

28 MARS 2020

**Réponse
rapide**

**COVID-19 et ruptures d'inventaire
de chloroquine et
d'hydroxychloroquine**

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

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) 978-2-550-86407-3 (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 ruptures d'inventaire de chloroquine et d'hydroxychloroquine. Québec, Qc : INESSS; 2020. 16 p.

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

COVID-19 : ruptures d'inventaire de chloroquine et d'hydroxychloroquine

Le présent document ainsi que les constats et prises de position 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, et spécifiquement dans le cadre de la pénurie d'hydroxychloroquine (HCQ) et de chloroquine (CQ). L'objectif est d'identifier les conditions médicales pour lesquelles il ne faut pas interrompre le traitement. Pour ce faire, l'INESSS a réalisé une recension sommaire de données dans la documentation publiée et la littérature grise et a consulté des experts pour informer les décideurs publics et les professionnels de la santé. 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 sa position.

POSITION DE L'INESSS

Basé sur l'avis d'experts qu'il a consultés et sur la documentation scientifique disponible au moment de sa rédaction, compte tenu du contexte de pénurie imminente d'hydroxychloroquine (HCQ) et de chloroquine (CQ), l'INESSS propose les recommandations suivantes :

- Il est **recommandé de réserver l'inventaire limité d'HCQ et de CQ** dans les situations suivantes :
 - lupus érythémateux disséminé (afin de minimiser le risque de complications de la maladie et de mortalité);
 - femmes enceintes (afin de minimiser le risque de rechute et de complications maternelles et néonatales);
 - enfants et adolescents atteints d'arthrite juvénile idiopathique;
 - patients identifiés par les médecins qui ont émis une ordonnance indiquant la nécessité de poursuivre l'HCQ (ou la CQ).

- Il est **recommandé d'interrompre temporairement** l'utilisation de l'HCQ (ou de la CQ) dans les autres situations, notamment:

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme palindromique, syndrome antiphospholipides, syndrome de Sjögren, myopathies inflammatoires, sclérodermie, connectivités mixtes et indifférenciées, lupus discoïde et subaigu, arthrite psoriasique, arthrose érosive des mains, alopecies cicatricielles, sarcoïdose cutanée, porphyrie cutanée tardive, morphee généralisée, lichen plan érosif, lucite, panniculite et vasculite cutanée.

La longue demi-vie d'élimination plasmatique de ces médicaments , de 30 à 60 jours pour l'HCQ et de 20 à 60 jours pour la CQ et ses métabolites, font en sorte qu'il est peu probable que l'arrêt temporaire du traitement affecte significativement la santé de la plupart des patients.

Les présentes recommandations ne remplacent pas le jugement du praticien.

Il est recommandé de poursuivre les traitements concomitants, à moins d'indication contraire du médecin.

**Il est recommandé de réévaluer la pertinence du traitement par l'HCQ (ou la CQ),
et de cesser le médicament s'il n'est plus indiqué.**

PRÉSENTATION SOMMAIRE DE LA DEMANDE

La majorité des substances premières des médicaments proviennent de la Chine. Or compte tenu que la Chine a été le point d'origine de la pandémie mondiale et qu'elle a été durement touchée, certains médicaments sont présentement difficile à obtenir. C'est le cas de la CQ (Aralen^{MC} et versions génériques) et de l'HCQ (Plaquenil^{MC} et versions génériques), des antipaludéens utilisés pour le traitement de plusieurs conditions médicales chroniques. L'intérêt de son usage comme traitement potentiel de la COVID-19 complique la situation (INESSS 2020). Une rupture d'approvisionnement de ces médicaments est anticipée : elle pourrait vraisemblablement également concerner la poudre de chloroquine mise en capsules.

L'objet de cette réponse rapide est d'identifier les conditions médicales chroniques dont l'interruption de traitement porterait préjudice grave. De plus, les présents travaux ont permis d'identifier les alternatives de traitements pour les patients qui reçoivent l'HCQ et la CQ pour des maladies chroniques (environ 30 000 québécois). L'HCQ est indiqué pour le traitement du lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde et le lupus discoïde. L'HCQ fait également l'objet d'une utilisation hors indications notamment dans le traitement du syndrome de Sjögren, du syndrome antiphospholipides, des myopathies inflammatoires, de l'arthrite juvénile idiopathique, du rhumatisme palindromique, de la sarcoïdose, des connectivités mixtes, des connectivités indifférenciées, de l'arthrose érosive des mains, de la polyarthrite rhumatoïde préclinique, de l'arthrite psoriasique et de la sclérodermie. À cela s'ajoute son utilisation dans certaines maladies dermatologiques telles l'alopecie cicatricielle, la porphyrie cutanée tardive, la morphee généralisée, le lichen plan érosif, la lucite, la panniculite et la vasculite cutanée.

L'action immunomodulatrice de l'HCQ serait médiée par le blocage des récepteurs de type Toll des cellules dendritiques plasmacytoïdes. L'inhibition de la transduction du signal de ces récepteurs empêche l'activation des cellules dendritiques et leur capacité à présenter des antigènes aux lymphocytes T, ce qui réduit le processus inflammatoire (Jačinová 2015). Les doses recommandées pour les adultes varient de 200 à 600 mg par jour selon la condition traitée (Sanofi-Aventis 2019). Toutefois, il est généralement recommandé de ne pas dépasser une dose quotidienne de 5 mg/kg afin de diminuer le risque de toxicité rétinienne (Mammor 2016).

MÉTHODOLOGIE

Questions d'évaluation : Dans le contexte de la présente pénurie de la CQ et de l'HCQ, quelles sont les conditions médicales chroniques pour lesquelles un arrêt temporaire du traitement entraînerait un préjudice grave à court terme aux patients ?

Critères de sélection : traitements du lupus érythémateux et de la polyarthrite rhumatoïde; sources d'informations retenues : études primaires, revues systématiques, guides de pratique clinique, sites de sociétés savantes publiés depuis 1990.

Méthodes de recension : *rheumatoid arthritis, lupus erythematosus*, hydroxychloroquine, chloroquine

Bases de données consultées : survol de la littérature grise et de *Medline*.

Synthèse narrative sans évaluation critique des articles inclus.

Consultation menée : groupe de plus de 13 experts composés de médecins spécialistes (dermatologues, immunologues, internistes, pédiatres, rhumatologues).
Aucun conflit d'intérêts n'est à déclarer.

CONSTATS DE L'INESSS

LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ (LED)

Le LED est une maladie chronique du système immunitaire conduisant à l'auto-immunité qui peut toucher entre autres, la peau, les articulations, les reins, le cerveau, la paroi des vaisseaux sanguins et le cœur. Cette maladie touche principalement les femmes en âge de procréer. L'HCQ et la CQ font partie de l'arsenal thérapeutique de base de cette maladie. La prise en charge thérapeutique vise la diminution ou la disparition des signes et des symptômes de la maladie, la prévention des complications liées à une inflammation chronique incontrôlée, la minimisation des effets indésirables du traitement ainsi que l'amélioration de la qualité de vie (Fanouriakis 2019). L'HCQ est recommandée chez tous les patients souffrant de LED, quelle que soit la sévérité de la maladie, car elle permet de diminuer :

- la mortalité de 50 % et les hospitalisations liées aux complications du LED (Alarcón 2007, Ruiz-Irastorza 2010),
- le recours aux traitements immunosuppresseurs et les poussées de la maladie (Canadian HCQ Study Group 1991, Tsakonas 1998).

Les experts consultés ainsi que des associations telles Lupus Canada et *Lupus Foundation of America* sont grandement préoccupées par la rupture d'inventaire imminente d'HCQ (voir le tableau 1). Ces associations ont interpellé leurs gouvernements respectifs afin de demander que l'accès à ce traitement pour les patients atteints de LED soit maintenu, une interruption de ce dernier pouvant gravement leur porter préjudice à court terme. Selon les données de la RAMQ, cette situation pourrait concerner environ 6 000 patients. Afin de réserver l'inventaire d'HCQ, il faut interrompre temporairement le traitement du plus grand nombre de personnes atteintes de maladies chroniques qui ont une ordonnance d'HCQ, à l'exception des patients lupiques, des femmes enceintes et des enfants et adolescents atteints d'arthrite juvénile idiopathique.

Grossesse

Selon une revue systématique récente, plusieurs études ont montré que la poursuite du traitement du LED avec l'HCQ durant la grossesse permet d'améliorer le devenir clinique des patientes sans augmenter le risque d'effets indésirables ou de malformations

congénitales (Bermas 2020). Plus spécifiquement, il a été observé que des patientes enceintes traitées avec l'HCQ :

- présentaient des scores d'activité du lupus moins élevés que celles dont le traitement avait été interrompu (Clowse 2006);
- étaient moins susceptibles de connaître une poussée de la maladie (Clowse 2006);
- nécessitaient des doses moins élevées de prednisone (Levy 2001);

Par ailleurs, des données indiquent une diminution de la survenue de maladies cardiaques congénitales chez les fœtus de mères qui ont été exposées à l'HCQ en présence d'anticorps anti-Ro/SSA et anti-La/SSB (Izmirly 2017). Finalement, une étude récente a montré que les patientes enceintes traitées à l'HCQ avaient un risque plus faible de prééclampsie et d'accouchement prématuré que celles qui n'étaient pas traitées à l'aide de l'HCQ (Do 2020).

Les experts consultés sont unanimes : le traitement à l'HCQ ne doit absolument pas être cessé, même temporairement, chez ces patientes.

Lupus cutané

En dehors du lupus érythémateux disséminé, les autres formes de lupus les plus fréquemment rencontrées sont le lupus cutané discoïde et le lupus cutané subaigu. L'utilisation de l'HCQ est indiquée en première intention pour le traitement systémique du lupus cutané et du lupus érythémateux discoïde (Company-Quiroga 2019, Jessop 2017). D'autres alternatives thérapeutiques sont utilisées, entre autres, la clofazimine, les rétinoïdes, le méthotrexate et les agents biologiques (abatacept - Orencia^{MC} -, étanercept - Enbrel^{MC} -, rituximab - Rituxan^{MC} -, etc.) (Jessop 2017). Ils ne sont pas homologués par Santé Canada pour le traitement de cette condition, et plusieurs ne sont pas remboursées pour le traitement du lupus.

Selon les experts consultés, une pause thérapeutique pourrait être considérée pour certains patients, en prévision d'une rupture d'inventaire d'HCQ liée à la COVID-19.

Myopathies inflammatoires

Malgré le peu d'études cliniques de grande envergure, l'HCQ constitue généralement le traitement initial de la dermatomyosite cutanée en ajout aux traitements topiques. Le méthotrexate peut être débuté en cas d'échec ou d'intolérance à l'antipaludéen (Cobos 2020). Toutefois, selon les experts consultés, une pause thérapeutique pourrait être considérée chez la plupart des patients, en prévision d'une rupture d'inventaire d'HCQ liée à la COVID-19.

Syndrome de Sjögren

Le syndrome de Sjögren est une maladie autoimmune multisystémique ciblant les glandes exocrines et pouvant mener à des manifestations extraglandulaires qui sont traitées notamment par des glucocorticoïdes, l'HCQ et des immunosuppresseurs

(méthotrexate, léflunomide, azathioprine, cyclophosphamide, mycophenolate) (Casals 2020). Il importe de mentionner qu'une étude clinique à répartition aléatoire sur 120 patients n'a pas démontré une amélioration statistiquement significative de la douleur, de la sécheresse et de la fatigue chez des patients traités à l'aide d'HCQ comparativement à ceux recevant le placebo (Gottenberg 2014). Selon les experts consultés, une pause thérapeutique pourrait être considérée chez la plupart des patients, en prévision d'une rupture d'inventaire d'HCQ liée à la COVID-19.

Syndrome antiphospholipides

Des études suggèrent que l'HCQ aurait un effet protecteur contre la thrombose chez les patients lupiques porteurs d'anticorps antiphospholipides ou qui présentent un syndrome antiphospholipides primaire (Schmidt-Tanguy 2013). L'HCQ pourrait être utilisée conjointement avec le traitement conventionnel du syndrome antiphospholipides par anticoagulant chez les patients à risque de récurrence thrombotique ou de complications obstétricales. Les experts consultés sont d'avis, qu'en prévision d'une pénurie d'HCQ liée à la COVID-19, l'interruption temporaire de l'HCQ devrait être considérée selon la condition des patients.

Sclérodermie

La sclérodermie est une maladie fibrosante de la peau (sclérodermie localisée) qui peut aussi toucher les organes internes (sclérodermie systémique). Les traitements disponibles aident à atténuer les symptômes et à ralentir l'évolution de la maladie. L'HCQ fait partie de l'arsenal thérapeutique bien que son efficacité n'ait pas été démontrée par des essais cliniques (Sclérodermie Québec).

Maladies dermatologiques

L'HCQ et la CQ sont utilisées pour traiter certaines maladies dermatologiques telles l'alopecie cicatricielle, la sarcoïdose cutanée, la porphyrie cutanée tardive, la morphee généralisée, le lichen plan érosif, la lucite, la panniculite et la vasculite cutanée. L'utilisation de l'HCQ et de la CQ pour le traitement de ces maladies est généralement basée sur un petit nombre d'études de faible envergure (Chiang 2010, Mosam 2004, Jones 1990, Singal 2019, Kumar 2019) et les experts consultés sont d'avis qu'il est acceptable d'interrompre ce traitement pour certains patients en prévision d'une rupture d'inventaire en contexte d'urgence sanitaire. Il est à souligner que cette situation clinique n'affecte qu'un faible nombre de patients au Québec.

Polyarthrite rhumatoïde (PAR)

La PAR est une maladie inflammatoire qui peut mener à une destruction des articulations et à une incapacité physique importante pour les patients qui en sont atteints. L'utilisation d'un antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM), tel l'HCQ, est l'approche de traitement initial pour cette maladie. Actuellement, trois autres ARMM sont inscrits sur les listes: le méthotrexate (versions génériques), le léflunomide (Arava^{MC} et version génériques) et la sulfasalazine (versions génériques). Le méthotrexate est l'ARMM de choix et l'HCQ est le plus souvent ajouté au méthotrexate lors de maîtrise inadéquate de

la maladie ou il est utilisé en monothérapie lors de contre-indication ou d'intolérance au méthotrexate (CRA 2012). Des agents biologiques peuvent également être utilisés, seuls ou en combinaison, afin de réduire l'inflammation et l'enflure des articulations et de soulager la douleur, entre autres, l'abatacept, l'éta nercept, le rituximab (Singh 2012). Il est également possible d'avoir recours à d'autres agents biologiques remboursés tels l'adalimumab (Humira^{MC}), le certolizumab pegol (Cimzia^{MC}), le golimumab (Simponi^{MC}), le sarilumab (Kevzars^{MC}), le tocilizumab (Actemra^{MC}) et le tofacitinib (Xeljanz^{MC}).

Les patients utilisant l'HCQ en monothérapie risquent une rechute avec des symptômes invalidants et le délai avant d'observer une réponse à la suite de l'instauration d'un ARMM est de plusieurs semaines. Toutefois, selon les experts consultés, il peut être acceptable de cesser l'HCQ chez certains patients notamment ceux atteints d'une PAR stable, qui le reçoivent en thérapie combinée, en prévision d'une rupture d'inventaire en contexte d'urgence sanitaire. Selon les plus récentes données d'un registre local (RHUMADATA[®]), 40 % des patients qui ne nécessitent pas un traitement avec un agent biologique reçoivent l'HCQ en monothérapie. Un des experts consultés souligne que la moitié d'entre eux est à risque de rechute si l'administration d'HCQ est interrompue. Il importe de mentionner que les glucocorticoïdes peuvent être utilisés pour traiter les poussées.

Grossesse et PAR

Une interruption thérapeutique chez une femme enceinte atteinte de PAR peut mener à une rechute qui augmente le risque de complications maternelles et fœtales tel un accouchement prématuré. À cela s'ajoute la possibilité d'une exposition à un glucocorticoïde pendant la grossesse afin de contrôler la poussée induite par l'interruption de l'HCQ (de Man 2009). Ainsi, cette situation clinique pourrait soumettre les patientes à un plus grand risque d'infection du fait de l'action immunosuppressive des corticoïdes. Selon l'avis des experts, l'HCQ devrait être maintenue en période de pandémie.

Arthrite juvénile idiopathique

L'HCQ n'est pas souvent prescrite pour traiter l'arthrite juvénile idiopathique. Elle peut cependant être utilisée en combinaison avec d'autres ARMM lorsque les patients présentent une forme réfractaire ou des complications systémiques (Hügler 2017). L'interruption du traitement à l'HCQ pourrait entraîner une rechute de la maladie ou une aggravation des complications associées à l'arthrite juvénile, chez ces patients. Les experts consultés recommandent donc la poursuite du traitement à l'HCQ chez ceux âgés de 18 ans ou moins. Il est à souligner que cette situation clinique n'affecte qu'un faible nombre d'enfants et d'adolescents au Québec.

Autres formes d'arthrite inflammatoire

L'approche thérapeutique de l'arthrite psoriasique repose généralement sur les mêmes médicaments que la PAR et les autres formes d'arthrites inflammatoires, moins fréquentes. Plusieurs ARMM, autre que l'HCQ sont inscrits sur les listes notamment le méthotrexate, le léflunomide, la sulfasalazine et l'azathioprine (Gossec 2016).

PRISE DE POSITION DES SOCIÉTÉS SAVANTES

Étant donné l'absence d'alternatives thérapeutiques non immunosuppressives pour la plupart des patients atteints de maladies rhumatologiques chroniques, notamment la PAR et le LED, les sociétés savantes recommandent généralement la poursuite des traitements d'HCQ et de CQ. Les prises de positions et recommandations des différents organismes pertinents sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Prises de positions et recommandations des organismes et des sociétés savantes

Organisme	Résumé des recommandations	Date de mise à jour
Canadian rheumatology association	<ol style="list-style-type: none"> 1. Les patients qui souffrent de maladies rhumatismales doivent continuer de prendre leurs médicaments. 2. Les patients atteints de maladies rhumatismales qui sont en isolement ou en quarantaine (sans symptômes de maladie infectieuse) doivent continuer de prendre leurs médicaments. 3. Chez les patients qui souffrent de maladies rhumatismales sous corticothérapie, NE PAS CESSER les corticostéroïdes; ces derniers pourraient devoir être ajustés en présence d'une infection. 4. Un patient atteint de maladie rhumatismale qui est sous immunosuppresseurs et qui présente de la fièvre, de la toux ou un essoufflement doit consulter et mentionner qu'il est sous immunosuppresseurs. [...] En général, en cas d'infection, il est prudent d'envisager une suspension <u>temporaire</u> des antirhumatismaux modifiant la maladie (ARMM) synthétiques et biologiques. Ces derniers peuvent ensuite être repris lorsque le médecin traitant estime que l'infection est suffisamment résolue. 	17 mars 2020
Lupus Canada	<p>Anti-malarial medication like hydroxychloroquine play a critical role for people living with systemic lupus erythematosus – the most common form of lupus. For those living with lupus, hydroxychloroquine is proven to reduce mortality by 50%, prevent disease flares, reduce the need for hospitalization and potentially harmful immunosuppressive drugs, as well as prevent cardiovascular complications and infections. "While we welcome clinical trials, and applaud pharmaceutical companies who have donated the drug for these trials, in an attempt to find a treatment for and slow the spread of COVID-19, we are greatly concerned about irresponsible messaging, suggesting that 'everyone' should take this drug in the face of very little evidence," said Dr. Christine Peschkin, Chair of CaNIOS and Head, Section of Rheumatology at the University of Manitoba. "As a result, we are concerned at the difficulty Canadians living with lupus are having filling their prescriptions of hydroxychloroquine." Without access to medication such as hydroxychloroquine, this will lead to further burden on Canada's healthcare system, at such a precarious time. Lupus Canada and CaNIOS have been working with Canadians living with lupus and physicians to raise awareness in this anxious time. "Because those living with lupus are already immune compromised, they are at a high risk for COVID-19. We cannot compromise on the safety of those living with lupus," said Carlton. Lupus Canada and CaNIOS are urgently calling on the Government of Canada to ensure that vulnerable patients, like those living with lupus, have access to this critical medication throughout the COVID-19 pandemic.</p>	23 mars 2020
American College of Rheumatology	<p>All patients should talk to their rheumatologist or rheumatology professional prior to discontinuing any of their medications. While there are no data on the influence of these medications [prednisone, DMARDs, or other drugs for rheumatoid diseases] on COVID-19, providers should follow their current practice for interrupting therapy during episodes of infection.</p>	20 mars 2020
Lupus Foundation of America	<p>At this time, it is not possible to predict the full scope and duration of the impact the coronavirus pandemic will have on the supply of hydroxychloroquine. We are actively working with our medical and scientific advisors, other patient groups, partners, and the federal government to take steps that ensure people with lupus will be protected from a disruption in access to critical medications. Many hospitals and clinics that treat people with lupus also are working to ensure that those with existing prescriptions will be able to continue their course of treatment. There have also been reports that drug manufacturers are increasing production of hydroxychloroquine to meet the increased demand. Unfortunately, there are no good alternatives to</p>	

	hydroxychloroquine (Plaquenil) or chloroquine (Aralen) for people who need these medications. They are in a class by themselves and have the advantage of not being immunosuppressive. This is unlike many other therapies, including glucocorticoids like prednisone that increase risk of infections of all kinds.	
European League Against Rheumatism (EULAR)	Advises not to stop or reduce medication (biologic drugs, JAK inhibitors, steroids and conventional disease modifying anti-rheumatic drugs e.g. methotrexate) at this time, unless a physician tells otherwise for a specific reason	19 mars 2020
Paediatric Rheumatology European Society	<ul style="list-style-type: none"> • At the moment for children with rheumatic diseases on medication, we recommend to continue all therapies as usual. • Don't stop your medications including methotrexate (MTX) and biologics, without consulting your rheumatologist. This may cause a flare of your rheumatic disease. • If you are on corticosteroid therapy - consult your rheumatologist regarding possible dose adjustment. • Patients in isolation or quarantine (without symptoms) should continue therapy as usual. • In case of fever and suspicion of infectious diseases follow your national advice for access to health care and to test for Covid-19. In the meantime, withhold MTX and, if taking biologics, get in touch with your treating rheumatologist for guidance 	16 mars 2020
Lupus Foundation of America/American College of Rheumatology/American Academy of Dermatology/Arthritis Foundation	<p>Joint Statement Dear Vice President Pence:</p> <p>We write to you as organizations that represent patients and physicians who have extensive experience with the antimalarials, hydroxychloroquine and chloroquine, which are under investigation as potential treatments for Coronavirus (COVID-19). Both medications have been successfully used to treat lupus and rheumatoid arthritis for decades. We are concerned that increased demand for these drugs attributed to COVID-19 has exacerbated their already limited availability for patients who rely on them to meet their medical needs. Therefore, we urge you to work with us and the broader health care community to help ensure continued availability of these drugs for the patients who are maintained on them to avoid disability, illness and even early death.</p> <p>Tens of thousands of Americans currently are prescribed hydroxychloroquine and chloroquine for lupus and rheumatoid arthritis, particularly when a patient's symptoms do not respond to other treatments. In fact, lupus, rheumatoid arthritis and malaria are the only indications for which these drugs are approved by the Food and Drug Administration (FDA). In many cases, there are no alternatives to hydroxychloroquine or chloroquine. For patients with lupus, hydroxychloroquine is the only medication shown to increase survival. Hydroxychloroquine is the cornerstone of therapy, used in most patients unless a contraindication exists. Already today, many of our patients are not able to fill their prescriptions, due to major shortages of hydroxychloroquine, with validated reports across the country of pharmacies having depleted their supplies and half of the drugs' manufacturers reporting backorders.</p> <p>To date, limited data supports the efficacy of hydroxychloroquine and chloroquine for COVID-19. While we support rigorous clinical trials to investigate their potential use for COVID-19, it is imperative to preserve access to these medications for those patients whose lives and productivity depend on them. Specifically, we urge you to:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Work with the pharmaceutical industry, pharmacies and the FDA to: <ul style="list-style-type: none"> o increase monitoring and timely reporting of shortages and to mitigate the shortage that has resulted from an increased demand for these drugs; o utilize existing authorities to increase the production and supply of the drugs; o take action to ensure current supplies are allocated for patients taking them for indicated uses and that any increase in supply be available for continued access, not diverted for use in COVID-19. 	23 mars 2020

	<ul style="list-style-type: none">▪ Communicate to the public, healthcare professionals, and other stakeholders accurate and up-to-date information about these drugs, their critical role in treatment for the current indications and the status of their use for COVID-19, including clinical trials underway and what is known or not known about the safety and efficacy of these drugs in COVID-19;▪ Ensure sufficient supplies for the people who take these drugs for the indicated uses by implementing restrictions to minimize unnecessary prescribing or stockpiling of hydroxychloroquine and chloroquine solely for use in COVID-19; □ Monitor and take action as necessary to prevent unreasonable price increases or cost sharing for the drugs; □ Give patients who take these medications for indicated uses ongoing access to refills of a 90-day supply of these medications to prepare them for emergency in case of sudden shortage and establish policies to assist patients with cost-sharing related to emergency supplies; □ Limit prior authorization and utilization management practices that may delay access to these medications for those for whom the medications are indicated.○ We recognize the urgent global need to find treatments for COVID-19 and to minimize the spread of the virus. Our organizations share these priorities. At the same time, we are committed to the health of the patients we serve, which includes making sure that they have timely access to the medications and care upon which they have relied for decades. We stand ready to work with you and other stakeholders in this effort.	
--	---	--

RÉFÉRENCES

- Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM, et coll. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: Data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis* 2007;66(9):1168–1172.
- Bermas BL et Smith NA. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. UpToDate 2020. Updated on Mar 18, 2020.
- Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324:150–4.
- Canadian Rheumatology Association (CRA). Recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 2012;39:1559-82.
- Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S et coll. On behalf of the EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group, et alEULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79:3-18.
- Chiang C, Sah D, Cho BK, et coll. Hydroxychloroquine and lichen planopilaris: efficacy and introduction of Lichen Planopilaris Activity Index scoring system. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Mar;62(3):387-92.
- Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006;54:3640.
- Cobos GA, Femia A, Vleugels RA, et coll. Dermatomyositis: An Update on Diagnosis and Treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*. Am J Clin Dermatol. 2020 Feb 24. doi: 10.1007/s40257-020-00502-6
- Company-Quiroga J, Alique-Garcia S, Romero-Maté A. Current insights into the management of discoid lupus erythematosus. *Clin Cosmetic & Invest Derm* 2019;12:721-32.
- De Man YA, Hazes JM, van der Heide H et coll. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight : results of a national prospective study. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov;60(11):3196-206. doi: 10.1002/art.24914.
- Do SC, Rizk NM, Druzin ML, et coll. Does hydroxychloroquine protect against preeclampsia and preterm delivery in systemic lupus erythematosus pregnancies? *Am J Perinatol*. 2020 Jan 3. doi: 10.1055/s-0039-3402752.
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et coll. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:736–45.
- Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et coll. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):499-510.

- Gottenberg J-E , Ravaud P , Puéchal X , et coll . Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:249–58.doi:10.1001/jama.2014.7682
- Hügler B et Horneff G. The role of synthetic drugs in the biologic era : therapeutic strategies for treating juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Pharmacother* 2017;17(5):703-14.
- Izmirly P, Saxena A, Buyon JP. Progress in the pathogenesis and treatment of cardiac manifestations of neonatal lupus. *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29:467.
- INESSS. Réponse rapide : COVID-19 et Chloroquine/hydroxychloroquine. Gouvernement du Québec 24 mars 2020.
- Jačinová V, Pažoureková S, Lucová M, et al. Selective inhibition of extracellular oxidants liberated from human neutrophils – A new mechanism potentially involved in the anti-inflammatory activity of hydroxychloroquine. *Int Immunopharmacol* 2015;28(1):175-81.
- Jessop S, Whitelaw DA, Grainge et al. Drugs for discoid lupus erythematosus. *Cochr Database Sys Rev* 2017;5. Art No:CD002954.
- Jones E, Callen JP. Hydroxychloroquine is effective therapy for control of cutaneous sarcoidal granulomas. *J Am Acad Dermatol.* 1990 Sep;23(3 Pt 1):487-9.
- Kumar AB, Blixt EK, Drage LA, et coll. Treatment of morphea with hydroxychloroquine: A retrospective review of 84 patients at Mayo Clinic, 1996-2013. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Jun;80(6):1658-63.
- Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, et coll. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus* 2001; 10:401.
- Marmor M, Kellener U, Lai T, et coll. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology* 2016;123(6):1386-94.
- Mosam A, Morar N. Recalcitrant cutaneous sarcoidosis: an evidence-based sequential approach. *J Dermatolog Treat.* 2004 Dec;15(6):353-9.
- Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, et coll. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:20–8.
- Sanofi-Aventis Canada. Monographie de produit. Plaquenil®. Laval, Qc : Sanofi-Aventis Canada, Inc. 2019. Disponible à : <http://products.sanofi.ca/fr/plaquenil.pdf>.
- Schmidt-Tanguy A, Voswinski J, Henrion D et al. Antithrombotic effects of hydroxychloroquine in primary antiphospholipid syndrome patients. *J Thromb Haemost JTH* 2013;11:1927-29.
- Sclérodermie Québec [site Web], disponible à : <https://sclerodermie.ca/professionnels-de-la-santé/symptomes-et-traitements-2/sclerodermie-localisee/> (consulté le 24 mars 2020).
- Singal AK. Porphyria cutanea tarda: Recent update. *Mol Genet Metab.* 2019 Nov;128(3):271-281.
- Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs

and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:625-39.

Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythemato- *Sus. Lupus* 1998;7:80–5.

Wallace DJ. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatic disease. *UpToDate*. Mise à jour le 7 novembre 2019.

SITES WEB CONSULTÉS

American College of Rheumatology [site Web], disponible à : <https://rheum.org/announcements> (consulté le 20 mars 2020).

American College of Rheumatology [site Web], disponible à : <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Joint-Statement-HCQ-LFA-ACR-AADA-AF.pdf> (consulté le 23 mars 2020).

Canadian Rheumatology Association [site Web], disponible à : <https://rheum.ca/fr/cra-updated-statement-on-covid-19-march-17-2020/> (consulté le 17 mars 2020).

European League Against Rheumatism [site Web], disponible à : https://www.eular.org/policy_statement_on_covid_19.cfm (consulté le 20 mars 2020).

Lupus Canada [site Web], disponible à : <https://www.lupuscanada.org/covid19> (consulté le 23 mars 2020).

Lupus Foundation of America [site Web], disponible à : <https://www.lupus.org/news/lupus-foundation-statement-manufacturers-hydroxychloroquine-chloroquine> (consulté le 23 mars 2020).

Paediatric Rheumatology European Society [site Web], disponible à : <https://www.pres.eu/news/newsstory.html?id=29> (consulté le 17 mars 2020)

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

Québec 

Siège social

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

Bureau de Montréal

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

