de recherche n'avait pas de pertinence particulière. Actuellement le dosage de l'IL-6 est une analyse de désignation régionale et se fait exclusivement au Centre hospitalier de l'université de Montréal (CHUM) sur une base mensuelle et dans un cadre de recherche uniquement. Dans le cadre de protocoles de recherche approuvés, les dosages sont réalisés par un laboratoire d'analyse privé centralisé. Le dosage de l'IL-6 pour stratifier le risque n'a pas été jugé pertinent puisque les marqueurs inflammatoires mesurés en routine, la CRP et la ferritine notamment, qui sont effectués au sein des laboratoires des centres désignés pour la prise en charge des patients souffrant de la COVID-19, suffisent généralement à guider les décisions cliniques. Par ailleurs, ces avis s'inscrivent dans une volonté de réduire la fréquence du recours à certaines analyses dans le contexte de la COVID-19, afin notamment de limiter le risque d'exposition des professionnels effectuant les prélèvements et de rationaliser l'utilisation des équipements de protection.

## DISCUSSION

- L'IL-6 est une cytokine pléiothropique jouant un rôle clé dans la mobilisation et la coordination de la réponse immunitaire pour contenir et enrayer l'infection par le SRAS-Cov2.
- Les données actuellement disponibles indiquent que le développement d'une forme sévère ou critique de COVID-19 pourrait être causé par la survenue d'un syndrome de libération de cytokines pro-inflammatoires. L'IL-6 joue un rôle fondamental dans l'apparition de ce syndrome; ainsi, les anticorps dirigés contre cette cytokine ou son

récepteur, sous sa forme membranaire ou soluble, ont été identifiés comme des options thérapeutiques potentielles dans les formes sévères de COVID-19.

- Actuellement, deux anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre le récepteur soluble de l'IL-6 humaine sont disponibles commercialement au Canada, soit le tocilizumab (Actemra<sup>MC</sup>) et le sarilumab (Kevzara<sup>MC</sup>) ainsi qu'un anticorps monoclonal dirigé contre la forme soluble bioactive de l'IL-6, le siltuximab (Sylvant<sup>MC</sup>) [Santé Canada, 2019].
- Les données d'efficacité sur des issues cliniques proviennent de deux études observationnelles non comparatives de niveau de preuve insuffisant [Gritti *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020]. Leurs résultats indiquent que le tocilizumab et le siltuximab semblent procurer des bénéfices en termes de réduction des marqueurs inflammatoires et d'amélioration de l'état clinique de patients dans un état grave ou critique. Bien qu'encourageants et confirmant la plausibilité biologique d'une possible efficacité dans le contexte d'un syndrome de libération des cytokines liée à la COVID-19, ces résultats devront être confirmés dans des études de meilleure qualité méthodologique pour augmenter le niveau de preuve scientifique.
- Vingt-sept études cliniques sont actuellement en cours de réalisation tant au Canada qu'à l'international; elles évaluent l'efficacité du tocilizumab, du sarilumab ou du siltuximab chez des patients hospitalisés dont l'état est sévère ou critique (Annexe A, tableau A-2).
- La majorité des guides de pratique clinique mentionnent qu'il n'y a pas actuellement de preuves suffisantes pour émettre une recommandation sur l'utilisation des thérapies dirigées contre l'IL-6. Cependant, dans le contexte d'urgence sanitaire, dans un souci de diminuer la mortalité, un certain nombre de juridictions recommande toutefois de recourir à ces molécules dans des conditions bien précises chez les sujets dans la situation clinique est sévère ou critique.
- La majorité des experts consultés sont en faveur d'un recours à ces thérapies dirigées contre l'IL-6 dans le cadre de protocoles de recherche compte tenu de l'état actuel des connaissances scientifiques en date du 15 avril 2020. Les avis étaient toutefois divisés quant au caractère approprié de recourir à de tels médicaments en dehors de protocole de recherche pour les patients hospitalisés, en raison de l'absence de données d'efficacité d'un niveau de preuve scientifique acceptable.
- Le tocilizumab, le sarilumab et le siltuximab présentent un profil d'innocuité et certaines précautions d'emploi et contre-indications pouvant limiter leur utilisation chez certains patients (sepsis secondaire à un autre pathogène que celui de la COVID-19, notamment); toutefois, l'expérience acquise dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques en fait des options acceptables du point de vue de l'innocuité. En outre, leur utilisation dans un contexte d'hospitalisation permet un monitoring étroit.
- Le manque de données scientifiques concernant l'utilité clinique du dosage de l'IL-6, la disponibilité limitée des tests au Québec qui y sont associés ne permettent pas de positionner ce type d'analyse en dehors d'un protocole de recherche chez les patients ayant un diagnostic confirmé de COVID-19, dont l'état clinique nécessite une hospitalisation, et qui présente une élévation des marqueurs inflammatoires (CRP et

ferritine, notamment) ou une évolution compatible avec un syndrome de libération des cytokines.

- Cette réponse rapide, réalisée dans les circonstances d'une urgence sanitaire, comporte certaines limites qui méritent d'être soulignées. D'abord, bien que les constats reposent sur un repérage exhaustif des données scientifiques publiées, la sélection et l'évaluation de la qualité méthodologique des études ne reposent pas sur une méthode systématique selon les normes habituelles à l'INESSS. Les constats sont basés sur des études primaires empreintes de biais et de limites méthodologiques (y compris des déséquilibres dans les caractéristiques des sujets et les soins standards reçus) affectant la confiance envers les résultats d'efficacité actuellement disponibles. D'autres essais cliniques sont en cours de réalisation au Canada et à l'international et permettront de mieux apprécier les effets du tocilizumab, du sarilumab et du siltuximab dans l'évolution clinique de la COVID-19. Par ailleurs, les positions ne découlent pas d'un processus de consultation élaboré.
- En demeurant à l'affût des nouvelles données scientifiques, cette réponse rapide permet d'informer les professionnels de la santé et de les soutenir dans leur prise de décision clinique dans le contexte de la pandémie actuelle.

## RÉFÉRENCES

- AAP. Summaries of Infectious Diseases; Coronaviruses, Including SARS and MERS. Dans : Red Book 2018.
- Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol* 1993;54:1-78.
- Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;
- Australian and New Zealand Intensive Care Society. ANZICS COVID-19 Guidelines. Melbourne : ANZICS; 2020.
- Bennardo F, Buffone C, Giudice A. New therapeutic opportunities for COVID-19 patients with Tocilizumab: Possible correlation of interleukin-6 receptor inhibitors with osteonecrosis of the jaws. *Oral oncology* 2020:104659.
- BMJ Best practice. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). London : BMJ; 2020.
- Boisson T. Un nouveau traitement expérimental contre le coronavirus SARS-CoV-2 se montre efficace. Paris : Trust Medias Trust my Science 2020(14 mars 2020).
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation 8th Edition: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. 2009.
- Brigham and Women's Hospital. COVID-19 Clinical Guidelines. Therapeutics and Clinical Trials. Boston : BWH; 2020. Disponible à : <https://covidprotocols.org/protocols/04-therapeutics-and-clinical-trials#anti-il6-agents-tocilizumab-siltuximab-sarilumab> (consulté le 8 avril 2020).
- Center for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). CDC; 2020. Disponible à : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> (consulté le 7 avril 2020).
- Channappanavar R et Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39(5):529-39.
- Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely associated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *medRxiv* 2020;(March 03, 2020)
- China National Health Commission. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition). China : CNHC; 2020.
- Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritas SK. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020;34(2)

- Coomes EA et Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. medRxiv 2020;(April 03, 2020)
- Cron RQ et Chatham WW. The Rheumatologist's Role in Covid-19. J Rheumatol 2020;
- Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). medRxiv 2020;(February 20, 2020)
- Emery P, Rondon J, Parrino J, Lin Y, Pena-Rossi C, van Hoogstraten H, et al. Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab and intravenous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2019;58(5):849-58.
- Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement Guide thérapeutique 2e édition. 2013.
- Ferrey AJ, Choi G, Hanna RM, Chang Y, Tantisattamo E, Ivaturi K, et al. A Case of Novel Coronavirus Disease 19 in a Chronic Hemodialysis Patient Presenting with Gastroenteritis and Developing Severe Pulmonary Disease. American journal of nephrology 2020:1-6.
- Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, Riva I, Landi F, Alborghetti L, et al. Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. medRxiv 2020;(April 03, 2020.)
- Herold III T, Jurinovic V, Arnreich C, Hellmuth JC, Bergwelt-Baildon M, Klein M, Weinberger T. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. medRxiv 2020;(April 04, 2020.)
- Hoffmann-La Roche. PrACTEMRA®- Tocilizumab - Monographie. Mississauga : Hoffmann-La Roche Limitée; 2019.
- IDSA. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection. 2020.
- Janssen. Sylvant®- Siltuximab-Monographie. 2018.
- Jones SA et Jenkins BJ. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. Nat Rev Immunol 2018;18(12):773-89.
- Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. Immunity 2019;50(4):1007-23.
- Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. medRxiv 2020;(February 22, 2020.)
- Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. J Med Virol 2020;
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, Hih Across Speciality Collaboration UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020;395(10229):1033-4.

- Michot JM, Albiges L, Chaput N, Saada V, Pommeret F, Griscelli F, et al. Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2020;
- Mihai C, Dobrota R, Schroder M, Garaiman A, Jordan S, Becker MO, et al. COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD. *Annals of the rheumatic diseases* 2020;
- Narazaki M et Kishimoto T. The Two-Faced Cytokine IL-6 in Host Defense and Diseases. *Int J Mol Sci* 2018;19(11)
- New South Wales Health. NSW Health Interim Guidance on use of antiviral therapy in COVID-19. UK : NSW; 2020. Disponible à : <https://www.health.nsw.gov.au/Infectious/diseases/Pages/covid-19-antiviral-therapy-interim-guidance.aspx> (consulté le 30 mars 2020).
- Nikolaou A, Bovet L, Ing Lorenzini KR. Lopinavir/ritonavir (Kaletra®) : évaluation pharmacologique. Genève : Hopitaux Universitaires Genève (HUG),; 2020.
- Pawar A, Desai RJ, Solomon DH, Santiago Ortiz AJ, Gale S, Bao M, et al. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Annals of the rheumatic diseases* 2019;78(4):456-64.
- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020a;
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Correction to: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020b;
- Rutherford AI, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2018;77(6):905-10.
- Sanford Guide. Coronavirus, COVID-19, SARS. Sperryville : Antimicrobial Therapy, Inc.; 2020. Disponible à : <https://webedition.sanfordguide.com/en/sanford-guide-online/disease-clinical-condition/coronavirus> (consulté le 30 mars 2020).
- Sanofi. KEVZARA®- Sarilumab - Monographie 2017.
- Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP). Ottawa, ON : Santé Canada; 2019. Disponible à : <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/> (consulté le 01 octobre 2019).

- Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. Handbook for the care of people with disease-COVI 19. SIMIT; 2020.
- Tehran Times. Iranian-made medicine raises hope to treat severe cases of COVID-19. Iran : Mehr News Agency; Tehran Times 2020(March 11, 2020).
- University of Michigan. Inpatient Guidance For Treatment Of Covid-19 In Adults And Children. Michigan : Michigan Medecine 2020. Disponible à : [http://www.med.umich.edu/asp/pdf/adult\\_guidelines/COVID-19-treatment.pdf](http://www.med.umich.edu/asp/pdf/adult_guidelines/COVID-19-treatment.pdf) (consulté le 30 mars 2020).
- UW Medicine. Interim Treatment Guidelines for SARS-CoV-2 Infection/COVID-19. University of Washington; 2020. Disponible à : [file:///C:/Users/gist5550/Downloads/08%20-%20UW%20ID%20Treatment%20Guidelines%20for%20SARS-CoV2%204\\_02\\_2020%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/gist5550/Downloads/08%20-%20UW%20ID%20Treatment%20Guidelines%20for%20SARS-CoV2%204_02_2020%20(1).pdf) (consulté le 30 mars 2020).
- Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). medRxiv 2020;(February 12, 2020.)
- Wang W, He J, Lie P, Huang L, Wu S, Lin Y, Liu X. The definition and risks of Cytokine Release Syndrome-Like in 11 COVID-19-Infected Pneumonia critically ill patients: Disease Characteristics and Retrospective Analysis. medRxiv 2020;(February 27, 2020.)
- WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected - Interim guidance. 2020.
- Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. 2020;
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med 2020;
- Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. Int J Antimicrob Agents 2020:105954.

## Annexe A

Tableau A-1 Études cliniques en cours sur le site de ClinicalTrials (à jour le 14 avril 2020)

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Financement	Contacts	Lieu Intervention	Stade
Tocilizumab	NCT04310228	2020YFC0844100	-	Non Applicable	- Clinically diagnosed with Corona Virus Disease 2019 - Increased interleukin-6	Chine	≥18 et <65	150	<b>Favipiravir:</b> On the 1st day, 1600 mg each time, BID; from the 2nd to the 7th day, 600 mg each time, BID <b>Tocilizumab:</b> The first dose is 4 ~ 8 mg/kg and the recommended dose is 400 mg. For fever patients, an additional application (the same dose as before) is given if there is still fever within 24 hours after the first dose and the interval between two medications ≥ 12 hours.	<u>Favipiravir group</u> On the 1st day, 1600mg each time, BID; from the 2nd to the 7th day, 600mg each time BID. <u>Tocilizumab group</u> The first dose is 4 ~ 8mg/kg and the recommended dose is 400mg. For fever patients, an additional application (the same dose as before) is given if there is still fever within 24 hours after the first dose and the interval between two medications ≥ 12 hours.	Clinical cure rate [ Time Frame: 3 months ]	3 mois	En recrutement	Peking University First Hospital	Guiqiang Wang 13911405123 john131212@sina.com  Hong Zhao 13810765943 zhaohong_pufh@bjmu.edu.cn	Hospitalisé	Leger (+ facteur de risque) ou Modéré
Sarilumab	NCT04315298	6R88-COV-2040	-	Phase 2/3	- Laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection as determined by polymerase chain reaction (PCR) or other commercial or public health assay - Hospitalized with illness of any duration with evidence of pneumonia and severe disease, critical disease, or multi-system organ dysfunction at baseline	États-Unis	≥18	400	Single intravenous (IV) dose of <b>sarilumab</b>	Placebo	Time to resolution of fever for at least 48 hours without antipyretics for 48 hours [ Time Frame: Up to day 29 ]  Percentage of patients reporting each severity rating on a 6-point ordinal scale [ Time Frame: Day 15 ]: a. Death b. Hospitalized, on invasive mechanical ventilation or ECMO; c. Hospitalized, on non-invasive ventilation or high flow oxygen devices; d. Hospitalized, requiring supplemental oxygen e. Hospitalized, not requiring supplemental oxygen f. Not hospitalized	60 jours	En recrutement	Regeneron Pharmaceuticals Sanofi	Clinical Trials Administrator 844-734-6643 clinicaltrials@regeneron.com	Hospitalisé	Sévère et critique

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Financement	Contacts	Lieu Intervention	Stade
Tocilizumab	NCT04317092	2020-001110-38 ( EudraCT Number )	TOCIVID-19	Phase 2	- Virological diagnosis of Sars-CoV2 infection (PCR) - Hospitalized due to clinical/instrumental diagnosis of pneumonia - Oxygen saturation at rest in ambient air ≤93% - Intubated less than 24 hours before registration	Italie	Général	330	<b>Tocilizumab</b> 8 mg/kg (up to a maximum of 800mg per dose), with an interval of 12 hours.	Pas de comparateur	One-month mortality rate [ Time Frame: up to 1 month ]	1 mois	En recrutement	National Cancer Institute, Naples	Francesco Perrone, MD, PhD +390815903571 f.perrone@istitutotumori.na.it  Maria Carmela Piccirillo, MD +390815903615 m.piccirillo@istitutotumori.na.it	Hospitalisé	Sévère et critique
Tocilizumab	NCT04306705	WHTJCOVID-19	TACOS	Observationnelle	- Laboratory-confirmed novel coronavirus infection as determined by polymerase chain reaction (PCR), or other commercial or public health assay, 72 hours prior to hospitalization. - Illness of any duration, and at least one of the following: a. Radiographic infiltrates by imaging (chest x-ray, CT scan, etc.), OR b. Clinical assessment (evidence of rales/crackles on physical examination) AND SpO2 ≤93% on room air, OR c. Requiring mechanical ventilation and/or supplemental oxygen, OR d. Sustained fever in the past 24 hours and unresponsive to NSAID or steroid	Chine	≥18 et < 80	120	<u>Groupe Tocilizumab + Standard Care</u> Subjects received 8 mg/kg (body weight) <b>Tocilizumab</b> once in 100 ml 0.9% saline solution and administered intravenously within no less than 60 minutes.  <u>Groupe Continuous Renal Replacement Therapy + Standard Care</u> Femoral vein catheterization was performed to complete continuous renal replacement therapy for consecutive 3 times or more.	Standard of care Standard of care therapy per local written policies or guidelines and includes balancing of electrolytes and acid-base, the provision of enteral or parenteral nutrients support, antibiotics therapy, oxygen therapy and noninvasive ventilation.	Proportion of Participants With Normalization of Fever and Oxygen Saturation Through Day 14 [ Time Frame: First dose date up to 14 days ]	28 jours	En recrutement	Tongji Hospital	YIKAI YU, M.D +1 (484) 995-5917 yuyikai@163.com  WEI TU, M.D +86 15671678920	Hospitalisé	Sévère et critique
Tocilizumab	NCT04315480	TOCICOV-1	-	Phase 2	SARS-CoV2 Infection diagnosed by rt-PCRk; CT-scan confirmed multifocal interstitial pneumonia; Need of oxygen therapy to maintain SO2>93% Worsening of lung involvement, defined as (one of the following criteria): - Worsening of oxygen saturation >3 percentage points or decrease in PaO2 >10%, with stable	Italie	≥18 et ≤90	30	single intravenous administration 8mg/Kg	-	arrest in deterioration of pulmonary function [ Time Frame: 7days ]; improving in pulmonary function [ Time Frame: 7 days ]	-	Pre-recrutement	Università Politecnica delle Marche	-	Hospitalisé	Sévère

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Financement	Contacts	Lieu Intervention	Stade
					<p>FiO2 in the last 24h</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Need of increase FiO2 in order to maintain a stable SO2 or new onset need of mechanical ventilation in the last 24h</li> <li>- Increase in number and/or extension of pulmonary areas of consolidation</li> </ul>												
Tocilizumab	NCT04320615	WA42380 237397	COVACTA	Phase 3	<p>COVID-19 Pneumonia inclusion Criteria: Hospitalized with COVID-19 pneumonia confirmed per WHO criteria (including a positive PCR of any specimen; e.g., respiratory, blood, urine, stool, other bodily fluid) and evidenced by chest X-ray or CT scan SPO2 <math>\leq</math> 93% or PaO2/FiO2 <math>&lt;</math> 300 mmHg</p>	Canada	$\geq$ 18	330	Participants will receive 1 intravenous (IV) infusion of TCZ, dosed at 8 mg/kg, up to a maximum dose 800 mg. Up to 1 additional dose will be given if clinical symptoms worsen or show no improvement.	Participants will receive 1 IV infusion of placebo matched to TCZ.	Clinical Status Assessed Using a 7-Category Ordinal Scale [ Time Frame: Day 28 ]	18 mois	Pre-recrutement	Hoffmann-La Roche	Hoffmann-La Roche	Hospitalisé	Sévère
Sarilumab	NCT04322773	APPI2-CV-2020-01	TOCIVID	Phase 2	<p>Corona Virus Disease Inclusion Criteria: SARS-CoV-2 infection confirmed by real time-PCR and Positive imaging: consolidation, ground glass opacities, or bilateral pulmonary infiltration either by CT-scan or chest x-ray; and Need of oxygen therapy to maintain SO2<math>&gt;</math>94% OR FiO2/PaO2 <math>&gt;</math> 20 and at least two of the following laboratory measures: CRP level <math>&gt;</math>70 mg/L CRP level <math>\geq</math> 40 mg/L and doubled within 48 hours (without other confirmed infectious or non-infectious course), Lactatdehydrogenase <math>&gt;</math> 250 U/L, thrombocytopenia <math>&lt;</math> 120.000 x 10E9/L,</p>	Danemark	$\geq$ 18	200	<p>gr1 Single dose treatment with 400 mg tocilizumab intravenously gr2 Single dose treatment with 2 x 162 mg tocilizumab subcutaneously gr 3 Single dose treatment with 1 x 200 mg sarilumab subcutaneously</p>	Management as usual	Time to independence from supplementary oxygen therapy [ Time Frame: days from enrolment up 30 days ]	15 mois	Pre-recrutement	Marius Henriksen Lars Erik Kristensen	Lars Erik Kristensen, PhD 0045 38164157 lars.erik.kristensen@regionh.dk	Hospitalisé	Sévère

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Financement	Contacts	Lieu Intervention	Stade
					lymphocyte count < 0.6 x 10E9/L, D-dimer > 1 ug/mL, serum ferritin > 300 ug/mL												
Tocilizumab	NCT04322773	APPI2-CV-2020-01	TOCIVID	Phase 2	Corona Virus Disease Inclusion Criteria: SARS-CoV-2 infection confirmed by real time-PCR and Positive imaging: consolidation, ground glass opacities, or bilateral pulmonary infiltration either by CT-scan or chest x-ray; and Need of oxygen therapy to maintain SO <sub>2</sub> >94% OR FIO <sub>2</sub> /PaO <sub>2</sub> > 20 and at least two of the following laboratory measures: CRP level >70 mg/L CRP level >= 40 mg/L and doubled within 48 hours (without other confirmed infectious or non-infectious course), Lactatdehydrogenase > 250 U/L, thrombocytopenia < 120.000 x 10E9/L, lymphocyte count < 0.6 x 10E9/L, D-dimer > 1 ug/mL, serum ferritin > 300 ug/mL	Danemark	≥18	200	gr1 Single dose treatment with 400 mg tocilizumab intravenously gr2 Single dose treatment with 2 x 162 mg tocilizumab subcutaneously gr 3 Single dose treatment with 1 x 200 mg sarilumab subcutaneously	Management as usual	Time to independence from supplementary oxygen therapy [ Time Frame: days from enrolment up 30 days ]	15 mois	Pre-recrutement	Marius Henriksen Lars Erik Kristensen	Lars Erik Kristensen, PhD 0045 38164157 lars.erik.kristensen@regionh.dk	Hospitalisé	Sévère

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Compareur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Financement	Contacts	Lieu Intervention	Stade
Sarilumab	NCT04321993	SAIL-004	-	Phase 2	- Moderate to severe COVID-19 associated disease as defined by the WHO - Hospitalized patient - Laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection as determined by PCR, or other commercial or public health assay - Illness of any duration, and at least one of the following: Radiographic infiltrates by imaging (chest x-ray, CT scan, etc.), or Clinical assessment (evidence of rales/crackles on exam) AND SpO2 ≤ 94% on room air, or Require mechanical ventilation and/or supplemental oxygen. - Febrile defined as temperature ≥ 36.6 °C armpit, ≥ 37.2 °C oral, or ≥ 37.8 °C rectal documented within 48 hours of consent -	Canada	≥18	1 000	ARM 1: Lopinavir/ritonavir tablet 200mg/50mg 2 tables by mouth, every 12 hours for 10 days  ARM2 : Hydroxychloroquine sulfate sulfate tablet 200 mg 2 tablets by mouth, every 12 hours for 10 days  ARM 3 : Baricitinib (janus kinase inhibitor) 2 mg po daily for 10 days  ARM 4 : Sarilumab (anti-IL-6 receptor) 200mg subcutaneous injection once	Clinical standard of care	Clinical status of subject at day 15 (on a 7 point ordinal scale). [ Time Frame: Up to 15 days ] - Not hospitalized, no limitations on activities - Not hospitalized, limitation on activities; - Hospitalized, not requiring supplemental oxygen; - Hospitalized, requiring supplemental oxygen; - Hospitalized, on non-invasive ventilation or high flow oxygen devices; - Hospitalized, on invasive mechanical ventilation or ECMO; - Death.	180 jours	Pre-recrutement	Lisa Barrett Nova Scotia Health Authority Dalhousie University	Barbara Goodall (902) 292-0132 barbara.goodall@nshealth.ca  Lisa Barrett (902) 473-6446 lisa.barrett@nshealth.ca	Hospitalisé	Modéré ou Sévère
siltuximab	NCT04322188	v 0.9 16th March 2020	SISCO	Inconnu	Patients receiving siltuximab that will be included into this observational study will be divided into 2 cohorts, and per current estimation split in a 3:1 ratio: 75% will be in Cohort A as not treated in an ICU setting and are not on mechanical ventilation, while 25% will form Cohort B and consists of patients in an ICU setting who are receiving invasive ventilation.	Italie	≥18	50	Patients in Cohort A are treated with siltuximab in a non-ICU setting Each patient will have a matched control receiving standard treatment without siltuximab.	patients in Cohort B are treated with siltuximab in an ICU setting Each patient will have a matched control receiving standard treatment without siltuximab.	Cohort A: reduction of the need of invasive ventilation or 30-day mortality [ Time Frame: 30 days ] reduction of the need of invasive ventilation or 30-day mortality  Cohort B: reduction of mortality [ Time Frame: 30 days ] reduction of mortality	30 jours	En recrutement	A.O. Ospedale Papa Giovanni XXIII	GIUSEPPE GRITTI, MD +39.0352673684 g.gritti@asst-pg23.it  ALESSANDRO RAMBALDI, MD +39.0352673683 arambaldi@asst-pg23.it	Hospitalisé ou Soins intensifs	Sévère ou Critique
Sarilumab	NCT04324073	APHP200375-2	CORIMUNO-SARI	Phase 2/3	- Patients included in the CORIMUNO-19 cohort Patients belonging to one of the 2 following groups:  - Group 1: patients not requiring ICU at admission with moderate and severe pneumopathy according to the OMS	France	≥18	180	Sarilumab (an IV dose of 400 mg of sarilumab in a 1 hour-infusion at D1)	best standard of care	Survival without needs of ventilator utilization at day 14. [ Time Frame: 14 days ] WHO progression scale ≤5 at day 4 [ Time Frame: 4 days Cumulative incidence of successful tracheal extubation (defined as duration extubation > 48h) at day 14 [ Time Frame:	90 jours	Pre-recrutement	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris	Olivier HERMINE, MD-PhD 603707920 ext +33 ohermine@gmail.com  Matthieu RESCHE-RIGON, MD PhD 685740240 ext +33 matthieu.resche-rigon@u-paris.fr	Hospitalisé	Modéré ou Sévère

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Financement	Contacts	Lieu Intervention	Stade
					Criteria of severity of COVID pneumopathy.						14 days ] WHO progression scale <=7 at day 4 [ Time Frame: 4 days ]						
Sarilumab	NCT04327388	EFC16844 U1111-1249-6021 ( Other Identifier: UTN )	-	Phase 2/3	Participants must be ≥18 years of age Participants must be hospitalized with evidence of pneumonia and have one of the following disease categories: severe disease, multi-system organ dysfunction or critical disease Laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection	Canada États-Unis	≥18	300	Dose 1 given intravenously one time on Day 1  Dose 2 given intravenously one time on Day 1	Placebo	Phase 2: Time to resolution of fever for at least 48 hours without antipyretics or until discharge, whichever is sooner [ Time Frame: Baseline to Day 29 ] Resolution of fever is defined as body temperature: ≤36.6 C (axilla) or ≤37.2 C (oral), or ≤37.8 C (rectal or tympanic).  Phase 3: The percentage of patients reporting each severity rating on the 7-point ordinal scale [ Time Frame: Baseline to Day 15 ] The ordinal scale is an assessment of the clinical status. Score ranges 1-7. Lower score is worse.	60 jours	Pre-recrutement	Sanofi Regeneron Pharmaceuticals	Trial Transparency email recommended (Toll free number for US & Canada) 800-633-1610 ext option 6 Contact-US@sanofi.com	Hospitalisé	Sévère
siltuximab	NCT04330638	COV-AID	COV-AID	Phase 4	- Recent ( ≥ 6 days of flu-like symptoms or malaise yet ≤14 days of flu-like symptoms or malaise prior to randomization) infection with COVID-19, confirmed by PCR within this period  - Presence of hypoxia defined as PaO2/FiO2 below 350 while breathing room air in upright position or PaO2/FiO2 below 280 on supplemental oxygen and immediately requiring high flow oxygen device or mechanical ventilation - signs of cytokine release syndrome defined as ANY of the following: - Chest X-ray or CT scan showing bilateral infiltrates within last 2 days - Admitted to	Belgique	≥18 et < 80	342	Arm1 : Anakinra will be given as a daily subcutaneous injection of 100 mg for 28 days or until hospital discharge, whichever is first  Arm2 : Siltuximab will be given via single IV infusion at a dose of 11 mg/kg  Arm 3: Anakinra will be given as a daily subcutaneous injection of 100 mg for 28 days or until hospital discharge, whichever is first + Siltuximab will be given via single IV infusion at a dose of 11 mg/kg  Arm 4 : Tocilizumab will be given via single IV infusion at a dose of 8 mg/kg with a maximum infusion of 800	Usual Care	Time to Clinical Improvement [ Time Frame: at day 15 ] defined as the time from randomization to either an improvement of two points on a six-category ordinal scale or discharge from the hospital	20 semaines	Pre-recrutement	University Hospital, Ghent Belgium Health Care Knowledge Centre	Anja Delporte +32-9-3320228 anja.delporte@uzgent.be Bart Lambrecht, MD, PhD +32-9-3329110 bart.lambrecht@uzgent.be	Hospitalisé ou Soins intensifs	Sévère ou Critique

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Financement	Contacts	Lieu Intervention	Stade
					specialized COVID-19 ward or an ICU ward taking care of COVID-19 patients				mg/injection  Arm 5 : Anakinra will be given as a daily subcutaneous injection of 100 mg for 28 days or until hospital discharge, whichever is first + Tocilizumab will be given via single IV infusion at a dose of 8 mg/kg with a maximum infusion of 800 mg/injection								
Tocilizumab	NCT04330638	COV-AID	COV-AID	Phase 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recent ( ≥ 6 days of flu-like symptoms or malaise yet ≤14 days of flu-like symptoms or malaise prior to randomization) infection with COVID-19, confirmed by PCR within this period</li> <li>- Presence of hypoxia defined as PaO2/FiO2 below 350 while breathing room air in upright position or PaO2/FiO2 below 280 on supplemental oxygen and immediately requiring high flow oxygen device or mechanical ventilation</li> <li>- signs of cytokine release syndrome defined as ANY of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chest X-ray or CT scan showing bilateral infiltrates within last 2 days</li> <li>- Admitted to specialized COVID-19 ward or an ICU ward taking care of COVID-19 patients</li> </ul> </li> </ul>	Belgique	≥18 et < 80	342	<p>Arm1 : Anakinra will be given as a daily subcutaneous injection of 100 mg for 28 days or until hospital discharge, whichever is first</p> <p>Arm2 : Siltuximab will be given via single IV infusion at a dose of 11 mg/kg</p> <p>Arm 3: Anakinra will be given as a daily subcutaneous injection of 100 mg for 28 days or until hospital discharge, whichever is first + Siltuximab will be given via single IV infusion at a dose of 11 mg/kg</p> <p>Arm 4 : Tocilizumab will be given via single IV infusion at a dose of 8 mg/kg with a maximum infusion of 800 mg/injection</p> <p>Arm 5 : Anakinra will be given as a daily subcutaneous</p>	Usual Care	Time to Clinical Improvement [ Time Frame: at day 15 ] defined as the time from randomization to either an improvement of two points on a six-category ordinal scale or discharge from the hospital	20 semaines	Pre-recrutement	University Hospital, Ghent Belgium Health Care Knowledge Centre	Anja Delporte +32-9-3320228 anja.delporte@uzgent.be Bart Lambrecht, MD, PhD +32-9-3329110 bart.lambrecht@uzgent.be	Hospitalisé ou Soins intensifs	Sévère ou Critique

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Financement	Contacts	Lieu Intervention	Stade
									injection of 100 mg for 28 days or until hospital discharge, whichever is first + Tocilizumab will be given via single IV infusion at a dose of 8 mg/kg with a maximum infusion of 800 mg/injection								
siltuximab	NCT04329650	SILCOR-COVID-19	SILCOR-COVID-19	Phase 2	<p>- Hospitalized patient (or documentation of a hospitalization plan if the patient is in an emergency department) with illness of more than 5 days of duration with evidence of pneumonia by chest radiography / tomography computed chest and meets at least one of the following requirements:</p> <p>- Non-critical patient with pneumonia in radiological progression and / or Patient with progressive respiratory failure at the last 24-48 hours.</p> <p>- Laboratory confirmed SARS-CoV-2 infection (by PCR) or other commercialized analysis or public health in any sample collected 4 days before the randomization or COVID-19 criteria following the defined</p>	Espagne	≥18	100	<p>Siltuximab A single-dose of 11mg/kg of siltuximab will be administered by intravenous infusion.</p>	<p>A dose of 250mg/24 hours of methylprednisolone during 3 days followed by 30mg/24 hours during 3 days will be administered by intravenous infusion.</p>	<p>Proportion of patients requiring ICU admission at any time within the study period. [ Time Frame: 29 days ]</p>	29 jours	Pre-recrutement	Judit Pich Martínez	<p>Felipe García, MD +34932275400 ext 2884 fgarcia@clinic.cat</p>	Hospitalisé	Modéré ou Sévère

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Financement	Contacts	Lieu Intervention	Stade
					diagnostic criteria at that time in the center. Patient with a maximum O2 support of 35%												
Tocilizumab	NCT04331795	IRB20-0515	COVIDOSE	Phase 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Admitted as an inpatient to University of Chicago Medicine</li> <li>- Fever, documented in electronic medical record and defined as: T ≥ 38°C by any conventional clinical method</li> <li>- Positive test for active SARS-CoV-2 infection</li> <li>- Radiographic evidence of infiltrates on chest radiograph (CXR) or computed tomography (CT)</li> </ul>	États-Unis	≥18	50	Tocilizumab (beginning dose 200mg) Single dose is provisioned, patient is eligible to receive up to two doses, with re-evaluation of clinical and biochemical responses performed every 24 hours.	Low-dose tocilizumab (beginning dose 80mg) Single dose is provisioned, patient is eligible to receive up to two doses, with re-evaluation of clinical and biochemical responses performed every 24 hours.	<p>Clinical response [ Time Frame: Assessed for the 24 hour period after tocilizumab administration Tmax Response: Resolution of fever (from Tmax &gt; 38C in 24H period to Tmax &lt; 38C in following 24H period, with Tmax measured by commonly accepted clinical methods [forehead, tympanic, oral, axillary, rectal]). Maximum temperature within 24-hour period of time (0:00-23:59) on the day prior to, day of, and every 24 hours after tocilizumab administration. The primary endpoint is absence of Tmax greater than or equal to 38°C in the 24-hour period following tocilizumab administration.</p> <p>Biochemical response [ Time Frame: Assessed every 24 hours during patient's hospitalization, up to 4 weeks after tocilizumab administration</p>	28 jours	Pre-recrutement	University of Chicago	Pankti Reid, MD, MPH 7737021220 pankti.reid@uchospitals.edu	Hospitalisé	Modéré ou Sévère

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Financement	Contacts	Lieu Intervention	Stade
Tocilizumab	NCT04331808	APHP200375-1	CORIMUNO-TOC	Phase 2	Moderate cases : Cases meeting all of the following criteria: Showing fever and respiratory symptoms with radiological findings of pneumonia. Requiring between 3L/min and 5L/min of oxygen to maintain SpO2 >97% Severe cases Cases meeting any of the following criteria: Respiratory distress ( $\geq 30$ breaths/ min); Oxygen saturations $\leq 93\%$ at rest in ambient air; or Oxygen saturation $\leq 97\%$ with O2 > 5L/min. PaO2/FiO2 $\leq 300$ mmHg Group 2: patients requiring ICU based on Criteria of severity of COVID pneumopathy. Respiratory failure and requiring mechanical ventilation No do-not-resuscitate order (DNR order)	France	$\geq 18$	240	Tocilizumab 8mg/kg D1 and if no response (no decrease of oxygen requirement) a second injection at D3.	Standard of care	- Survival without needs of ventilator utilization at day 14. [ Time Frame: 14 days ] - WHO progression scale $\leq 5$ at day 4 [ Time Frame: 4 days ] - Cumulative incidence of successful tracheal extubation (defined as duration extubation > 48h) at day 14 [ Time Frame: 14 days ] - WHO progression scale $\leq 7$ at day 4 [ Time Frame: 4 days ]	90 jours	Pre-recrutement	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris	Olivier HERMINE, MD-PhD 603707920 ext +33 ohermine@gmail.com  Matthieu RESCHE-RIGON, MD PhD 142499742 ext +33 matthieu.resche-rigon@u-paris.fr	Hospitalisé	Modéré ou Sévère
Tocilizumab	NCT04332094	IIBSP-COV-2020-23	TOCOVID	Phase 2	Confirmation of SARS-CoV-2 infection by a microbiological test performed before randomization, no longer than 72 hours. Severity 3-4 according to the WHO 7-point ordinal scale.	Espagne	$\geq 18$	276	Tocilizumab 162 mg sc x 2 doses + tocilizumab 162mg sc x 2 doses at 12 hours (day 1)  Drug: Hydroxychloroquine 400 mg / 12h v.o. day 1 followed by 200 mg / 12h v.o. for 6 days (7 days in total)  Drug: Azithromycin 500 mg / day v.o. for 3 days	Hydroxychloroquine 400 mg / 12h v.o. day 1 followed by 200 mg / 12h v.o. for 6 days (7 days in total)  Drug: Azithromycin 500 mg / day v.o. for 3 days	In-hospital mortality [ Time Frame: Through hospitalization, an average of 2 weeks ] Need for mechanical ventilation in the Intensive Care Unit [ Time Frame: Through hospitalization, an average of 2 weeks ]	2 semaines	En recrutement	Fundació Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau Instituto de Salud Carlos III	Pere Domingo, MD, PhD pdomingo@santpau.cat	Hospitalisé	Modéré ou Sévère

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Financement	Contacts	Lieu Intervention	Stade
Tocilizumab	NCT04332913	0064468/20	TOSCA	Inconnu	Patients with SARS-CoV-2 infection confirmed by tests (RT-PCR) and pulmonary involvement, hospitalized, at the end of the initial phase of high viral load of COVID-19 (apyretic > 72 hours and / or at least 7 days after onset of symptoms); Worsening of respiratory exchanges such as to require non-invasive or invasive ventilation support (BCRSS score $\geq$ 3). High levels of IL-6 (> 40 pg/mL) or alternatively CRP and/or ferritin and/or D-dimer and/or fibrinogen values higher than the reference values or rapidly increasing;	Italie	$\geq$ 18	30	Observationnelle	Pas de comparateur	Percentage of patients with complete recovery defined as fever disappearance and return to normal peripheral oxygen saturation values (SpO2) after 14 days from the end of treatment with tocilizumab. [ Time Frame: 14 days ]	1 an	Pre-recrutement	University of L'Aquila	Roberto Giacomelli, MD, PhD 0039 0862 434742 roberto.giacomelli@univaq.it	Hospitalisé	Sévère ou Critique
Tocilizumab	NCT04333914	ET20-076	IMMUNONCOVID	Phase 2	12. Histologically or cytologically confirmed diagnosis of advanced or metastatic hematological or solid tumor (hematological or solid tumor, any type and any localization). 13. Documented diagnosis of COVID-19 (diagnostic test performed in a certified laboratory) or symptoms of COVID-19 associated with radiological signs of pneumonia as described by Shi et al.; 14.	France	$\geq$ 18	273	Arm 1 : Cohort 1 (arm B): 200mg bid loading dose for 2 days then, 200 qd orally for 14 consecutive days. Cohorte 2 (arm E): 200mg bid loading dose for 2 days then, 200 qd/day orally, per os, for 14 consecutive days. Arm2 : Cohorte 1 (arm C): 0.3mg/Kg, intravenously, single infusion at Day 1 Arm 3 : Cohorte 2 (arm F): 400mg flat dose, intravenously, single infusion at Day 1	Standard of care In cohorts 1 and 2, patients allocated in the standard of care arms should receive best supportive care, as per the investigator's discretion and the local routine practices. With regards to the respiratory symptoms and medical resources at investigational site, the following should be given according to the patient's condition: oxygen supplementation, non-invasive ventilation, invasive ventilation, antibiotherapy, vasopressor support, renal replacement therapy, or extracorporeal membrane oxygenation.	28-day survival rate [ Time Frame: 28 days from randomization ] 28-day survival rate, defined by the proportion of patients still alive 28 days after randomization. The 28-day survival rate will be described in each arm of each co	3 mois	Pre-recrutement	Centre Leon Berard	Julien GAUTIER +33 4.26.55.68.29 julien.gautier@lyon.unicancer.fr	Hospitalisé	Oncologie

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Financement	Contacts	Lieu Intervention	Stade
Tocilizumab + Pembrolizumab	NCT04335305	MedOPP376	COPERNICO	Phase 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Laboratory confirmed COVID-19 infection defined with a positive reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) from any specimen and/or detection of SARS-CoV-2 immunoglobulin (IgM/IgG antibodies).</li> <li>- Diagnostic confirmation of pneumonia by either chest X-ray or thoracic CT scan (preferable).</li> <li>- Patient with severe acute respiratory syndrome related to COVID-19 under treatment as per hospital protocol during at least 48 hours.</li> <li>- Patients with Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score <math>\leq 3</math> at the time of signing ICF.</li> <li>- Life expectancy greater than 10 days.</li> <li>- Patients who are showing SpO<sub>2</sub> <math>\leq 92\%</math> on room air and/or patient who are showing SpO<sub>2</sub> <math>\leq 94\%</math> on room air</li> </ul>	Espagne	$\geq 18$	24	Tocilizumab 8 mg/kg (up to a maximum of 800 mg per dose) as an intravenous infusion over 60 minutes; single dose Pembrolizumab (MK3475) 200 mg as an intravenous infusion over 30 minutes; single dose.	Continued Standard of Care	Percentage of patients with normalization of SpO <sub>2</sub> $\geq 96\%$ [ Time Frame: through day 14 after study treatment initiation ] Assessed by hospital records	3 mois	Pre-recrutement	MedSIR	Alicia García +34 611 261 467 alicia.garcia@medsir.org	Soins intensifs	Critique
Tocilizumab	NCT04335071	2020-00691 2020DR2044 ( Other Identifier: Swissmedic )	CORON-ACT	Phase 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Admission to hospital</li> <li>- Confirmed SARS-CoV infection</li> <li>- Radiographic evidence compatible with Covid-19 pneumonia (X-ray/CT scan, etc.)</li> </ul>	Suisse	$\geq 30$ et $< 79$	100	Patients get one dose (= 8 mg/kg bodyweight, max. single dose 800 mg) Actemra® (active ingredient: TCZ) intravenously in 100 mL NaCl 0.9% after confirmation of progressive dyspnoea. Infusion time: 60 min. The procedure is repeated once if no clinical improvement in the 8-point WHO scale is observed.	Placébo	Number of patients with ICU admission [ Time Frame: 7 days after randomisation ] Number of patients with intubation [ Time Frame: 14 days after randomisation ] Number of patients with death [ Time Frame: 28 days after randomisation ]	28 jours	Pre-recrutement	University Hospital Inselspital, Berne Roche Pharma AG	Stephan Reichenbach, Prof. Dr.med. +41 31 631 56 98 stephan.reichenbach@ispm.unibe.ch  Peter M. Villiger, Prof. Dr. med. +41 (0)31 632 98 40 peter.villiger@insel.ch	Hospitalisé	Modéré ou Sévère

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Financement	Contacts	Lieu Intervention	Stade
Tocilizumab	NCT04339712	2020-001039-29 ( EudraCT Number )	ESCAPE	Phase 2	Confirmed infection by SARS-CoV-2 virus using molecular techniques as defined by the World Health Organization <sup>11</sup> Organ dysfunction defined as the presence of at least one of the following conditions: Total SOFA score greater than or equal to 2; Involvement of the lower respiratory tract	Grèce	≥18	20	In case of diagnosis of MAS, IV anakinra 200mg three times daily (every eight hours) for 7 days. Patients who will receive anakinra treatment and who suffer from kidney dysfunction will receive 50% of the dose i.e. 100mg anakinra three times daily for 15 days	In case of diagnosis of immune dysregulation IV tocilizumab 8mg/kg body weight once up to a maximum of 800mg. These patients will receive anakinra at the above dose in case they meet one of the following contra-indications for tocilizumab:  absolute neutrophil count less than 2,500/mm <sup>3</sup> ; absolute platelet count less than 100,000/mm <sup>3</sup> ; and AST or ALT more than 1.5 x the upper normal limit	Change of baseline total sequential organ failure assessment (SOFA) score [ Time Frame: Visit study day 8 ]  Improvement of lung involvement measurements [ Time Frame: Visit study day 8 ]  Increase of pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio [ Time Frame: Visit Study Day 8 ]	90 jours	Pre-recrutement	Hellenic Institute for the Study of Sepsis	Evangelos Giamarellos-Bourboulis, MD, PhD +302107480662 egiamarel@med.uoa.gr  Antigoni Kotsaki, MD, PhD +306946637164 antigonebut@yahoo.com	Hospitalisé ou Soins intensifs	Sévère ou Critique
Sarilumab	NCT04341870	APHP200375-3	CORIMUNO-VIRO	Phase 2/3	COVID-19 cases not requiring ICU at admission with moderate or severe pneumopathy according to the WHO Criteria of severity of COVID pneumopathy:  Moderate cases: Cases meeting all of the following criteria: [Showing fever and respiratory symptoms with radiological findings of pneumonia] AND [Requiring between 3L/min and 5L/min of oxygen to maintain SpO <sub>2</sub> >97%] OR Severe cases: Cases meeting any of the following criteria: [Respiratory distress ( ≥ 30 breaths/ min)] OR [Oxygen saturation≤93% at rest in ambient air; or Oxygen saturation ≤97 % with O <sub>2</sub> > 5L/min] OR [PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 300mmHg]	France	≥18 et < 80	60	Sarilumab: 400 mg in a 1 hour - I.V. infusion on D1 Azithromycin: oral administration, 500mg on D1 then 250mg QD on D2 to D5 (total duration 5 days) Hydroxychloroquine: oral administration, 600mg QD (200mg TID) from D1 to D10 (total duration 10 days)	Sarilumab: 400 mg in a 1 hour - I.V. infusion on D1	Need for ventilation (including invasive and non invasive ventilation), intensive care or death [ Time Frame: 14 days ] Events considered are: need for ventilation (including invasive and non invasive ventilation), transfer to the Intensive Care Unit, death or new do-not-resuscitate (DNR) decision in the absence ventilation and outside ICU.	90 jours	En recrutement	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris	David Saadoun, MD PhD 673081143 ext +33 david.saadoun@aphp.fr  Matthieu Resche-Rigon, MD PhD 685740240 ext +33 matthieu.resche-rigon@u-paris.fr	Hospitalisé	Modéré ou Sévère

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Financement	Contacts	Lieu Intervention	Stade
Tocilizumab	NCT04345445	TVCS-COVID19	-	Phase 3	<p>Hospitalised symptomatic COVID-19 patients 2( Presence of clinical and radiological signs of progressive disease, AND laboratory evidence indicative of risk for cytokine storm complications. All patients participating in this clinical trial must meet the following inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hospitalised symptomatic COVID-19 patients</li> <li>- Presence of clinical and radiological signs of progressive disease, AND laboratory evidence indicative of risk for cytokine storm complications:</li> <li>- Dyspnoea OR RR&gt;20 breaths/min AND O2 sat &lt;93% on RA OR increasing need for O2 supplementation to maintain O2 sat &gt;95% on RA WITH Radiological:</li> <li>- CXR or CT indicative of pneumonia OR worsening findings over time AND Laboratory:</li> <li>- CRP levels &gt;60 OR an increase of CRP &gt;20 over 12 hours WITH an increasing ferritin level OR declining lymphocyte counts</li> </ul>	Malaisie	≥18	310	Tocilizumab is given at 8 mg/kg (body weight) once and administered as an intravenous infusion within no less than 60 minutes.	Reconstituted methylprednisolone is infused over 30 minutes and administered at a dose of 120mg/day for 3 days	The proportion of patients requiring mechanical ventilation [ Time Frame: Through study completion, and average of 6 months ] Mean days of ventilation [ Time Frame: Through study completion, and average of 6 months ]	6 mois	Pre-recrutement	University of Malaya	<p>Adeeba Kamarulzaman, MBBS +603-79492050 adeeba@um.edu.my</p> <p>Reena Rajasuriar, PhD reena@um.edu.my</p>	Hospitalisé ou Soins intensifs	Sévère ou Critique

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Financement	Contacts	Lieu Intervention	Stade
Clazakizumab	NCT04343989	s20-00392	-	Phase 2	Confirmed COVID-19 disease Respiratory failure OR increasing O2 requirements over 24 hours, PLUS 2 or more of the following predictors for severe disease: CRP > 35 mg/L Ferritin > 500 ng/mL D-dimer > 1 mcg/L Neutrophil-Lymphocyte Ratio > 4 LDH > 200 U/L Increase in troponin in patient w/out known cardiac disease	États-Unis	≥18	30	Clazakizumab 12.5 mg The first dose will be administered as soon as possible after the patient is enrolled and randomized into the Clazakizumab 12.5 mg arm. The route of administration will be intravenous. Each dose will be administered as an infusion that is run over 30 minutes.  Clazakizumab 25 mg The first dose will be administered as soon as possible after the patient is enrolled and randomized into the Clazakizumab 25 mg arm. The route of administration will be intravenous. Each dose will be administered as an infusion that is run over 30 minutes.	Placébo	Incidence of serious adverse events associated with clazakizumab or placebo [ Time Frame: 60 days ]	60 jours	En recrutement	NYU Langone Health	Bonnie Lonze, MD 212-263-8365 bonnie.lonze@nyulangone.org Elaina Weldon, ACNP-BC 646-385-0920 elaina.weldon@nyulangone.org	Hospitalisé	Sévère
Sarilumab	NCT04345289	25032020	CCAP	Phase 3	Confirmed COVID-19 infection by presence of SARS-CoV-2 nucleic acid by polymerase chain reaction (PCR) Evidence of pneumonia given by at least one of the following: SpO2 ≤93% on ambient air or PaO2/FiO2 <300 mmHg/40 kPa OR Radiographic findings compatible with COVID-19 pneumonia Onset of first experienced symptom, defined as one respiratory symptom or fever, no more than 10 days before admission	Danemark	≥18	1 500	Arm1 : Convalescent anti-SARS-CoV-2 plasma Single infusion of convalescent anti-SARS-CoV-2 plasma (2 x 300 mL) Arm 2 : Sarilumab Pre-filled syringe 200 mg (1.14 mL) as a single dose Arm 3 : Hydroxychloroquine Tablets 600 mg/day for 7 days Arm 4 : Baricitinib Tablets 4 mg/day for 7 days	Injective placebo Saline 0.9% (600 ml) as an iv single dose infusion + placebo treatment with saline 0.9% (1.14 mL) as a single sc injection  Or Oral placebo Three glucose monohydrate placebo capsules daily for 7 days	All-cause mortality or need of invasive mechanical ventilation [ Time Frame: 28 days ] Composite outcome	90 jours	Pre-recrutement	Thomas Benfield	Thomas Benfield, MD, DMSc +45 38622302 thomas.lars.benfield@regionh.dk	Hospitalisé	Sévère

Tableau A-2 Études primaires avec des paramètres cliniques évaluées

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 +/- ÉT	Résultats comparateur +/- ÉT	p	RR, RC, RA + IC 95%	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
Xu X (Chine 2020)	Étude à devis ouvert, non randomisée (observationnelle)	5 au 14 février 2020	N=21 État sévère : 17/21 État critique : 4/21	Patients hospitalisés dans un état critique ou sévère selon <i>The Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (6th interim edition)</i>	<b>Tocilizumab</b> 400mg IV pour 1 dose (n=18) ou pour 2 doses (n=3) + soins de support (incluant lopinavir, methylprednisolone, oxygène et autre traitement symptomatique)	Aucun	<ul style="list-style-type: none"> <li>Température avant et après le tocilizumab</li> <li>Taux d'IL-6 avant le tocilizumab</li> <li>Saturation en O<sub>2</sub> avant et après le tocilizumab</li> <li>Formule sanguine complète sériée</li> <li>Tomodensitométrie 1 semaine après le tocilizumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Normalisation de la température corporelle dès le lendemain et reste stable ensuite (n=21)</li> <li>Amélioration de la saturation en O<sub>2</sub> :               <ul style="list-style-type: none"> <li>arrêt (n=1)</li> <li>diminution (n=15)</li> </ul> </li> <li>Normalisation des paramètres sanguins au jour 5               <ul style="list-style-type: none"> <li>lymphocytes (10/19)</li> <li>CPR (16/19)</li> <li>Pro-calcitonine (17/18)</li> </ul> </li> <li>Disparition des anomalies à l'imagerie (n=19)</li> <li>Aucun effet indésirable (n=21)</li> </ul>	s.o.	s.o.	s.o.	↑ (en faveur)	<p>Le tocilizumab améliore efficacement les symptômes cliniques et empêche la détérioration des patients atteints d'une forme sévère de la COVID-19.</p> <p>Par conséquent, le tocilizumab est un traitement efficace chez les patients atteints d'une forme sévère de la COVID-19.</p>
Gritti G (Italie 2020)	Étude à devis ouvert, rétrospective, non randomisée	11 au 24 mars 2020	N=21	Patients hospitalisés avec une pneumonie à COVID-19 ou SDRA (21/21 ventilation non-invasive)	Siltuximab 11 mg/Kg pour 1 dose (n=16) ou pour 2 doses (n=5) + soins de support	Aucun	<ul style="list-style-type: none"> <li>Taux de CRP</li> <li>Condition respiratoire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Condition respiratoire :               <ul style="list-style-type: none"> <li>améliorée (Retrait du CPAP/NIV) (n=7)</li> <li>état stable (n=9)</li> <li>détérioration (intubation ou décès) (n=5)</li> </ul> </li> <li>Normalisation du taux de CRP (n=21)</li> </ul>	s.o.	s.o.	s.o.	↑ (en faveur)	Le siltuximab a un rôle potentiel dans le traitement des patients atteints de COVID-19 qui ont développé une pneumonie/SDRA nécessitant un support ventilatoire.

**Tableau A-3 Guides cliniques des autorités internationales**

Juridictions	Tocilizumab	Sarilumab, Siltuximab
<b>Chine</b> (China Clinical Health Commission 2020)	<p>Patients dans un état sévère, avec une atteinte pulmonaire étendue et dont le niveau d'IL-6 est élevé</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Première dose de 4-8 mg/kg, la dose recommandée est de 400 mg, dans 100 mL de NaCl 0.9% en perfusion d'au moins 1 heure (maximum de 800 mg/dose);</li> <li>▪ Une deuxième dose peut être administrée 12 heures plus tard en cas de réponse clinique partielle ou incomplète à la même posologie;</li> <li>▪ Maximum de 2 doses au total;</li> <li>▪ Non recommandé chez les patients qui ont une infection active comme la tuberculose.</li> </ul>	Sans objet
<b>Italie</b> (SIMIT 2020)	<p>Pour les patients en fin de la phase initiale de grande charge virale de COVID-19 (afébrile &gt;72h et/ou après au moins 7 jours après le début des symptômes) présentant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une détérioration des échanges respiratoires nécessitant une ventilation non-invasive ou invasive (score BCRSS <math>\geq</math> 3);</li> <li>- Un niveau d'IL-6 élevé (&gt; 40 pg/mL); ou de façon alternative, une augmentation progressive des niveaux de D-dimère et/ou CRP et/ou ferritine et/ou fibrinogène</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes</li> <li>▪ 8 mg/kg chez les patients pesant 30 kg ou plus ou 12 mg/kg chez les patients pesant moins de 30 kg</li> </ul> <p>En l'absence d'amélioration clinique des signes et symptômes après la première dose, jusqu'à 3 doses supplémentaires de tocilizumab peuvent être administrées; l'intervalle entre les doses consécutives doit être d'au moins 8 heures</p> <p><u>Contre-indications :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Âge &lt; 18 ans;</li> <li>▪ AST/ALT &gt; 5 fois les valeurs normales</li> <li>▪ Neutrophiles &lt; 500 cellules/mm<sup>3</sup></li> <li>▪ Plaquettes &lt; 50 000 cellules/mm<sup>3</sup></li> <li>▪ Sepsis secondaire à un autre pathogène que COVID-19</li> <li>▪ Présence de comorbidités laissant suspecter un mauvais pronostic</li> <li>▪ Diverticulite compliquée ou perforation intestinale</li> <li>▪ Infection cutanée active</li> <li>▪ Thérapie immunosuppressive anti-rejet</li> </ul>	
<b>France</b> (Haut conseil de santé publique)	Les immunomodulateurs, de type tocilizumab sont réservés aux essais cliniques.	
<b>Belgique</b> (Consensus de cliniciens 2020)	Dans certains guides cliniques chinois, italien et belge, l'expérience suggère un effet favorable pour les patients les plus critiques souffrant de syndrome de libération de cytokines. Ce médicament pourrait être considéré sur une base individuelle chez le patient avec une inflammation persistante (IL-6, CRP, D-dimères et ferritine élevés) et SDRA nécessitant une ventilation mécanique sans signe de surinfection bactérienne ou septicémie.	Sans objet
<b>UK</b> (BMJ Best Practice)	Sans objet	Essais cliniques en cours avec le sarilumab
<b>Pays-Bas</b> (Dutch Center of Disease control)	Pas d'indication actuellement pour utiliser ces agents.	
<b>États-Unis</b>	Réfère au guide de l'OMS	Sans objet

(Centers for Disease Control and Prevention 6 avril 2020)		
<b>États-Unis</b> (ASHP)	Les données publiées qui supportent son utilisation sont très limitées.	Salirumab : Voir études cliniques
<b>Canada</b> (Prise en charge clinique des patients atteints d'une forme grave de la COVID-19-Lignes directrices provisoires)	Aucune mention	
<b>OMS</b> <b>ESICM</b> (European Society of Intensive Care Medicine and Society of Critical Care Medicine) <b>Surviving Sepsis Campaign COVID-19</b>	Données insuffisantes pour émettre une recommandation sur l'utilisation du tocilizumab chez les adultes dans un état critique	Sans objet
<b>Espagne</b> (Société espagnole de pharmacie hospitalière)	Preuves très limitées L'AEMPS (agence espagnole des médicaments et produits pharmaceutiques) recommande de réserver l'utilisation chez les patients qui répondent aux critères suivants : <ul style="list-style-type: none"><li>- Pneumonie interstitielle avec insuffisance respiratoire sévère (score=2)</li><li>- Détérioration respiratoire rapide nécessitant ventilation invasive ou non invasive (échelle de gravité respiratoire <math>\geq 3</math>)</li><li>- Défaillance d'organes (choc ou échelle SOFA <math>\geq 3</math>)</li><li>- Critères de réponse inflammatoire systémique grave tempête de cytokines :<ul style="list-style-type: none"><li>▪ IL-6 &gt; 40 pg/mL (ou D-dimère &gt; 1500)</li></ul></li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Patients <math>\geq 80</math>Kg : première dose de 600 mg, suivie d'une 2<sup>e</sup> dose de 600 mg avec 12h d'intervalle;</li><li>▪ Patients &lt; 80Kg : première dose de 600 mg, suivie d'une 2<sup>e</sup> dose de 400 mg avec 12h d'intervalle;</li><li>▪ Une 3<sup>e</sup> dose de 400 mg peut être administrée 16 à 24 heures après la 2<sup>e</sup> dose en cas de réponse clinique partielle ou incomplète (persistance de fièvre et aggravation des paramètres tels que CRP, IL-? ou D-dimère).</li></ul> <u>Contre-indications :</u> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Sepsis secondaire à un autre pathogène que COVID-19</li><li>▪ AST/ALT &gt; 5 fois les valeurs normales</li><li>▪ Neutrophiles &lt; 500 cellules/mm<sup>3</sup></li><li>▪ Plaquettes &lt; 50 000 cellules/mm<sup>3</sup></li><li>▪ Présence de comorbidités laissant suspecter un mauvais pronostic</li><li>▪ Diverticulite compliquée ou perforation intestinale</li><li>▪ Infection cutanée active</li><li>▪ Thérapie immunosuppressive anti-rejet</li></ul>	
<b>Australie</b>	Aucune mention	
<b>NICE</b>	Aucune mention	
<b>Malaisie</b>	Aucune mention	

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

Québec 

#### Siège social

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

#### Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12<sup>e</sup> étage, bureau 1200  
Montréal (Québec) H3A 2S9  
514 873-2563  
[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

