

Toepassing van Tocilizumab bij gehospitaliseerde patiënten met COVID-19 in Suriname (juni 2021)

Informatie over Tocilizumab toediening

Eigenschappen

Tocilizumab (RoActemra) is een recombinant gehumaniseerd monoclonaal antilichaam dat zich bindt aan de interleukine-6 receptor. IL-6 is een pro-inflammatoire cytokine die betrokken is bij verschillende fysiologische processen (zoals T-cel-activatie, inductie van Ig-secretie en hepatische acutefase-eiwitsynthese en stimulering van hematopoëse) en bij de pathogenese van onder andere COVID-19.

Indicatiestelling:

Overweeg Tocilizumab bij de volgende patiënten:

- Binnen 72 uur na opname op een klinische afdeling of binnen 24 uur na opname op de ICU
- EN een indicatie voor high flow zuurstof (optiflow > 30 L/min) of NIV (en dus geen indicatie voor invasieve ventilatie)
OF respiratoir insufficiënt (Sat < 92% en/of ademhalingsfrequentie > 24/min) ondanks 15 L op een non rebreathing masker (NRM)
EN geen verwacht overlijden binnen 24 uur
- EN CRP \geq 7.5 mg/dL (75 mg/L)
- COVID-19 geïnduceerde longinflammatie is de meest aannemelijke verklaring en andere oorzaken van dyspnoe (m.u.v. longembolie) zijn uitgesloten: hartfalen, astma / COPD exacerbatie, renale overvulling
- Geen beperkingen t.a.v. reanimatie, invasieve beademing o.b.v. medische gronden of wens van de patient.

Dosering:

Eenmalige gift (fixed dose) van 400 mg IV.

Geef tocilizumab altijd in combinatie met dexamethason.

Geef altijd ivermectine op dag 0 en 6 als strongyloïdes profylaxe (tenzij dat al gegeven is).

De dosering ivermectine is bepaald op 0,2 mg/Kg toe te dienen op dag 0 (de dag waarop indicatie gesteld wordt voor behandeling met fraxiparine en dexamethason) en dag 6. Zie verder document Protocol ivermectine bij COVID-19.

Bijwerkingen:

- Bij meer dan 10% van de patiënten : bovenste luchtweginfecties, hypercholesterolemie
- Bij 1-10% : infecties (waaronder pneumonie en herpesinfectie), ulceratie in de mond, buikpijn, gastritis, jeuk, huiduitslag, urticaria, duizeligheid, hoofdpijn, stijging van ALAT en ASAT, stijging van totaal bilirubine, gewichtstoename, hypertensie, leukopenie, neutropenie, hypofibrinogenemie, conjunctivitis, hoesten, dyspneu, overgevoelighedsreacties (veelal bij de tweede tot de vijfde infusie),

infusiereacties (tijdens of binnen 24 uur na infusie) en vorming van antilichamen (zelden leidend tot ernstige overgevoeligheidsreacties)

- Ernstig (obv remap cap informatie onderzoeksprotocol):
 - o Ernstige thrombocytopenie
 - o Ernstige neutropenie
 - o Toename van ASAT/ALAT
 - o Gastrointestinale perforatie
 - o Allergische reacties, waaronder anafylactische reacties en angio-oedeem
 - o Secundaire opportunistische infecties.

Contraindicaties:

Vermijd tocilizumab bij patiënten met:

- reeds significante immuunsuppressie of immunodeficientie voor opname (gebruik van immunosuppressiva, chemotherapie, biologicals, onbehandelde HIV)
- nog een behandeling voor TBC gaande (actief dan wel latent)
- verhoogde leverenzymen (ALAT >5 ULN)
- hoog risico op maagperforatie
- ongecontroleerde / ernstige bacteriële, virale of schimmelinfectie
- neutropenie (<500 cellen per microliter = $0,5 \cdot 10^9/L$)
- trombopenie (<50,000 cells/ μL = $50 \cdot 10^9/L$)
- bekende hypersensitiviteit voor tocilizumab.

Vanwege onvoldoende veiligheidsgegevens in de zwangerschap alleen op strikte indicatie en na overleg met een gynaecoloog toedienen.

Data over de effectiviteit van tocilizumab bij patiënten < 18 jaar zijn nog niet beschikbaar.

Interacties

- Vaccinatie met levende micro-organismen kan een gegeneraliseerde infectie veroorzaken
- IL6 remt de CYP enzymen CYP450-3A4, -1A2 en -2C9 en daardoor het metabolisme van diverse geneesmiddelen die via deze enzymen gemetaboliseerd worden. Bij behandeling met tocilizumab normaliseert dit metabolisme en kunnen geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door deze enzymen minder werkzaam worden. Dit betreft: methylprednisolon, atorvastatine, calciumantagonisten, theofylline, fenprocoumon, fenytoïne, ciclosporine en benzodiazepines). Bij deze middelen moet men bedacht zijn op afname werking en waar nodig op geleide effect de dosering verhogen.

Werkwijze:

TZC checklist; een TZC checklist (Zie bijlage) dient na indicatie stelling en vooraf aan toediening worden ingevuld.

Wanneer patiënt(e) voldoet aan indicatie en er geen contra-indicaties aanwezig zijn kan gestart worden met de toediening. De checklist kan hierna worden gemaïld / geappt met drs. R. Bihariesingh of drs. R. Bansie. Er is een follow-up checklist (zie bijlage) welke vervolgens ook gemaïld of geappt kan worden.

Laboratoriumbepalingen:

Vooraf aan het starten met tocilizumab (dag 0); Astrup, CRP, ASAT, ALAT, LDH, VBB met differentiatie en indien ook beschikbaar d-dimeer en ferritine.

Voorts op dag 3, 5, 7, 10, 14 (indien nog opgenomen) deze bepalingen herhalen.

Bij persisterende levertest afwijkingen HbsAg en HCV serologie overwegen en consult infectieziekten.

Beeldvorming:

Vanwege de huidige druk en de beperkingen in het zorgstelsel worden er geen CT-scans van de thorax routinematig gemaakt bij COVID-19 patienten. Röntgendiagnostiek van de thorax en evaluatie middels bv CXR scoring system (primair ontwikkeld als semi-quantitatieve analyse van longbetrokkenheid gedurende COVID-19, Borghesi 2020) zou hiervoor gebruikt kunnen worden.

Een röntgenfoto op dag 3 en 7 wordt geadviseerd.

Toediening

Het is beschikbaar als concentraat voor infusievloeistof voor IV toediening.

Het concentraat voor infusie verdunnen met fysiologisch zout tot 100 mL.

Er zijn onvoldoende gegevens over de dosering bij een gestoorde nier- of leverfunctie. Overleg bij twijfel met een internist(-nefroloog).

Tocilizumab wordt voor toediening gereed gemaakt door een verpleegkundige. Meng voorzichtig door kantelen zodat geen schuim ontstaat (niet schudden).

Toedienen

- Dien in 60 minuten toe
- Na verdunnen in infuusvloeistof: binnen 8 uur starten met toedienen
- Alleen oplossingen die helder tot bijna doorschijnend, kleurloos tot licht geel en vrij van zichtbare deeltjes zijn, mogen worden verdund
- Geef tocilizumab niet tegelijk met andere medicatie over dezelfde infuuslijn.

Monitoring

- Controle van bloeddruk, pols en temperatuur voor start infuus en vervolgens 3x herhalen met 1/2uur tussenpozen na de start
- Gedurende de infusie en tenminste tot 1 uur na afloop van de infusie moet de patiënt worden geobserveerd vanwege het risico op overgevoelighedsreacties. (de kans hierop is klein gezien de combinatie met dexamethason)

- Zorg voor de start van het infuus dat er een noodkoffer aanwezig is
- 12 uur na de gift kan voor het eerst beoordeeld worden of er sprake is van een klinische verbetering. Het CRP daalt bijna altijd na geven van tocilizumab. Dit is dus geen juiste maat voor klinische verbetering
- Vervolg patiënten nauwlettend op het krijgen van superinfecties. Door gebruik van IL-6 remmers wordt de productie van CRP gedurende 14-28 dagen geremd (dieptepunt van CRP-productie ligt meestal tussen dag 7-15). Dit kan infecties maskeren. Let extra op klinische verschijnselen van infectie, ook als patiënt geen koorts heeft. Denk aan: ondertemperatuur, delirium, achteruitgang van urineproductie/nierfunctie, diarree, buikpijn, toename van sputumproductie, stollingsstoornissen en huiduitslag.

Wetenschappelijke onderbouwing

Tot de data van de REMAP-CAP en Recovery trials beschikbaar kwamen lieten de verschillende studies die de effectiviteit van tocilizumab bij patiënten met COVID-19 onderzochten wisselende resultaten zien waarbij het merendeel van deze studies geen overtuigende effecten toonden (Salvarini, JAMA, 2020; Hermine, JAMA, 2020; Stone, NEJM, 2020; Veiga, BMJ, 2021; Rosas, NEJM, 2021).

In de EMPACTA studie werd wél een significant effect gezien wanneer tocilizumab gegeven werd aan patiënten zonder mechanische ventilatie (ca 65% low flow O₂, ca 25% high flow O₂) met een inflammatoir profiel wat betreft het composite endpoint ventilation and death (Salama, NEJM, 2020). In tegenstelling tot de eerder gepubliceerde trials werd de meerderheid van de patiënten in de REMAP-CAP en recovery trials met de combinatie van dexamethason en tocilizumab behandeld. In de REMAP-CAP (30% high flow O₂, 40% non-invasieve beademing, 30% mechanische ventilatie) werd tocilizumab vroeg in het beloop gegeven aan 401 COVID patiënten met een mediane tijd tussen ziekenhuisopname en tocilizumab toediening van 1,2 dagen (0,8 – 2,8). IL-6 receptor blokkade was geassocieerd met een significante vermindering van de 90 dagen mortaliteit (OR 1,61 (1,25 – 2,08)) als ook een significant hoger aantal organ support free days (10 (IR -1 – 16 voor tocilizumab en 11 (IR 0-16 voor sarilumab) in vergelijking met de controle (0 (IR -1 – 15)) (REMAP-CAP Investigators, NEJM, 2021). **In de subgroep analyse was de mortaliteit alleen significant verschillend in de subgroep patiënten zonder mechanische ventilatie bij baseline** (met de kanttekening dat de groep patiënten met mechanische ventilatie kleiner was en dat de keuze voor optiflow, non-invasieve ventilatie, mechanische beademing tussen ziekenhuizen kan verschillen).

De data van de Recovery trial zijn slechts in pre-print beschikbaar (RECOVERY Collaborative Group, medRxiv, 2021). De Recovery trial is een gerandomiseerde open-label studie waarin tocilizumab werd gegeven (grotendeels in combinatie met dexamethason) aan 2022 patiënten met progressieve COVID-19, gedefinieerd als O₂ saturatie < 92% of O₂ behoeftig én een CRP ≥ 75 mg/L (46% low flow O₂, 41% high flow O₂/non-invasieve beademing, 13% invasieve beademing). **Ook in deze trial werd tocilizumab vroeg in het beloop gegeven met een mediane duur tussen ziekenhuisopname en tocilizumab toediening van 2 dagen (1-5)**. De 28-dagen mortaliteit was significant lager in de groep patiënten die met tocilizumab behandeld werd (29% tocilizumab versus 33% standard of care, RR 0,85 (0,77 – 0,96)). Patiënten zonder mechanische ventilatie, die tocilizumab kregen hadden significant minder risico om het composite endpoint mortaliteit en mechanische ventilatie te halen vergeleken met de patiënten die standard of care kregen (33% tocilizumab versus 38% standard of care, RR 0,85 (0,78 – 0,93)). In de analyse van de subgroepen met low flow O₂, high flow O₂/non-invasieve ventilatie en mechanische ventilatie ging de significantie verloren. **Het effect van tocilizumab op mortaliteit was significant in de groep patiënten die ≤ 7 dagen symptomen hadden (RR 0,81 (0,67 – 0,97)) in tegenstelling tot de subgroep patiënten met > 7 dagen symptomen waarbij het effect net niet meer significant was (RR 0,88 (0,77 – 1,01))**. Opvallend was dat het effect van tocilizumab met name optrad in de subgroep van patiënten die ook met steroïden werden behandeld.

Al met al lijkt tocilizumab voordelige effecten te laten zien wanneer het gecombineerd wordt met dexamethason bij ernstig zieke patiënten met zuurstofbehoefte en inflammatie, al dan niet met noodzaak tot

een vorm van ventilatoire ondersteuning, met name wanneer het vroeg in het beloop van de ziekenhuisopname gegeven wordt.

Omdat de beschikbaarheid van Tocilizumab in Suriname beperkt is, moeten keuzes gemaakt worden voor de indicatiestelling. Gezien de schaarste van intensive care bedden wordt de afweging gemaakt om tocilizumab in te zetten bij die patiënten met de hoogste kans dat overlijden of mechanische beademing kan worden afgewend.

Evaluatie omtrent een tweede dosis of latere toediening van tocilizumab is gaande.

Op dit moment wordt aanbevolen een eenmalige gift Tocilizumab toe te voegen aan de behandeling met dexamethason aan patiënten (zie eerder). Met de huidige voorraad kunnen 96 patienten geholpen worden. De verdeling van de tocilizumab zal zijn over de cohorten en ICUs van alle ziekenhuizen (AZP, LH, DH, SVZ, RZW en MMC).

Referenties:

RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Pessoa-Amorim G, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv. 2021;preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1>.

REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. N Engl J Med. 2021;Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33631065>.

COVACTA: Rosas IO, Brau N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia. N Engl J Med. 2021;Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33631066>.

TOCIBRAS: Veiga VC, Prats J, Farias DLC, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. BMJ. 2021;372:n84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33472855>.

EMPACTA: Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. N Engl J Med. 2021;384(1):20-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33332779>.

BACC Bay Tocilizumab Trial: Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. N Engl J Med. 2020;383(24):2333-2344. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33085857>.

CORIMUNO-TOCI-1: Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2021;181(1):32-40. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33080017>.

RCT-TCZ-C19: Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2021;181(1):24-31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33080005>.

Farmacotherapeutisch Kompas

Lareb

National institute of health

Delen van de tekst zijn overgenomen van het Erasmus MC COVID-19 behandelteam

Een overzicht van beschikbare studies is beschikbaar op de website van de NIH (National Institute of Health).

[Table: Interleukin-6 Clinical Data | COVID-19 Treatment Guidelines \(nih.gov\)](#)

Study Design	Methods	Results	Limitations and Interpretation
<p>Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 (RECOVERY Trial)</p> <p>Second randomization of the RECOVERY trial, an open-label, randomized controlled-platform trial assessing several treatments in hospitalized patients with COVID-19 in the United Kingdom (n = 4,116; 19% of all RECOVERY trial participants [n = 21,550])</p>			
<p>Key Inclusion Criteria:</p> <p>Suspected or laboratory-confirmed COVID-19</p> <p>Participant within 21 days of enrollment into the initial randomization of the RECOVERY trial</p> <p>Hypoxia evidenced by SpO₂ <92% on room air or receipt of supplemental oxygen</p> <p>CRP ≥75 mg/L</p> <p>Key Exclusion Criteria:</p> <p>Tocilizumab unavailable at participating hospital</p> <p>Evidence of active non-SARS-CoV-2 infection</p> <p>Interventions</p> <p>1:1 Randomization: Single dose of tocilizumab 8 mg/kg, and possible second dose, or Usual care</p> <p>Primary Endpoint:</p> <p>All-cause mortality through 28 days</p> <p>Secondary Endpoint:</p> <p>Time to discharge alive</p>	<p>Number of Participants:</p> <p>Tocilizumab (n = 2,022) and usual care (n = 2,094)</p> <p>Recruitment period: April 14, 2020, through January 24, 2021</p> <p>Mean age was 63.6 years.</p> <p>67% men / 68% white / 94% PCR+</p> <p>Admission until enrollment median 2 days (IQR 1–5).</p> <p>Median CRP 143 mg/L (IQR 107–204 mg/L).</p> <p>Baseline: 45% conventional oxygen, 41% on HFNC/noninvasive ventilation, 14% MV. At enrollment, 82% corticosteroids.</p> <p>Primary Outcomes:</p> <p>Mortality by Day 28 was lower in the tocilizumab arm than in the usual care arm (29% vs. 33%; rate ratio 0.86; 95% CI, 0.77–0.96).</p> <p>Subgroup analysis: Among those who required mechanical ventilation at baseline, mortality by Day 28 was similar in the tocilizumab and usual care arms (47% vs. 48%).</p> <p>Secondary Outcomes:</p> <p>The proportion of patients who were discharged alive within 28 days was greater in tocilizumab arm than usual care arm (54% vs.</p>	<p>Limitations:</p> <p>Open-label study</p> <p>Limited collection of AEs</p> <p>Only a small proportion of the participants were from ethnic or racial minority groups.</p> <p>Difficult to define exact subset of hospitalized patients in full RECOVERY cohort who were subsequently selected for secondary randomization/tocilizumab trial.</p> <p>Arbitrary cut off of CRP ≥75 mg/L</p> <p>Interpretation:</p> <p>Among hospitalized patients with severe or critical COVID-19 with hypoxia and elevated CRP levels (≥75 mg/L), tocilizumab was associated with reduced all-cause mortality and shorter time to discharge.</p>	

Study Design	Methods	Results	Limitations and Interpretation
Among those not on mechanical ventilation at enrollment, receipt of mechanical ventilation or death	47%; rate ratio 1.22; 95% CI, 1.12–1.34). Among those not on mechanical ventilation at baseline, the percentage of participants who met the secondary outcome of mechanical ventilation or death was lower in the tocilizumab arm than in the usual care arm (33% vs. 38%; risk ratio 0.85; 95% CI, 0.78–0.93).		
<p>Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients With COVID-19—Preliminary Report (REMAP-CAP)</p> <p>Multinational RCT in critically ill, hospitalized patients with COVID-19 (n = 865)</p>			
<p>Key Inclusion Criteria:</p> <p>Suspected or laboratory-confirmed COVID-19</p> <p>Admitted to ICU and receiving respiratory (=MV, NIV or optiflow >30 L) or cardiovascular organ support</p> <p>Key Exclusion Criteria:</p> <p>>24 hours since admission to ICU</p> <p>Presumption of imminent death with lack of commitment to full support</p> <p>Immunosuppression</p> <p>ALT >5 times ULN</p> <p>Interventions</p>	<p>Number of Participants:</p> <p>Tocilizumab plus SOC (n = 353), sarilumab plus SOC (n = 48), and SOC (n = 402)</p> <p>Recruitment period: April 19 through October 28, 2020</p> <p>Mean age 61.4 years. 73% men, 72% white, 84,4% PCR+</p> <p>Median time admission until enrollment 1.2 days (IQR 0.8–2.8 d).</p> <p>Median time ICU admission until enrollment: 13.6 hours (IQR 6.6–19.4 hours).</p> <p>Baseline level of oxygen support: 28.8% on HFNC, 41.5% on noninvasive ventilation, 29.4% on mechanical ventilation.</p>	<p>Limitations:</p> <p>Open-label study</p> <p>Very few patients randomized to receive sarilumab.</p> <p>Limited collection of AEs</p> <p>Low proportion of participants from ethnic/racial minority populations</p> <p>Interpretation:</p> <p>Among the patients with severe/critical COVID-19 who were on high-flow oxygen or noninvasive ventilation or who were</p>	

Study Design	Methods	Results	Limitations and Interpretation
<p><i>1:1 Randomization:</i> Single dose of tocilizumab 8 mg/kg, and possible second dose, plus SOC, <i>or</i> SOC</p> <p><i>Alternative 1:1:1 Randomization:</i></p> <p>Single dose of tocilizumab 8 mg/kg, and possible second dose, plus SOC, <i>or</i></p> <p>Single dose of sarilumab 400 mg IV plus SOC, <i>or</i> SOC</p> <p>Primary Endpoint:</p> <p>Composite endpoint measured on an ordinal scale combining in-hospital mortality (assigned value: -1) and days free of respiratory or cardiovascular organ support up to Day 21</p>	<p>In mITT analysis, majority of patients (719 of 792 [90%]) received corticosteroids.</p> <p>Primary Outcomes:</p> <p>Median number of organ support-free days was 10 (IQR -1 to 16 days), 11 (IQR 0–16 days), and 0 (IQR -1 to 15 days) for the tocilizumab, sarilumab, and SOC arms, respectively.</p> <p>Adjusted OR 1.64 (95% CrI, 1.25–2.14) for tocilizumab arm vs. SOC arm</p> <p>In-hospital mortality: 28.0% for patients receiving tocilizumab and 35.8% for patients receiving SOC (aOR 1.64; 95% CrI, 1.14–2.35).</p> <p>Percentage of patients who were not mechanically ventilated who progressed to intubation or death: 41.3% in tocilizumab arm vs. 52.7% in SOC arm.</p>	<p>mechanically ventilated and within 24 hours of ICU admission, the tocilizumab arm had lower mortality and shorter duration of organ support. This benefit of tocilizumab may be in conjunction with concomitant corticosteroids given the high rate of corticosteroid use among trial participants. REMAP-CAP enrolled patients within 24 hours of ICU level care who were undergoing rapid progression of respiratory dysfunction, a key difference to other tocilizumab trials.</p>	
<p>Tocilizumab in Nonventilated Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia (EMPACTA)</p> <p>Multinational, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 randomized trial in hospitalized patients with COVID-19 (n = 389)</p>			
<p>Key Inclusion Criteria:</p> <p>COVID-19 confirmed by PCR test and radiographic imaging</p> <p>Severe COVID-19 pneumonia (Sat < 94% roomair)</p> <p>Key Exclusion Criteria:</p>	<p>Number of Participants:</p> <p>mITT analysis: Tocilizumab (n = 249) and placebo (n = 128)</p> <p>Mean age 55.9 years., 59,2% men, 56% hispanic/Latin, 14,9% black/A Am, 12,7% American indian/Alaska native</p> <p>81% of participants were enrolled at sites in the United States.</p>	<p>Limitation:</p> <p>Interaction with steroids not explored</p> <p>Interpretation:</p> <p>Among patients with severe COVID-19, tocilizumab lowered rates of mechanical</p>	

Study Design	Methods	Results	Limitations and Interpretation
<p>Receipt of noninvasive ventilation or mechanical ventilation</p> <p>Interventions</p> <p><i>2:1 Randomization:</i></p> <p>Single dose of tocilizumab 8 mg/kg plus SOC, possible second dose if not improving, or Placebo plus SOC</p> <p>Primary Endpoint:</p> <p>Mechanical ventilation or death by Day 28</p> <p>Key Secondary Endpoints:</p> <p>Time to hospital discharge or readiness for discharge</p> <p>All-cause mortality by Day 28</p>	<p>Median time from symptom onset to randomization was 8 days.</p> <p>Percentage of participants who received concomitant medications</p> <p>Tocilizumab arm: 80.3% received corticosteroids (55.4% received examethasone) and 52.6% received RDV</p> <p>Placebo arm: 87.5% received corticosteroids (67.2% received examethasone) and 58.6% received RDV</p> <p>Primary Outcome:</p> <p>The cumulative proportion of patients who required MV or had died by Day 28 was 12.0% in the tocilizumab arm and 19.3% in the placebo arm (HR 0.56; 95% CI, 0.33–0.97; <i>P</i> = 0.04)</p> <p>Key Secondary Outcomes:</p> <p>The median time to hospital discharge or readiness for discharge was 6.0 days in the tocilizumab arm and 7.5 days in placebo arm (HR 1.16; 95% CI, 0.91–1.48).</p> <p>All-cause mortality by Day 28 was 10.4% (95% CI, 7.2% to 14.9%) in the tocilizumab arm and 8.6% (95% CI, 4.9% to 14.7%) in the placebo arm.</p> <p>SAEs were reported in 15.2% of patients in the tocilizumab arm and 19.7% in the placebo arm.</p>	<p>ventilation or death by Day 28 but provided no benefit in 28-day mortality.</p>	