

Gordon et coll. (REMAP-CAP)

ECRA ouvert, NCT02735707
Multicentrique, International (6 pays), n = 803
Agences de santé des pays participants

Population incluse

Patients adultes hospitalisés pour une COVID-19, dont l'état est de sévère à critique et admis aux soins intensifs avec assistance respiratoire ou cardiovasculaire

Caractéristiques initiales

Âge moyen ± ET : Tocilizumab : 61,5 ± 12,5 ans
Sarilumab : 63,4 ± 13,4 ans
Standard de soins : 61,1 ± 12,8 ans

Co-morbidités :

Diabète

35,4%

Obésité

n.d.

Maladie cardiovasculaire

10,2%

Condition respiratoire

24,0%

Hypertension

n.d.

Asthme

n.d.

Échelon initial
(% population)

6 et + : 99,6%

Intervention

- Tocilizumab : 8 mg/kg IV (max. 800 mg)
Une seconde injection pouvait être administrée 12 à 24 h après, à la discrétion du clinicien (29%).
- Sarilumab : 400 mg IV (injection unique)

Comparateur

- Standard de soins

Délai entre l'apparition des symptômes et l'amorce du traitement – Médian (EIQ)

- Tocilizumab : n.d.
- Sarilumab : n.d.
- Standard de soins : n.d.

Taux de mortalité (21 jours)

- Tocilizumab : 28%
- Sarilumab : 22%
- Standard de soins : 36%
 - Tocilizumab : rapport de cotes médian ajusté (RCMa) = 1,64 (ICr à 95% : 1,14 à 2,35); probabilité de supériorité = 99,6%.
 - Sarilumab : RCMa = 2,01 (ICr à 95% : 1,18 à 4,71); probabilité de supériorité = 99,5%.

Jours sans assistance respiratoire ou cardiovasculaire (médiane – EIQ) au jour 21 :

- Tocilizumab : 10 jours (-1 à 16)
- Sarilumab : 11 jours (0 à 16)
- Standard de soins : 0 jours (-1 à 15)
 - Tocilizumab : RCMa = 1,64 (ICr à 95% : 1,25 à 2,14); probabilité de supériorité > 99,9%.
 - Sarilumab : RCMa = 1,76 (ICr à 95% : 1,17 à 2,91); probabilité de supériorité = 99,5%.

Effets indésirables majeurs (% population)

- Tocilizumab : 2,5%
- Sarilumab : 0,0%
- Standard de soins : 2,7%

Horby et coll. (RECOVERY)

ECRA ouvert, NCT04381936
Multicentrique, National, n = 4 116 (100 % Royaume-Uni)
National Institute for Health Research (NIHR)

Population incluse

Patients adultes hospitalisés pour une infection au SRAS-CoV-2 confirmée ou cliniquement suspectée. Inflammation systémique confirmée (PCR ≥ 75 mg/L) et saturation en oxygène < 92%.

Caractéristiques initiales

Âge moyen ± ET : Tocilizumab : 63,3 ± 13,7 ans
Standard de soins : 63,9 ± 13,6 ans

Co-morbidités :

Diabète

28,4%

Obésité

n.d.

Maladie cardiovasculaire

22,6%

Condition respiratoire

23,3%

Hypertension

n.d.

Asthme

n.d.

Échelon initial
(% population)

5 : 45%

6 : 41%

7 : 14%

Intervention

- Tocilizumab : 800 mg IV si > 90 kg
600 mg IV si > 65 kg et ≤ 90 kg
400 mg IV si > 40 kg et ≤ 65 kg
8 mg/kg IV si ≤ 40 kg

Comparateur

- Standard de soins

Délai entre l'apparition des symptômes et l'amorce du traitement – Médian (EIQ)

- Tocilizumab : 9 (7-13) jours
- Standards de soins : 10 (7-14) jours

Taux de mortalité (28 jours)

- Tocilizumab : 29%
- Standards de soins : 33%
 - rapport de taux (RT) = 0,86 (IC à 95% : 0,77 à 0,96); p = 0,0066

Ventilation mécanique ou décès au jour 28

- Tocilizumab : 33%
- Standards de soins : 38%
 - risque relatif (RR) = 0,85 (IC à 95% : 0,78 à 0,93); p = 0,0005

Effets indésirables majeurs – arythmie cardiaque majeure (% population)

- Tocilizumab : 5%
- Standard de soins : 6%

Rosas et coll. (COVACTA)

ECRA à double insu, NCT04320615
Multicentrique, International (9 pays), n = 438
Hoffmann-La Roche Ltd et Fonds fédéraux

Population incluse

Patients adultes hospitalisés pour une pneumonie à COVID-19 sévère (confirmée selon les critères de l'OMS et par imagerie)
SPO₂ ≤ 93 % ou PaO₂/FiO₂ < 300 mm Hg

Caractéristiques initiales

Âge moyen ± ET : Tocilizumab : 60,9 ± 14,6 ans
Placébo : 60,6 ± 13,7 ans

Co-morbidités :

Diabète	38,1%	Obésité	20,5%
Maladie cardiovasculaire	28,1%	Condition respiratoire	n.d.
Hypertension	62,1%	Asthme	n.d.

Échelon initial (% population)

4 : 3,4% 5 : 27,9% 6 : 30,4% 7 et + : 38,4%

Intervention

- Tocilizumab : 8 mg/kg IV (jusqu'à 800 mg)
Une seconde injection pouvait être administrée de 8 à 24 h après, à la discrétion du clinicien.

Comparateur

- Placébo

Délai entre l'apparition des symptômes et l'amorce du traitement – Médian (intervalle)

- Tocilizumab : 11 (1-49) jours
- Placébo : 10 (2-50) jours

Taux de mortalité (28 jours)

- Tocilizumab : 19,7%
- Placébo : 19,4%
- Différence = 0,3 (IC à 95% : - 7,6 à 8,2); p = 0,94.

Statut clinique sur une échelle de 1 (sortie d'hôpital) à 7 (mort) au jour 28 :

- Tocilizumab : 1,0
- Placébo : 2,0
- Différence = - 1,0 (IC à 95% : - 2,5 à 0,0); p = 0,31.

Effets indésirables majeurs – infections secondaires (% population)

- Tocilizumab : 38,3%
- Placébo : 40,6%

Stone et coll.

ECRA à double insu, NCT04356937
Multicentrique, National, n = 243 (100 % États-Unis)
Genentech

Population incluse

Patients adultes (19 à 85 ans) hospitalisés pour une infection à COVID-19 confirmée (stade modéré) avec au moins deux des critères suivants :

- fièvre (> 38°C) au cours des 72 h avant admission
- infiltrats pulmonaires
- assistance en oxygène nécessaire au maintien d'une saturation en O₂ > 92 %

Caractéristiques initiales

Âge médian (EIQ) : Tocilizumab : 61,6 (46,4-69,7) ans
Placébo : 56,5 (44,7-67,8) ans

Co-morbidités :

Diabète	31%	Obésité	50%
Maladie cardiovasculaire	19%	Condition respiratoire	9%
Hypertension	49%	Asthme	9%

Échelon initial (% population)

4 : 16% 5 : 80% 6 : 4%

Intervention

- Tocilizumab : 8 mg/kg IV en injection unique (jusqu'à 800 mg)

Comparateur

- Placébo

Délai entre l'apparition des symptômes et l'amorce du traitement – Médian (EIQ)

- Tocilizumab : 9 (6-13) jours
- Placébo : 10 (7-13) jours

Taux de mortalité (28 jours)

- Tocilizumab : 5,6%
- Placébo : 3,8%
- Rapport des risques instantanés (RRI) = 1,52 (IC à 95% : 0,41 à 5,61); p = n.d.

Ventilation mécanique ou décès au jour 28

- Tocilizumab : 10,6%
- Placébo : 12,5%
- RRI ajusté = 0,66 (IC à 95% : 0,28 à 1,52); p = 0,64.

Effets indésirables majeurs – infections secondaires (% population)

- Tocilizumab : 8,1%
- Placébo : 17,1%
- p = 0,03.

Salvarani et coll.

ECRA ouvert, NCT04346355
Multicentrique, National, n = 126 (100 % Italie)
Ministère italien de la Santé et ressources locales

Population incluse

Patients adultes hospitalisés pour une pneumonie à COVID-19 (confirmée par RT-PCR), dont l'état de santé ne requiert pas l'usage d'une ventilation mécanique invasive, PaO₂/FiO₂ entre 200 et 300 mm Hg, fièvre (> 38°C) au cours des 2 jours précédents, PCR ≥ 10 mg/dL ou ≥ 2 x la mesure à l'admission

Caractéristiques initiales

Âge médian (EIQ) : Tocilizumab : 61,5 (51,5-73,5) ans
Standard de soins : 60,0 (54,0-69,0) ans

Co-morbidités :

Diabète	15,1%	Obésité	32,2%
Maladie cardiovasculaire	n.d.	Condition respiratoire	3,2%
Hypertension	44,4%	Asthme	n.d.

Échelon initial (% population)

4 ou 5 : 100%

Intervention

• 8 mg/kg IV (jusqu'à 800 mg) suivie d'une seconde injection après 12 h.

Comparateur

• Standard de soins

Délai entre l'apparition des symptômes et l'amorce du traitement – Médian (EIQ)

• Tocilizumab : 7 (4-11) jours
• Standards de soins : 8 (6-11) jours

Taux de mortalité (30 jours)

• Tocilizumab : 3,3 %
• Standards de soins : 1,6 %
→ RT = 2,10 (IC à 95 % : 0,20 à 22,6); p = n.d.

Aggravation clinique avec PaO₂/FiO₂ < 150 mm Hg, ventilation mécanique ou décès au jour 14

• Tocilizumab : 28,3 %
• Standards de soins : 27,0 %
→ RT = 1,05 (IC à 95 % : 0,59 à 1,86); p = 0,87.

Effets indésirables majeurs – infections secondaires (% population)

• Tocilizumab : 1,7 %
• Standard de soins : 6,3 %

Hermine et coll. (CORIMUNO-TOCI)

ECRA ouvert, NCT04331808
Multicentrique, National, n = 131 (100 % France)
Ministère français de la Santé et fondations locales

Population incluse

Patients adultes hospitalisés pour une pneumonie à COVID-19 de modérée à sévère (confirmée par RT-PCR et/ou imagerie) avec pneumonie modérée ou grave (O₂ > à 3 L/min) mais sans ventilation ou admission aux soins intensifs, soit un score de 5 et + sur l'échelle de progression clinique de l'OMS (WHO-CPS)

Caractéristiques initiales

Âge médian (EIQ) : Tocilizumab : 64,0 (57,1-74,3) ans
Standard de soins : 63,3 (57,1-72,3) ans

Co-morbidités :

Diabète	33,6%	Obésité	n.d.
Maladie cardiovasculaire	31,3%	Condition respiratoire	4,6%
Hypertension	n.d.	Asthme	6,3%

Échelon initial (% population)

5 : 100%

Intervention

• Tocilizumab : 8 mg/kg IV (jusqu'à 800 mg)
Une seconde injection pouvait être administrée au jour 3, à la discrétion du clinicien.

Comparateur

• Standard de soins

Délai entre l'apparition des symptômes et l'amorce du traitement – Médian (EIQ)

• Tocilizumab : 10 (7-13) jours
• Standards de soins : 10 (8-13) jours

Taux de mortalité (28 jours)

• Tocilizumab : 11 %
• Standards de soins : 12 %
→ RRI ajusté = 0,92 (IC à 95 % : 0,33 à 2,53); p = n.d.

Ventilation mécanique ou décès au jour 14

• Tocilizumab : 17 %
• Standards de soins : 27 %
→ RRI médian = 0,58 (IC à 95 % : 0,26 à 1,23); p = n.d.

Effets indésirables majeurs – infections secondaires (% population)

• Tocilizumab : 3,2 %
• Standard de soins : 19,4 %

Acronymes et abréviations : EIQ : Écart interquartile; ET : Écart type; FIO₂ : fraction inspirée en oxygène; IC : Intervalle de confiance; ICr : Intervalle crédible; LDH : Lactate déhydrogénase; n.d. : Non disponible; PaO₂ : pression partielle d'oxygène; PCR : Protéine C réactive; RC : Rapport de cote; RR : risque relatif; RT : Rapport de taux; RT-PCR : *Reverse transcription polymerase chain reaction*; RRI : Rapport des risques instantanés; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë; SpO₂ : saturation pulsée en oxygène

Veiga et coll. (TOCIBRAS)

ECRA ouvert, NCT04403685

Multicentrique, National, n = 129 (100 % Brésil)

Hôpitaux et établissements de recherche participants

Salama et coll. (EMPACTA)

ECRA à double insu, NCT04372186

Multicentrique, International (6 pays), n = 377

Genentech

Population incluse

Patients adultes hospitalisés pour une COVID-19 sévère dont les symptômes sont présents depuis plus de 3 jours et avec assistance respiratoire ou cardiovasculaire et élévation d'au moins deux biomarqueurs d'inflammation (PCR, D-dimères, ferritine, LDH).

Caractéristiques initiales

Âge moyen (ET): Tocilizumab: 57,4 (15,7) ans
Standard de soins: 57,5 (13,5) ans

Co-morbidités :

Diabète	32,6%	Obésité	24%
Maladie cardiovasculaire	10,9%	Condition respiratoire	3,1%
Hypertension	49,6%	Asthme	3,9%

Échelon initial (% population)

5 : 52% 6 : 32% 7 et + : 16%

Intervention

• Tocilizumab : 8 mg/kg IV (jusqu'à 800 mg)

Comparateur

• Standard de soins

Délai entre l'apparition des symptômes et l'amorce du traitement – Moyen (ET)

• Tocilizumab: 10,0 (3,1) jours
• Standards de soins: 9,5 (3,0) jours

Taux de mortalité (15 jours)

• Tocilizumab: 17%
• Standards de soins: 3%
→ RC = 6,42 (IC à 95%: 1,59 à 43,2); exploratoire et non ajusté

Taux de mortalité (28 jours)

• Tocilizumab: 21%
• Standards de soins: 9%
→ RC = 2,70 (IC à 95%: 0,97 à 8,35); exploratoire et non ajusté

Ventilation mécanique ou décès au jour 15

• Tocilizumab: 28%
• Standards de soins: 20%
→ RC = 1,54 (IC à 95%: 0,66 à 3,66); p = 0,32

Effets indésirables majeurs – infections secondaires (% population)

• Tocilizumab: 15%
• Standard de soins: 16%

Population incluse

Patients adultes hospitalisés pour une pneumonie à COVID-19 (confirmée par RT-PCR et/ou imagerie) dont l'état de santé ne requiert pas l'usage de ventilation
SpO₂ < 94 %.

Caractéristiques initiales

Âge moyen ± ET: Tocilizumab: 56,0 ± 14,3
Placébo: 55,6 ± 14,9

Co-morbidités :

Diabète	40,6%	Obésité	24,4%
Maladie cardiovasculaire	8,0%	Condition respiratoire	n.d.
Hypertension	48,3%	Asthme	11,4%

Échelon initial (% population)

4 : 9,3% 5 : 64,2% 6 : 26,5%

Intervention

• Tocilizumab : 8 mg/kg IV (jusqu'à 800 mg)
Une seconde injection pouvait être administrée de 8 à 24 h après, à la discrétion du clinicien.

Comparateur

• Placébo

Délai entre l'apparition des symptômes et l'amorce du traitement – Médian (intervalle)

• Tocilizumab: 8 (0-31) jours
• Placébo: 8 (0-36) jours

Taux de mortalité (28 jours)

• Tocilizumab: 10,4%
• Placébo: 8,6%
→ Différence pondérée = 2% (IC à 95%: - 5,2% à 7,8%); p = n.d.

Ventilation mécanique ou décès au jour 28

• Tocilizumab: 12,0%
• Placébo: 19,3%
→ RRI = 0,56 (IC à 95%: 0,33 à 0,97); p = 0,04.

Effets indésirables majeurs – infections secondaires (% population)

• Tocilizumab: 5,2%
• Standard de soins: 7,1%

Acronymes et abréviations: EIQ: Écart interquartile; ET: Écart type; FIO₂: fraction inspirée en oxygène; IC: Intervalle de confiance; ICr: Intervalle crédible; LDH: Lactate dehydrogenase; n.d.: Non disponible; PaO₂: pression partielle d'oxygène; PCR: Protéine C réactive; RC: Rapport de cote; RR: risque relatif; RT: Rapport de taux; RT-PCR: Reverse transcription polymerase chain reaction; RRI: Rapport des risques instantanés; SDRA: syndrome de détresse respiratoire aiguë; SpO₂: saturation pulsée en oxygène

Lescure et coll.

ECRA à double insu, NCT04327388
Multicentrique, International (11 pays), n = 416

Sanofi



Population incluse

Patients adultes hospitalisés pour une infection au SRAS-CoV-2 confirmée (stade de sévère à critique) et avec une preuve de pneumonie à l'imagerie ou à l'auscultation.

Caractéristiques initiales

Âge médian (EIQ) : Sarilumab 400 mg : 58,0 (48,0-67,0) ans
Sarilumab 200 mg : 58,0 (51,0-67,0) ans
Placébo : 60,0 (53,0-69,5) ans

Co-morbidités :

Diabète	26,4%	Obésité	20,7%
Maladie cardiovasculaire	5,3%	Condition respiratoire	4,3%
Hypertension	42,5%	Asthme	4,1%

Échelon initial (% population)

5 : 61%

6 et + : 39%

Intervention

- Sarilumab : injection IV de 200 ou 400 mg
Une seconde injection pouvait être administrée de 24 à 48 h après, à la discrétion du clinicien.

Comparateur

- Placébo

Délai entre l'apparition des symptômes et l'amorce du traitement – Médian (EIQ)

- Sarilumab : n.d
- Placébo : n.d

Survie (29 jours)

- Sarilumab 400 mg : 92%
- Sarilumab 200 mg : 90%
- Placébo : 92%
- Différence sarilumab 400 mg vs placebo = 0,2
(IC à 95% : - 6,9 à 7,4); p = 0,85.
- Différence sarilumab 200 mg vs placebo = - 1,7
(IC à 95% : - 9,3 à 5,8); p = 0,63.

Durée avant une amélioration clinique ≥ 2 points sur une échelle de 1 (mort) à 7 (non hospitalisé) au jour 29 – jour médian (EIQ)

- Sarilumab 400 mg : 10 (9-13) jours
- Sarilumab 200 mg : 10 (9-12) jours
- Placébo : 12 (9-15) jours
- RRI sarilumab 400 mg vs placebo = 1,14
(IC à 95% : 0,84 à 1,54); p = 0,34.
- RRI sarilumab 200 mg vs placebo = 1,03
(IC à 95% : 0,75 à 1,40); p = 0,96.

Effets indésirables majeurs – infections secondaires (% population)

- Sarilumab 400 mg : 13%
- Sarilumab 200 mg : 11%
- Placébo : 12%

Acronymes et abréviations: EIQ : Écart interquartile; ET : Écart type; FIO₂ : fraction inspirée en oxygène; IC : Intervalle de confiance; ICr : Intervalle crédible; LDH : Lactate dehydrogenase; n.d. : Non disponible; PaO₂ : pression partielle d'oxygène; PCR : Protéine C réactive; RC : Rapport de cote; RR : risque relatif; RT : Rapport de taux; RT-PCR : Reverse transcription polymerase chain reaction; RRI : Rapport des risques instantanés; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë; SpO₂ : saturation pulsée en oxygène

Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux

Québec