

22 décembre 2021

Réponse rapide

## COVID-19 et inhibiteurs des janus kinases (JAK)

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

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

## **RESPONSABILITÉ**

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

## **MISE À JOUR**

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

### **Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2021

Bibliothèque et Archives Canada, 2021

ISBN : 978-2-550-90923-1

© Gouvernement du Québec, 2021

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et inhibiteurs de JAK. Québec, Qc : INESSS; 2021. 87 p.

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

# TABLE DES MATIÈRES

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE .....	7
1 MÉTHODOLOGIE.....	10
2 SOMMAIRE DES RÉSULTATS.....	18
2.1 État actuel des connaissances scientifiques .....	18
2.1.1 Données cliniques sur l'efficacité dans le contexte de la COVID-19 .....	18
2.1.2 Données cliniques sur l'innocuité.....	32
2.1.3 Positions d'autres organisations et modalités d'usage .....	36
2.2 Perspective des cliniciens .....	36
DISCUSSION.....	38
INFORMATION SUR LES MISES À JOUR.....	41
RÉFÉRENCES .....	42
ANNEXE A.....	47
Stratégie de repérage d'information scientifique .....	47
ANNEXE B.....	53
Évaluation de la qualité méthodologique, caractéristiques et résultats des études primaires, et appréciation de la preuve scientifique.....	53
Caractéristiques et résultats des études primaires, et appréciation de la preuve scientifique.....	54
ANNEXE C.....	78
Recommandations cliniques.....	78
ANNEXE D.....	81
Liste des cliniciens consultés.....	81

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau B-1 Évaluation des articles scientifiques avec l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'agence de l'Agence de Santé Public du Canada (ASPC) .....	53
Tableau B2 Caractéristiques des études primaires incluses pour l'efficacité .....	54
Tableau B3 Résultats des études primaires incluses.....	61
Tableau B4 Appréciation du niveau de preuve scientifique .....	67
Tableau C-1 Recommandations cliniques des autorités internationales, des sociétés savantes et de panel d'experts.....	78
Tableau D-1 Cliniciens ayant collaboré avec l'INESSS sur les inhibiteurs de JAK pour cette première mise à jour .....	81
Tableau D-2 Cliniciens ayant collaboré avec l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire .....	82
Tableau D-3 Historiques des échanges avec les cliniciens.....	85



# COVID-19 et inhibiteurs de JAK

## INFORMATION SUR L'ACTUELLE MISE À JOUR<sup>1</sup>

Date et version	Modifications apportées à la version précédente	
	Nouvelles données / informations ou modifications en méthodologie	Modifications des positions de l'INESSS
22 décembre 2021-1ère mise à jour	<p>Mise à jour de l'étude COV-BARRIER après la publication des résultats dans un journal révisé par les pairs.</p> <p>Ajout de la prépublication d'un addendum à l'étude COV-BARRIER chez les patients hospitalisés sous ventilation mécanique ou ECMO à l'amorce du traitement.</p> <p>Mise à jour de la position de la Colombie-Britannique et de l'IDSA. Ajout de l'alerte de la FDA sur les inhibiteurs des JAK dans un contexte d'usage au long cours dans le traitement d'une maladie inflammatoire chronique.</p> <p>Mise à jour de l'outil clinique en fonction des ajustements présentés dans ce document.</p>	<p>Population hospitalisée en raison de la COVID-19 AVEC besoin d'une oxygénation à faible débit - <b>Renforcement de la position favorisant un usage plus élargi. - Passage de « pourrait être considéré » [jaune] à « devrait être offert » [vert]).</b></p> <p>Population hospitalisée en raison de la COVID-19 AVEC besoin d'une oxygénation à haut débit ou d'une ventilation mécanique non invasive - <b>Renforcement de la position favorisant un usage plus élargi - passage de « pourrait être considéré » [jaune] à « devrait être offert » [vert]).</b></p> <p>Ajout de précisions sur les analyses de laboratoire relatives aux signes d'inflammation systémique, basé notamment sur l'essai COV-BARRIER.</p>

## CONTEXTE

*Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés en réponse à une interpellation du ministère de la Santé et des Services sociaux dans le contexte de la crise sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux. Bien que les constats reposent sur un repérage exhaustif des données scientifiques publiées, sur l'évaluation de la qualité méthodologique des études et sur une appréciation du niveau de preuve scientifique par paramètre clinique d'intérêt ainsi que sur la consultation de cliniciens avec différentes spécialités et expertises, le processus ne repose pas entièrement sur les normes habituelles à l'INESSS. Dans les circonstances d'une telle crise de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données,*

<sup>1</sup> Les ajustements apportés dans les versions antérieures sont disponibles après la section 4 du document.

qu'elles soient de nature scientifique ou contextuelle, susceptibles de lui faire modifier cette réponse.

## POSITIONS CLINIQUES DE L'INESSS – 22 décembre 2021

En se basant sur la documentation scientifique disponible, sur les consultations menées, les positions d'autres organisations et en adaptant sa démarche évaluative au contexte et aux incertitudes entourant les données, l'INESSS estime que :

### SRAS-CoV-2 confirmée, patients hospitalisés en raison de la COVID-19 SANS besoin d'oxygénothérapie



L'usage de thérapies dirigées contre les JAK est non conseillé en dehors d'un protocole de recherche, chez les patients hospitalisés en raison de la COVID-19 qui n'ont pas besoin d'un apport en oxygène en raison de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels selon le stade de l'infection, et parce que d'autres options thérapeutiques pourraient être plus avantageuses.

**Position maintenue**

### SRAS-CoV-2 confirmée, patients hospitalisés en raison de la COVID-19 AVEC besoin d'une oxygénation à faible débit



Un traitement avec du baricitinib, **en combinaison avec des standards de soins incluant la dexaméthasone ou un corticostéroïde équivalent**, devrait être amorcé chez des patients hospitalisés en raison de la COVID-19 dont l'état nécessite une oxygénation à faible débit, **en présence d'une inflammation systémique<sup>2</sup> et en cas d'indisponibilité de tocilizumab ou de sarilumab**, à moins d'une contre-indication ou d'une espérance de vie inférieure à 48 heures selon le jugement du clinicien, en raison des avantages cliniques démontrés sur la mortalité ainsi que du faible risque d'apparition d'effets indésirables majeurs.

**Mise à jour**

*Une vigilance devrait cependant s'exercer pour détecter toute infection secondaire associée à la prise du baricitinib, ainsi que tout autre effet indésirable potentiellement relié au traitement.*

<sup>2</sup> Selon notamment les critères de l'étude COV-BARRIER, et en cohérence avec la réponse rapide de l'INESSS sur les [analyses de laboratoire en contexte COVID-19](#), élévation au-dessus de la limite supérieure normale, selon les normes locales, d'au moins un des marqueurs suivants : PCR, ferritine, d-dimères.



L'usage de ruxolitinib ou de tofacitinib est non conseillé en dehors d'un protocole de recherche, chez les patients hospitalisés en raison de la COVID-19 dont l'état nécessite une oxygénation à faible débit en raison de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels.

**Position maintenue**

**SRAS-CoV-2 confirmée, patients hospitalisés en raison de la COVID-19 AVEC besoin d'une oxygénation à haut débit ou d'une ventilation mécanique non invasive**



Un traitement avec du baricitinib, **en combinaison avec des standards de soins incluant la dexaméthasone ou un corticostéroïde équivalent**, devrait être amorcé chez des patients hospitalisés en raison de la COVID-19 dont l'état nécessite une oxygénation à haut débit ou une ventilation mécanique non invasive, **en présence d'une inflammation systémique<sup>3</sup> et en cas d'indisponibilité de tocilizumab ou de sarilumab**, à moins d'une contre-indication ou d'une espérance de vie inférieure à 48 heures selon le jugement du clinicien, en raison des avantages cliniques démontrés sur la mortalité ainsi que du faible risque d'apparition d'effets indésirables majeurs.

**Mise à jour**

*Une vigilance devrait cependant s'exercer pour détecter toute infection secondaire associée à la prise du baricitinib, ainsi que tout autre effet*



L'usage de ruxolitinib ou de tofacitinib est non conseillé en dehors d'un protocole de recherche, chez les patients hospitalisés en raison de la COVID-19 dont l'état nécessite une oxygénation à haut débit ou une ventilation mécanique non invasive en raison de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels.

**Position maintenue**

**SRAS-CoV-2 confirmée, patients hospitalisés AVEC besoin d'une ventilation mécanique invasive ou ECMO en raison de la COVID-19**



L'usage de thérapies dirigées contre les JAK est non conseillé en dehors d'un protocole de recherche, chez les patients hospitalisés en raison de la COVID-19 qui ont besoin d'une ventilation mécanique invasive ou ECMO en raison de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels et que d'autres options thérapeutiques ont démontré leur influence

**Position maintenue**

<sup>3</sup> Selon notamment les critères de l'étude COV-BARRIER, et en cohérence avec la réponse rapide de l'INESSS sur les [analyses de laboratoire en contexte COVID-19](#), élévation au-dessus de la limite supérieure normale, selon les normes locales, d'au moins un des marqueurs suivants : PCR, ferritine, d-dimères.

favorable sur la mortalité pour cette population.

### SRAS-CoV-2 confirmée, population particulière (enfant, femme enceinte) hospitalisée en raison de la COVID-19



Populations exclues des études. Si les avantages potentiels surpassent les risques, le baricitinib, **en combinaison avec des standards de soins**, pourrait être considéré au cas par cas dans des situations exceptionnelles chez les femmes enceintes et les enfants atteints de la COVID-19 et dont l'état nécessite une hospitalisation en raison de cette condition et une oxygénation à faible débit, à haut débit ou une oxygénothérapie non invasive et **en présence d'une inflammation systémique**.

**Position maintenue**



L'usage de ruxolitinib ou de tofacitinib est non conseillé en dehors d'un protocole de recherche, chez les enfants et femmes enceintes hospitalisés en raison de la COVID-19 en raison de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels.

**Position maintenue**

#### Autres considérations importantes

Compte tenu du manque de données cliniques disponibles, des incertitudes scientifiques demeurent concernant

- les moins de 18 ans et les femmes enceintes
- les avantages cliniques d'autres thérapies dirigées contre les JAK (p.ex. ruxolitinib, tofacitinib, nezulcitinib)

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

*D'autres essais cliniques sont en cours de réalisation. La publication des résultats dans un journal révisé par les pairs des études en cours, permettra de mieux apprécier les effets potentiels des thérapies dirigées contre les JAK dans le traitement des personnes ayant la COVID-19 dont l'intensité des symptômes associée à l'infection par le SRAS-CoV-2 requiert une hospitalisation.*

*Pour un résumé de l'état actuel des connaissances, par population ainsi que le niveau de preuve scientifique de différents paramètres d'efficacité et d'innocuité se référer au tableau résumé ci-dessous.*

RÉSUMÉ DE L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES ET DU NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE				
Paramètres d'intérêts	Médicaments visés	Nombre d'études et devis	Sens de l'énoncé de preuve scientifique	Niveau de preuve scientifique
<b>Traitement-SRAS-CoV-2 confirmée, patients hospitalisés sans ventilation mécanique invasive en raison de la COVID-19</b>				
Évolution clinique	Baricitinib	1 ECRA de phase III à double insu	Absence d'influence favorable sur l'évolution clinique	Faible
	Tofacitinib	1 ECRA de phase II à double insu	Diminution du risque de ventilation ou de décès	Faible
	Ruxolitinib	1 ECRA de phase II à simple insu	Absence d'influence favorable sur l'évolution clinique	Faible
	Nezulcitinib	∅	∅	Insuffisant
	Upadacitinib	∅	∅	Insuffisant
Durée d'hospitalisation	Baricitinib	1 ECRA de phase III à double insu	Absence d'influence favorable sur la durée d'hospitalisation	Faible
	Tofacitinib	1 ECRA de phase II à double insu	Absence d'influence favorable sur la durée d'hospitalisation	Faible
	Ruxolitinib	1 ECRA de phase II à simple insu	Absence d'influence favorable sur la durée d'hospitalisation	Faible
	Nezulcitinib	∅	∅	Insuffisant
	Upadacitinib	∅	∅	Insuffisant
Durée de séjour aux soins intensifs	Baricitinib	∅	∅	Insuffisant
	Tofacitinib	1 ECRA de phase II à double insu	Absence d'influence favorable sur la durée de séjour aux soins intensifs	Faible
	Ruxolitinib	∅	∅	Insuffisant
	Nezulcitinib	∅	∅	Insuffisant
	Upadacitinib	∅	∅	Insuffisant
Besoin de ventilation mécanique invasive	Baricitinib	∅	∅	Insuffisant
	Tofacitinib	∅	∅	Insuffisant
	Ruxolitinib	1 ECRA de phase II à simple insu	Absence d'influence favorable sur le besoin de ventilation mécanique invasive – taux d'évènement trop faible	Insuffisant
	Nezulcitinib	∅	∅	Insuffisant
	Upadacitinib	∅	∅	Insuffisant
Durée sous ventilation non invasive ou invasive	Baricitinib	1 ECRA de phase III à double insu	Absence d'influence favorable sur la durée sous ventilation non invasive ou invasive	Faible
	Tofacitinib	1 ECRA de phase II à double insu	Absence d'influence favorable sur la durée sous ventilation non invasive ou invasive	Faible
	Ruxolitinib	1 ECRA de phase II à simple insu	Absence d'influence favorable sur la durée sous ventilation mécanique invasive – taux d'évènement trop faible	Insuffisant
	Nezulcitinib	∅	∅	Insuffisant
	Upadacitinib	∅	∅	Insuffisant
Mortalité	Baricitinib	1 ECRA de phase III à double insu	<b>Diminution de la mortalité</b>	<b>Modéré</b>
	Tofacitinib	1 ECRA de phase II à double insu	Absence d'influence favorable sur la mortalité	Faible
	Ruxolitinib	1 ECRA de phase II à simple insu	Absence d'influence favorable sur la mortalité – taux d'évènement trop faible	Insuffisant
	Nezulcitinib	∅	∅	Insuffisant
	Upadacitinib	∅	∅	Insuffisant

RÉSUMÉ DE L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES ET DU NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE				
Paramètres d'intérêts	Médicaments visés	Nombre d'études et devis	Sens de l'énoncé de preuve scientifique	Niveau de preuve scientifique
<b>Traitement-SRAS-CoV-2 confirmée, patients hospitalisés sans ventilation mécanique invasive ou ECMO en raison de la COVID-19</b>				
Évolution clinique	Baricitinib	Addendum à un ECRA de phase III à double insu (Prépublication)	Absence d'influence favorable sur l'évolution clinique	Faible
Durée d'hospitalisation	Baricitinib	Addendum à un ECRA de phase III à double insu (Prépublication)	Diminution de la durée moyenne d'hospitalisation	Faible
Durée sans ventilation	Baricitinib	Addendum à un ECRA de phase III à double insu (Prépublication)	Absence d'influence favorable sur la durée moyenne sans ventilation	Faible
Mortalité	Baricitinib	Addendum à un ECRA de phase III à double insu (Prépublication)	<b>Diminution de la mortalité</b>	Faible
<b>Traitement-SRAS-CoV-2 confirmée, patients hospitalisés en raison de la COVID-19</b>				
Innocuité	Baricitinib	1 ECRA de phase III à double insu + un addendum à un ECRA de phase III à double insu (prépublication)	Pas d'apparition d'effets indésirables majeurs comparativement au groupe contrôle	Modéré
	Tofacitinib	1 ECRA de phase II à double insu	Pas d'apparition d'effets indésirables majeurs comparativement au groupe contrôle	Faible
	Ruxolitinib	1 ECRA de phase II à simple insu	Pas d'apparition d'effets indésirables majeurs comparativement au groupe contrôle	Faible
	Nezulcitinib	Première partie d'un ECRA de phase II à double insu et 1 ECRA de phase I à double insu	Pas d'apparition d'effets indésirables majeurs comparativement au groupe contrôle – nombre de participants très faible	Insuffisant
	Upadacitinib	∅	∅	Insuffisant

## PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

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 [Zhou *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) [Zhou *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 autoentretenu. 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.

Les formes graves de COVID-19 sont généralement associées à une réponse inflammatoire sévère due à une libération de cytokine incontrôlée dont plusieurs médiateurs sont régulés, à l'échelle transcriptionnelle, par la voie de signalisation JAK/STAT (*Janus kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription*) [Satarker *et al.*, 2020]. Les JAK appartiennent à une famille de tyrosine kinases comprenant JAK1, JAK2, JAK3 et la tyrosine kinase 2 (TYK2). La voie JAK-STAT est initiée à la suite d'interactions de hautes affinités entre des cytokines et leurs récepteurs à la surface de la cellule. Ces interactions conduisent à l'apposition des JAK associées aux récepteurs de cytokines et à la phosphorylation subséquente des protéines STAT qui, une fois

phosphorylées, vont migrer dans le noyau de la cellule pour y réguler la transcription des gènes cibles [Schwartz *et al.*, 2017]. Ainsi, cette voie régule l'expression de plusieurs cytokines qu'on retrouve à des niveaux élevés chez des patients atteints de forme grave de COVID-19 (c.-à-d. IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, TNF- $\alpha$ , ou IFN $\gamma$ ), alors que des données génétiques issues de patients atteints de COVID-19 à un stade critique soutiennent également un lien de causalité entre une expression / activité élevée de tyrosines kinases et une forme grave de la maladie [Pairo-Castineira *et al.*, 2021]. Considérant les bénéfices cliniques observés à la suite de l'inhibition de l'IL-6 par le tocilizumab ou le sarilumab [Gordon *et al.*, 2021; Recovery Collaborative Group, 2021], l'inhibition de la voie JAK-STAT apparaît être une stratégie prometteuse contre le CRS associé à la COVID-19 puisque les voies de signalisation de plusieurs cytokines sont ciblées simultanément.

Actuellement, quatre inhibiteurs des protéines JAK sont disponibles commercialement au Canada soit le tofacitinib (Xeljanz<sup>MC</sup> et Xeljanz XR<sup>MC</sup>), le baricitinib (Olumiant<sup>®</sup>), l'upadacitinib (Rinvoq<sup>MC</sup>) et le ruxolitinib (Jakavi<sup>MC</sup>). Bien que tous les inhibiteurs de JAK soient capables d'inhiber les quatre protéines JAK, soit JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2, le tofacitinib est le seul capable d'inhiber les quatre protéines JAK avec une puissance inhibitrice comparable [Pfizer, 2019]. De leur côté, le baricitinib et le ruxolitinib sont dotés d'une plus grande puissance inhibitrice à l'égard des protéines JAK1 et JAK2 [Eli Lilly, 2020; Novartis Pharma, 2020], alors que l'upadacitinib est doté d'une plus grande puissance inhibitrice à l'égard des protéines JAK1. Depuis le début de la pandémie, plusieurs évidences suggèrent un rôle des inhibiteurs de JAK dans la prévention de l'état hyperinflammatoire observé chez les patients atteints de forme grave de COVID-19. Bien que de faible ampleur et empreintes de biais et limites méthodologiques, plusieurs études observationnelles ont en effet rapporté que l'usage de baricitinib [Titanji *et al.*, 2021; Bronte *et al.*, 2020; Cantini *et al.*, 2020; Rodriguez-Garcia *et al.*, 2020], de ruxolitinib [Sarmiento *et al.*, 2021; Stanevich *et al.*, 2021; Vannucchi *et al.*, 2021; D'Alessio *et al.*, 2020; Giudice *et al.*, 2020] ou de tofacitinib [Hayek *et al.*, 2021; Maslennikov *et al.*, 2021], comparativement à une cohorte contrôle, était associé à une évolution clinique favorable et/ou à une diminution de la mortalité des patients atteints de COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation à l'amorce du traitement.

Ainsi, alors que d'autres études cliniques sont en cours<sup>4</sup> et permettront d'évaluer l'efficacité d'autres inhibiteurs de JAK pour le traitement de la COVID-19, il a été demandé à l'INESSS de suivre l'avancement des connaissances et d'évaluer la place de cette classe de médicaments dans l'arsenal thérapeutique contre la COVID-19. Compte tenu de la publication des résultats de l'essai COV-BARRIER dans un journal révisé par les pairs [Marconi *et al.*, 2021] et de la prépublication d'un addendum à cette étude chez les patients sous ventilation mécanique invasive ou ECMO à l'amorce du traitement [Ely *et al.*, 2021], toutes deux sur l'usage du baricitinib comme traitement à visée thérapeutique de la COVID-19, il a été convenu par l'INESSS de publier cette mise à jour.

---

<sup>4</sup> <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=tofacitinib&cntry=&state=&city=&dist=>;  
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04402866?term=TD-0903&cond=Covid19&draw=2&rank=2>;  
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=baricitinib&cntry=&state=&city=&dist=>;  
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=ruxolitinib&cntry=&state=&city=&dist=>

# 1 MÉTHODOLOGIE

## Questions d'évaluation

Comparativement aux standards de soins, est-ce que les thérapies dirigées contre les JAK sont efficaces et sécuritaires pour traiter les patients (adulte, enfant, femme enceinte) avec une infection au SRAS-CoV-2 confirmée dont l'état, à l'amorce, exige

- une hospitalisation sans recours à une oxygénothérapie ;
- une hospitalisation avec le recours à une oxygénothérapie non invasive (oxygène à faible débit, à haut débit, ventilation mécanique non invasive) en raison de la COVID-19 ;
- une hospitalisation avec le recours à une oxygénothérapie invasive (ventilation mécanique invasive, ECMO) en raison de la COVID-19 ?

Est-ce que chez ces populations, les avantages cliniques des thérapies dirigées contre les JAK, comparativement aux standards de soins seuls, sont similaires ?

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 inhibiteurs de JAK dans le traitement de la COVID-19 ?

**Type de revue de littérature :** Revue rapide en continu

## Repérage des publications :

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

Bases de données consultées (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 7 décembre 2021) : PubMed, MEDLINE (OVID), Embase (OVID), EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews), plateforme medRxiv, ClinicalTrials.

Autres sources de données (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 7 décembre 2021) : Agences réglementaires canadienne (Santé Canada), américaine (FDA) et européenne (European medicines agency), agences de santé publique (Québec, Canada, France), agences d'évaluation des technologies en santé et sites web de ministères de la santé d'autres pays dont le système de santé se compare à celui Canada (p.ex. Royaume-Uni, Australie, Belgique, France), l'Agence canadienne d'évaluation des technologies en Santé (ACMTS), Organisation mondiale de la santé (OMS), *Centers for disease control* aux États-Unis (CDC), sociétés savantes reconnues dans le domaine de l'infectiologie (p. ex. Infectious Diseases Societies of America), les National Institutes of Health (NIH) et la pédiatrie (p. ex. Société canadienne de pédiatrie, American Academy of Pediatrics).

Les monographies du baricitinib, du ruxolitinib, de l'upadacitinib et du tofacitinib ont été consultées [Eli Lilly, 2020; Novartis Pharma, 2020; Abbvie, 2019; Pfizer, 2019]. Des mots clés tels que *nezulcitinib*, *upadacitinib*, *ruxolitinib*, *tofacitinib*, *baricitinib*, *JAKi* ont été utilisés dans le moteur de recherche Google et les deux premières pages ont été consultées.

### Sélection des publications :

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

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

<b>Inclusion</b>	
Population	COVID-19
Intervention	Inhibiteurs de JAK en complément au standard de soins au moment de l'étude
Comparateur	Placebo, standards de soins, autre posologie ou durée
Paramètres d'intérêt	Évolution clinique sur une échelle ordinale, besoin en oxygénation/ventilation mécanique, admission aux soins intensifs, sortie de l'hôpital, sortie des soins intensifs, durée de séjour à l'hôpital ou aux soins intensifs, mortalité, effets indésirables
Langue	Les essais comparatifs à répartition aléatoire (ECRA) publiés dans d'autres langues ont été inclus 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 ECRA ont été extraites du résumé.
Type de documents	Essai comparatif à répartition aléatoire (ECRA) En l'absence d'un ECRA, étude observationnelle comparant deux cohortes avec 30 participants ou plus. Revue systématique (RS) avec méta-analyse. Seules les RS jugées de bonne qualité méthodologique sont incluses dans l'analyse, sinon elles servent à identifier des ECRA qui n'auraient pas été repérés par la recherche systématique de la littérature.
<b>Exclusion</b>	
Population	Autres que COVID-19
Devis	Autre que les types de documents inclus
Intervention	Combinaison avec un autre médicament à visée thérapeutique
Paramètres d'intérêt	<u>Traitement</u> Négativation du RT-PCR, diminution charge virale ou effet sur les marqueurs inflammatoires sans autres paramètres d'intérêts inclus ci-haut (ces études sont référencées, mais non incluses dans l'analyse et la synthèse)

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

<b>Population</b>	COVID-19 (pour les modalités d'usage d'autres indications ont été considérées)
<b>Intervention</b>	Recommandations, position sur l'usage des inhibiteurs de JAK Modalités d'usage des inhibiteurs de JAK
<b>Professionnels ciblés</b>	Médecins
<b>Objectif escompté par les interventions ciblées</b>	Prise en charge thérapeutique et suivi
<b>Contexte de soins et pays</b>	Milieu hospitalier, soins intensifs Canada et autres pays dont le système de santé est comparable à celui du Canada (France, Royaume-Uni, Australie, Belgique, États-Unis)
<b>Type de documents</b>	Guide de pratique clinique, position, opinion d'experts, ouvrage de référence, protocoles cliniques, monographies
<b>Langue</b>	Français, anglais
<b>Mois de publication</b>	À partir de mars 2020

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

L'extraction des caractéristiques des études et des données scientifiques, répondant aux questions d'évaluation, a été faite par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (annexe B, tableaux B-2 et B-3). La qualité méthodologique des études a été évaluée en utilisant la grille de l'Agence de santé publique du Canada [Agence de la santé publique du Canada (ASPC), 2014] par deux professionnels scientifiques de façon indépendante (annexe B, tableaux B-1). Pour les revues systématiques avec méta-analyses, l'utilisation de la grille R-AMSTAR était planifiée pour en évaluer la qualité méthodologique. L'appréciation de la qualité méthodologique s'intègre à l'évaluation du niveau de preuve scientifique. En effet, l'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les paramètres cliniques étudiés reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles selon quatre critères : les limites méthodologiques et scientifiques des études (p.ex. nature des publications rapportant des résultats sur le paramètre d'intérêt [p.ex. prépublication non révisée par les pairs ou publication dans un journal révisé par les pairs], force des plans d'études, hiérarchisation des critères de jugement déterminés *a priori* (paramètre principal, secondaire ou exploratoire), risque de biais/respect des critères méthodologiques, analyses en cours d'essai (intermédiaire), finale et *post-hoc*, ajustements statistiques ou non, comparaison directe ou non, précision), la cohérence/fiabilité, l'impact clinique et la généralisabilité; ces étapes ont été effectuées par un professionnel scientifique, validées par un second. Un niveau de preuve scientifique par paramètre d'intérêt a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit

élevé<sup>5</sup>, modéré<sup>6</sup>, faible<sup>7</sup> et insuffisant<sup>8</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. Le tableau B-4 est présenté à l'annexe B. Pour l'état des connaissances scientifiques, une synthèse narrative a été réalisée.

## Analyses statistiques

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

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

## Extraction des recommandations cliniques publiées, analyse et synthèse

L'extraction des recommandations cliniques publiées ainsi que celle des modalités d'usage des médicaments ont été faites par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (Annexe C, tableau C-1). Une synthèse narrative a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes positions et informations recensées.

## Processus de participation

Fidèle au processus usuel mis en place par l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire pour évaluer la pertinence des traitements, un groupe de cliniciens (tableau D-1, annexe D) réunissant diverses spécialités et expertises (cliniques et de recherche), dont plusieurs accompagnent l'INESSS depuis le printemps 2020 (tableau D-2, annexe D), a été mis à contribution. L'historique des échanges avec les cliniciens sur les inhibiteurs de JAK depuis le début de la crise sanitaire est présenté au tableau D-3 (annexe D).

---

<sup>5</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>6</sup> La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive malgré les limites méthodologiques. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.

<sup>7</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>8</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.

Pour cette première mise à jour, les cliniciens ont été invités à réagir par courriel à la publication de COV-BARRIER dans un journal révisé par les pairs, ainsi qu'à la prépublication de l'addendum de cette étude chez les patients sous ventilation mécanique invasive ou ECMO à l'amorce du traitement. Considérant les données publiées et la disponibilité restreinte du tocilizumab destiné à la COVID-19, il leur a été demandé de se positionner sur la place du baricitinib chez les différentes catégories de patients hospitalisés sous oxygénothérapie (échelons 5 à 9) et à partager, le cas échéant, leur expérience en lien avec l'usage du baricitinib en contexte COVID-19.

Les échanges, constats et prises de position des membres du groupe de travail ont été compilés par un professionnel scientifique dans un document ou un compte-rendu de réunion, selon la méthode de consultation, puis validé par un deuxième.

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

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

Lorsqu'un clinicien était en conflit de rôle, ce dernier n'a pas été invité à se prononcer sur la position portant sur l'usage ou non du ou des traitements ciblés, mais il a été invité à répondre à des questions d'ordre méthodologique sur le ou les essais auxquels ils participent ou à des questions cliniques, si pertinent. Pour les inhibiteurs de JAK, aucun des cliniciens n'était en conflit de rôle.

### **Méthode de formulation des positions cliniques**

En considérant les données scientifiques, les recommandations et positions d'autres organisations, les enjeux contextuels et la perspective des cliniciens consultés, des propositions de positions cliniques préliminaires en fonction des différentes populations et stades de la maladie ont été élaborées à partir d'une adaptation du formulaire d'appréciation des recommandations cliniques utilisé par l'unité d'usage optimal de l'INESSS. Considérant les achats de médicaments pour la COVID-19 par le gouvernement fédéral dans le contexte de l'urgence sanitaire et la portée des travaux qui ne visait pas à ce moment-ci une évaluation à des fins d'inscription aux Listes des médicaments, la dimension économique, bien que considérée, n'a pas été approfondie (aucune analyse pharmacoéconomique ou d'impact budgétaire réalisée). Basé sur l'ensemble de la preuve, cet outil associe le choix du temps du verbe avec le niveau de confiance que les bénéfices d'adopter une position excèdent les inconvénients et le

degré attendu d'adoption de celle-ci. Ces deux aspects se traduisent par une icône correspondante (Tableau 3). Les propositions de positions cliniques et les modifications subséquentes, selon l'avancement des connaissances scientifiques, ont été discutées avec le groupe de cliniciens.

**Tableau 3 Formulaire d'appréciation des positions cliniques adapté**

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des positions	Directive pour la formulation de la position
<p>Le groupe de travail est certain que l'intervention ou la décision est :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ associée à une obligation légale</li> <li>✓ peut avoir des conséquences sérieuses sur la santé ou le bien-être de la population si elle n'est pas appliquée.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pour la pratique L'intervention <b><u>doit ou ne doit pas être appliquée</u></b> à l'ensemble des patients, usagers ou proches aidants.</li> <li>■ Pour les décideurs publics La recommandation <b><u>doit ou ne doit pas être appliquée</u></b> à l'ensemble des situations.</li> </ul>	<p>La position est formulée comme une norme ou une obligation, en utilisant le verbe « devoir ».</p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pour des paramètres cliniques d'intérêts avec un impact significatif sur le pronostic vital (, mortalité ou détérioration vers un état nécessitant une ventilation mécanique invasive ou une ECMO / admission aux soins intensifs), un niveau de preuve scientifique modéré à élevé est accordé.</li> <li>✓ pour la grande majorité des situations, considérant aussi des éléments de contexte, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pour la pratique L'intervention <b><u>devrait ou ne devrait pas être appliquée</u></b> à la très grande majorité des patients, usagers ou proches aidants, dans la majorité des situations.</li> <li>■ Pour les décideurs publics La recommandation <b><u>devrait être appliquée</u></b> à la très grande majorité des situations.</li> </ul>	<div style="text-align: center;">  <span style="font-size: 2em; vertical-align: middle;">OU</span>  </div> <p>La position est formulée comme une instruction directe, en utilisant le verbe « devoir » à la forme conditionnelle, suivi d'un verbe d'action.</p> <p><i>Exemples : « l'intervention X devrait être offerte ... », « ...devrait être proposée... », « le clinicien devrait discuter ... », « ...est fortement suggérée », '...est non conseillée...'. '...ne permet pas de soutenir... »</i></p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pour des paramètres cliniques d'intérêts (hospitalisation plus de 24 heures [avec raisons d'hospitalisation documentées et significatives], mortalité ou détérioration vers un état nécessitant une ventilation mécanique invasive ou une ECMO / admission aux soins intensifs), un niveau de preuve scientifique faible à modéré est accordé.</li> <li>✓ pour la grande majorité des situations, considérant aussi des éléments de contexte, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pour la pratique L'intervention <b><u>pourrait ou ne pourrait pas être appliquée</u></b> selon les circonstances cliniques et le contexte organisationnel, les valeurs ou les préférences des patients, usagers ou proches aidants.</li> <li>■ Pour les décideurs publics La recommandation <b><u>pourrait être appliquée</u></b> selon le contexte organisationnel.</li> </ul>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>La position est formulée comme une instruction directe; en utilisant un verbe « pouvoir » à la forme conditionnelle,</p> <p><i>Exemple : « .... l'intervention X pourrait considérer ... »; « l'usage de ...pourrait être considérée ... »</i></p>

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des positions	Directive pour la formulation de la position
<p>ou l'inverse,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ mais que d'autres options d'intervention ou d'autres choix décisionnels tout aussi efficaces, mais moins dispendieux sont disponibles et peuvent être considérées.</li> </ul>		
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Malgré un niveau de preuve scientifique insuffisant à faible pour au moins un des paramètres cliniques d'intérêts (hospitalisation plus de 24 heures, mortalité ou détérioration vers un état nécessitant une ventilation mécanique invasive ou une ECMO / admission aux soins intensifs), ou en absence de preuve scientifique publiée, mais celle issue des données expérientielles est suffisante pour l'élaboration d'une recommandation applicable à la plupart des patients, usagers ou proches aidants ; ou à certains choix décisionnels OU</li> <li>✓ Pour des paramètres cliniques d'intérêts avec un niveau de preuve scientifique faible à modéré, mais où il demeure de l'incertitude notamment quant à l'impact sur le pronostic vital (p.ex. raisons d'hospitalisation ou critères permettant de différencier une hospitalisation à l'étage d'une visite prolongée aux urgences) ET</li> <li>✓ que le contexte en situation réelle d'utilisation diffère de celui des études cliniques ET</li> <li>✓ que les produits sont dispendieux et qu'il demeure une incertitude sur les avantages en vie réelle.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pour la pratique L'intervention <b><u>pourrait être considérée au cas par cas</u></b> selon les circonstances cliniques, le contexte organisationnel les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants.</li> <li>▪ Pour les décideurs publics Le choix décisionnel <b><u>pourrait être considéré au cas par cas</u></b> selon le contexte organisationnel.</li> </ul>	 <p>La position est formulée de façon conditionnelle pour des situations individualisées « <i>pourrait être considéré au cas par cas</i> »</p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que : Malgré l'absence de preuve scientifique et étant donné que certaines populations sont souvent exclues des études cliniques, il est raisonnable de suggérer que la recommandation puisse s'appliquer à certaines populations précises, mais avec une évaluation au cas par cas pour des situations</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pour la pratique L'intervention <b><u>est considérée au cas par cas dans des situations exceptionnelles</u></b> selon les circonstances cliniques, le contexte organisationnel, les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants.</li> </ul>	 <p>Le verbe « considérer » est utilisé pour des situations exceptionnelles individualisées.</p>

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des positions	Directive pour la formulation de la position
exceptionnelles.		

### Validation et assurance qualité

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

## 2 SOMMAIRE DES RÉSULTATS

### 2.1 État actuel des connaissances scientifiques

#### 2.1.1 Données cliniques sur l'efficacité dans le contexte de la COVID-19

Depuis l'instauration en mars 2020 de la recherche systématique en continu de la littérature scientifique sur les médicaments à visé thérapeutique, 80 285 notices ont été recensées dont 81 notices où l'intervention étudiée portait sur les inhibiteurs de JAK. De ce nombre, trois ECRA ont été retenus<sup>9</sup> [Guimarães *et al.*, 2021; Marconi *et al.*, 2021; Cao *et al.*, 2020], ainsi que la prépublication d'un addendum de l'essai COV-BARRIER afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du baricitinib chez des patients sous ventilation mécanique invasive ou ECMO à l'amorce du traitement [Ely *et al.*, 2021].

#### Baricitinib

Le baricitinib est un inhibiteur non sélectif des protéines JAK1 et JAK2. Au Canada, ce médicament est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou sévère chez les patients adultes [Eli Lilly, 2020]. Bien que plusieurs études observationnelles ou études de type ECRA aient été réalisées chez des patients adultes hospitalisés pour la COVID-19, ces dernières n'ont pas été retenues dans cette réponse du fait de la présence de biais et limites méthodologiques et de la disponibilité de devis plus appropriés à l'évaluation de l'efficacité et l'innocuité de l'intervention. Ainsi, seuls une étude de type ECRA et un addendum du même essai clinique ont été retenus et analysés dans le présent document.

#### Baricitinib chez des patients hospitalisés dont l'infection au SRAS-CoV-2 a été confirmée

En date du 7 décembre 2021, les résultats d'un ECRA de phase III à double insu réalisé chez des participants adultes COVID-19 hospitalisés, avec ou sans oxygénothérapie à l'amorce du traitement, évaluant les bénéfices potentiels du baricitinib (en plus des standards de soins) [Marconi *et al.*, 2021] et de la prépublication d'un addendum de l'essai COV-BARRIER réalisé chez des participants adultes COVID-19 hospitalisés sous ventilation mécanique invasive ou ECMO à l'amorce du traitement [Ely *et al.*, 2021] ont été répertoriés. L'étude COV-BARRIER a été réalisée dans 101 établissements répartis dans 12 pays [Marconi *et al.*, 2021], alors que l'addendum a été réalisé dans 18 établissements répartis dans 4 pays. Les caractéristiques et les résultats de ces études sont présentés respectivement dans les tableaux B-2 et B-3 de l'annexe B.

À l'amorce du traitement, tous les participants de l'essai COV-BARRIER et de l'addendum présentaient des signes d'inflammation systémique (protéine C réactive (PCR), ferritine, d-dimères ou lactate déshydrogénase au-dessus de la limite supérieure

---

<sup>9</sup> Du fait de l'absence d'un groupe comparateur ayant reçu un placebo ou des standards de soin, l'essai clinique ACTT-2 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33306283/>) n'a pas été inclus dans l'analyse d'efficacité du baricitinib pour le traitement des patients hospitalisés atteints de COVID-19.

normale, selon les normes locales). Par ailleurs, dans l'essai COV-BARRIER, 12 % des participants ne recevaient aucune assistance respiratoire, 63 % étaient sous oxygène à faible débit et 24 % étaient sous oxygène à haut débit ou sous ventilation non invasive. Dans l'addendum, 96 % des participants étaient sous ventilation mécanique invasive et 4 % étaient sous ECMO à l'amorce du traitement. Dans les deux études, les participants du groupe baricitinib ont reçu le médicament à raison de 4 mg DIE *per os* (ou via une sonde naso-gastrique) pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital. La dose de baricitinib était réduite à 2 mg DIE pour les patients avec un taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) supérieur ou égal à 30 et inférieur à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

Les paramètres cliniques d'intérêt de COV-BARRIER étaient l'évolution clinique, la durée d'hospitalisation, la durée sans ventilation invasive ou non invasive, la mortalité et l'innocuité.

L'étude COV-BARRIER, dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, comporte toutefois certaines limites. Les standards de soins étaient variables entre les pays faisant notamment en sorte qu'environ 20 % des participants n'ont pas reçu de corticostéroïdes systémiques à faible dose. Par ailleurs le paramètre d'intérêt principal était un composite dont plusieurs critères pouvaient varier selon les pays ou continents dans lesquels l'étude s'est déroulée (i.e. critères d'amorce d'oxygénation à haut débit, de ventilation non invasive ou de ventilation mécanique invasive) [Marconi *et al.*, 2021]. L'addendum de l'essai COV-BARRIER, dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, comporte toutefois certaines limites. L'étude a été réalisée sur un faible nombre de participants et tous les paramètres cliniques d'intérêts sont considérés comme exploratoires du fait de la nature du devis [Ely *et al.*, 2021].

### Évolution clinique

L'évolution clinique des patients atteints de COVID-19 était un paramètre d'intérêt principal de l'étude COV-BARRIER et un paramètre exploratoire d'intérêt secondaire dans l'addendum de COV-BARRIER.

Dans COV-BARRIER le paramètre d'intérêt principal consistait en la mesure de la proportion de patients ayant progressé vers un besoin d'oxygénation à haut débit, de ventilation non invasive, de ventilation mécanique invasive ou vers un décès au jour 28. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le groupe baricitinib et le groupe placebo (27,8 % contre 30,5 % ; RC : 0,85 [IC 95%: 0,67; 1,08]; valeur de p = 0,18). Par ailleurs, des résultats comparables ont été rapportés par les auteurs en ce qui a trait à la proportion de participants présentant une amélioration de 1 point ou plus sur l'échelle NIAID<sup>10</sup> après 4, 7, 10 ou 14 jours (75,6 % contre 72,3 % ; RC : 1,21 [IC 95%: 0,95; 1,55]; valeur de p = 0,13) ; ou à la durée médiane avant rétablissement selon l'échelle NIAID (10 jours contre 11 jours ; RT : 1,11 [IC 95 %: 0,99;

<sup>10</sup> Échelle NIAID : 1 = Non hospitalisé, aucune limite d'activité; 2 = Non hospitalisé, limite d'activité et/ou besoin d'oxygène à domicile; 3 = Hospitalisé sans besoin en oxygène ou en soins médicaux; 4 = Hospitalisé sans besoin en oxygène mais nécessitant des soins médicaux; 5 = Hospitalisé sous oxygène à faible débit; 6 = Hospitalisé sous oxygène à haut débit ou ventilation non invasive; 7 = Hospitalisé sous ventilation mécanique invasive ou ECMO; 8 = Mort.

1,24]; valeur de p = 0,15) [Marconi *et al.*, 2021].

Dans l'addendum de COV-BARRIER, les auteurs ont rapporté un taux de rétablissement comparable entre les participants des groupes baricitinib et placebo (37 % contre 26 % ; RT : 1,57 [IC 95%: 0,8; 3,2]; valeur de p = 0,16) [Ely *et al.*, 2021].

### Durée d'hospitalisation

La durée d'hospitalisation des patients atteints de COVID-19 était un paramètre d'intérêt secondaire de l'étude COV-BARRIER et de son addendum.

Dans COV-BARRIER, les auteurs ont rapporté une durée moyenne d'hospitalisation comparable entre les participants des groupes baricitinib et placebo (12,9 jours contre 13,7 jours ; Différence : -0,76 [IC 95%: -1,6; 0,0]; valeur de p = 0,063 [Marconi *et al.*, 2021]), alors qu'une diminution de la durée d'hospitalisation des participants du groupe baricitinib a été rapportée dans l'addendum réalisé chez des patients sous ventilation mécanique invasive ou ECMO à l'amorce du traitement (23,7 jours contre 26,1 jours ; Différence moyenne : -2,30 [IC 95%: -4,6; -0,0]; valeur de p = 0,05 [Ely *et al.*, 2021]).

### Durée sans ventilation non invasive ou invasive

La durée sans ventilation non invasive ou invasive des patients atteints de COVID-19 était un paramètre d'intérêt secondaire de l'étude COV-BARRIER et de son addendum.

Dans les deux études, les auteurs ont rapporté une durée moyenne sans ventilation comparable entre les patients des groupes baricitinib et placebo (24,5 jours contre 23,7 jours ; Différence : 0,75 [IC 95%: -0,0; 1,5]; valeur de p = 0,059 [Marconi *et al.*, 2021] ; 8,1 jours contre 5,5 jours ; Différence moyenne : 2,36 [IC 95%: -1,4; 6,1]; valeur de p = 0,21 [Ely *et al.*, 2021]).

### Mortalité

La mortalité était un paramètre d'intérêt secondaire de l'étude COV-BARRIER et le principal paramètre exploratoire de l'addendum de COV-BARRIER.

Dans COV-BARRIER, après 28 jours, une diminution statistiquement significative de la mortalité a été observée chez les participants du groupe baricitinib, comparativement au groupe placebo (8 % contre 13 % ; RRI : 0,57 [IC 95%: 0,41; 0,78]; valeur de p = 0,0018 ; NST = 20). Avec un risque de mortalité de 13 %, le nombre de sujets à traiter<sup>11</sup> pour éviter un décès est de 20, avec au mieux 15 et au pire 46 personnes à traiter. Des analyses de sous-groupes ont montré une diminution statistiquement significative de la mortalité des patients du groupe baricitinib, comparativement au groupe placebo, chez les participants sous oxygène à haut débit ou sous ventilation non invasive (17 % contre 29 % ; RRI : 0,52 [IC 95%: 0,33; 0,80]; valeur de p = 0,0065 ; NST = 9), mais pas chez les participants sous oxygène à faible débit (6 % contre 9 % ; RRI : 0,72 [IC 95%: 0,45; 1,16]; valeur de p = 0,11) ou sans oxygénothérapie (1 % contre 4 % ; RRI : 0,24 [IC 95%: 0,00; 2,18]; valeur de p = 0,23) à l'amorce du traitement. Ainsi, pour les participants sous

---

<sup>11</sup> Calculé par l'INESSS

oxygène à haut débit ou sous ventilation non invasive, avec un risque de mortalité de 38,5 %, le nombre de sujets à traiter<sup>12</sup> pour éviter un décès est de 8, avec au mieux 5 et au pire 24 personnes à traiter. Par ailleurs, les auteurs ont également rapporté une diminution de la mortalité des participants du groupe baricitinib, comparativement au groupe placebo, chez les personnes sous oxygénothérapie à l'amorce du traitement, mais dont les standards de soins n'incluaient pas de corticostéroïdes systémiques à faible dose<sup>13</sup> (5 % contre 15 % ; RRI : 0,31 [IC 95%: 0,11; 0,88]; valeur de p = 0,030) [Marconi *et al.*, 2021]. Indépendamment de la présence ou de l'absence de besoin en oxygénothérapie à l'amorce du traitement, les auteurs ont également rapporté que l'usage de baricitinib, comparativement à un placebo, était associé à une diminution de la mortalité chez les participants dont les standards de soins n'incluaient pas de corticostéroïdes systémiques à faible dose<sup>14</sup> (3 % contre 11 % ; RRI : 0,28 [IC 95%: 0,10; 0,77]; valeur de p = 0,011), ou de remdésivir<sup>15</sup> (8 % contre 14 % ; RRI : 0,52 [IC 95%: 0,36; 0,74]; valeur de p = 0,0014). La même tendance a été observée chez les participants dont les standards de soins incluaient des corticostéroïdes systémiques (9 % contre 14 % ; RRI : 0,63 [IC 95%: 0,45; 0,89]; valeur de p = 0,017), mais la diminution de mortalité n'était plus statistiquement significative lorsque les standards de soins incluaient du remdésivir [Marconi *et al.*, 2021].

Dans l'addendum de COV-BARRIER réalisé chez des patients sous ventilation mécanique invasive ou ECMO à l'amorce du traitement, une diminution statistiquement significative de la mortalité a été observée chez les participants du groupe baricitinib, comparativement au groupe placebo, aussi bien après 28 jours (39 % contre 58 % ; RRIa : 0,54 [IC 95%: 0,31; 0,96]; valeur de p = 0,030) qu'après 60 jours de suivi (45 % contre 62 % ; RRIa : 0,56 [IC 95%: 0,33; 0,97]; valeur de p = 0,0027) [Ely *et al.*, 2021].

---

<sup>12</sup> Calculé par l'INESSS.

<sup>13</sup> n = 205, soit 13 % de la population globale.

<sup>14</sup> n = 314, soit 21 % de la population globale.

<sup>15</sup> n = 1 231, soit 81 % de la population globale.

## **Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet du baricitinib chez les patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sans ventilation mécanique invasive à l'amorce du traitement**

### Évolution clinique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique, avec 1 525 sujets, suggère que le baricitinib à raison de 4 mg DIE pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, **n'influence pas favorablement l'évolution clinique** chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sans ventilation mécanique invasive et en présence de signes d'une inflammation systémique à l'amorce du traitement.

**Niveau de preuve scientifique:** faible

### Durée d'hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique, avec 1 525 sujets, suggère que la baricitinib à raison de 4 mg DIE pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, **n'influence pas favorablement la durée d'hospitalisation** chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sans ventilation mécanique invasive et en présence de signes d'une inflammation systémique à l'amorce du traitement.

**Niveau de preuve scientifique:** faible

### Durée sans ventilation non invasive ou invasive

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique, avec 1 525 sujets, suggère que le baricitinib à raison de 4 mg DIE pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, **n'influence pas favorablement la durée sans ventilation non invasive ou invasive** chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sans ventilation mécanique invasive et en présence de signes d'une inflammation systémique à l'amorce du traitement.

**Niveau de preuve scientifique:** faible

### Mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique, avec 1 525 sujets, suggère que le baricitinib à raison de 4 mg DIE pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, **diminue la mortalité** chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une

hospitalisation sans ventilation mécanique invasive et en présence de signes d'une inflammation systémique à l'amorce du traitement.

**Niveau de preuve scientifique:** modéré

*Car effet marqué sur la mortalité/amplitude de l'effet*

**Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet du baricitinib chez les patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sous ventilation mécanique invasive ou ECMO à l'amorce du traitement**

#### Évolution clinique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication de l'addenda d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique, avec 101 sujets, suggère que le baricitinib à raison de 4 mg DIE pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, **n'influence pas favorablement l'évolution clinique** chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sous ventilation mécanique invasive ou ECMO et en présence de signes d'une inflammation systémique à l'amorce du traitement.

**Niveau de preuve scientifique:** faible

#### Durée d'hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication de l'addenda d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique, avec 101 sujets, suggère que le baricitinib à raison de 4 mg DIE pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, **pourrait réduire la durée d'hospitalisation** chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sous ventilation mécanique invasive ou ECMO et en présence de signes d'une inflammation systémique à l'amorce du traitement.

**Niveau de preuve scientifique:** faible

#### Durée sans ventilation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication de l'addenda d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique, avec 101 sujets, suggère que le baricitinib à raison de 4 mg DIE pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, **n'influence pas favorablement la durée sans ventilation** chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sous ventilation mécanique invasive ou ECMO et en présence de signes d'une inflammation systémique à l'amorce du traitement.

**Niveau de preuve scientifique:** faible

### Mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication de l'addenda d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique, avec 101 sujets, suggère que le baricitinib à raison de 4 mg DIE pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, **pourrait réduire la mortalité** chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sous ventilation mécanique invasive ou ECMO et en présence de signes d'une inflammation systémique à l'amorce du traitement.

**Niveau de preuve scientifique:** faible

### **Tofacitinib**

Le tofacitinib est un inhibiteur sélectif des protéines JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2. Au Canada, ce médicament est indiqué, chez les patients adultes, pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique ou de la colite ulcéreuse lorsque ces dernières sont à un stade modéré ou sévère [Pfizer, 2019]. Bien que plusieurs études observationnelles ou études de type ECRA aient été réalisées chez des patients adultes hospitalisés pour la COVID-19, ces dernières n'ont pas été retenues dans cette réponse du fait de la présence de biais et limites méthodologiques et de la disponibilité de devis plus appropriés à l'évaluation de l'efficacité et l'innocuité de l'intervention. Ainsi, seule une étude de type ECRA a été retenue et analysée dans le présent document.

### **Tofacitinib chez des patients hospitalisés dont l'infection au SRAS-CoV-2 a été confirmée**

En date du 7 décembre 2021, les résultats d'un ECRA de phase II à double insu [Guimarães *et al.*, 2021] réalisé chez des participants adultes COVID-19 hospitalisés, avec ou sans oxygénothérapie à l'amorce du traitement, évaluant les bénéfices potentiels du tofacitinib (en plus des standards de soins) ont été répertoriés. L'étude STOP-COVID a été réalisée dans 15 établissements au Brésil. Les caractéristiques et les résultats de cette étude sont présentés respectivement dans les tableaux B-2 et B-3 de l'annexe B.

À l'amorce du traitement, tous les participants présentaient des signes de pneumonie à COVID-19 à l'imagerie et étaient hospitalisés depuis moins de 72 heures sans avoir eu recours à une ventilation non invasive ou invasive. Par ailleurs, 24,6 % des participants ne recevaient aucune assistance respiratoire, 62,6 % étaient sous oxygène à faible débit et 12,8 % étaient sous oxygène à haut débit. Les participants du groupe tofacitinib ont reçu le médicament à raison de 10 mg BID *per os* pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital. La dose de tofacitinib était réduite 5 mg BID pour les patients avec un eGFR inférieur à 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, avec une insuffisance hépatique modérée, ou lors d'usage concomitant d'inhibiteurs des CYP3A4 et 2C19.

Les paramètres cliniques d'intérêt étaient l'évolution clinique, la durée d'hospitalisation, la durée aux soins intensifs, la mortalité et l'innocuité.

L'étude STOP-COVID, dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, comporte toutefois certaines limites. Les critères d'inclusion ne considéraient pas l'état des marqueurs inflammatoires bien que la thérapie cible l'inflammation excessive secondaire à l'infection. Par ailleurs, le protocole a été modifié en cours d'étude et de légers déséquilibres étaient présents entre les groupes à l'amorce du traitement (i.e. personnes de 65 ans et plus, hypertension, dyslipidémie) [Guimarães *et al.*, 2021].

### Évolution clinique

L'évolution clinique des patients atteints de COVID-19 était un paramètre d'intérêt principal de l'étude STOP-COVID. Ce dernier consistait en la mesure de l'incidence de patients ayant progressé vers un besoin de ventilation non invasive, de ventilation mécanique invasive, d'ECMO ou vers un décès jusqu'au jour 28.

Après 28 jours, une diminution statistiquement significative de l'incidence d'évènement a été observée chez les participants du groupe tofacitinib, comparativement au groupe placebo (18,1 % contre 29,0 % ; RR : 0,63 [IC 95%: 0,41; 0,97]; valeur de  $p = 0,04$  ; NST = 10). Avec un risque de ventilation ou décès de 29 %, le nombre de sujets à traiter<sup>16</sup> pour éviter un évènement est de 10, avec au mieux 6 et au pire 86 personnes à traiter. Des analyses de sous-groupes ont montré une diminution statistiquement significative de l'incidence d'évènements des patients du groupe tofacitinib, comparativement au groupe placebo, chez les participants sous oxygène à faible débit (20,9 % contre 34,4 % ; RR : 0,59 [IC 95%: 0,33; 0,97]; NST = 8), mais pas chez les participants sous oxygène à haut débit (15,8 % contre 27,8 % ; RR : 0,62 [IC 95%: 0,15; 1,79]) ou sans oxygénothérapie (11,8 % contre 16,2 % ; RR : 0,71 [IC 95%: 0,21; 2,00]) à l'amorce du traitement [Guimarães *et al.*, 2021]. Ainsi, pour les participants sous oxygène à faible débit à l'amorce du traitement, avec un risque de ventilation ou décès de 34,4 %, le nombre de sujets à traiter<sup>17</sup> pour éviter un évènement est de 8, avec au mieux 5 et au pire 309 personnes à traiter.

Concernant des paramètres d'intérêt secondaires sur la proportion de personnes en vie sans ventilation mécanique, ou en vie et non hospitalisées, des résultats comparables ont été rapportés entre les groupes après 14 jours ou 28 jours de suivi, malgré une tendance favorable à l'usage de tofacitinib (Annexe B).

### Durée d'hospitalisation

La durée d'hospitalisation des patients atteints de COVID-19 était un paramètre d'intérêt secondaire de l'étude STOP-COVID.

---

<sup>16</sup> Calculé par l'INESSS

<sup>17</sup> Calculé par l'INESSS

Les auteurs ont rapporté une durée médiane d'hospitalisation comparable entre les participants des groupes tofacitinib et placebo (5,5 jours (EIQ = 3,0 à 8,25) contre 6,0 jours (EIQ = 3,0 à 11,0); RRI : 1,18 [IC 95%: 0,94; 1,48]) [Guimarães *et al.*, 2021].

#### Durée de séjour aux soins intensifs

La durée de séjour aux soins intensifs des patients atteints de COVID-19 était un paramètre d'intérêt secondaire de l'étude STOP-COVID.

Les auteurs ont rapporté une durée médiane de séjour aux soins intensifs comparable entre les participants des groupes tofacitinib et placebo (5,0 jours (EIQ = 3,0 à 11,0) contre 5,0 jours (EIQ = 2,0 à 11,5); RRI : 1,11 [IC 95%: 0,72; 1,70]) [Guimarães *et al.*, 2021].

#### Durée sous ventilation mécanique invasive

La durée sous ventilation mécanique invasive des patients atteints de COVID-19 était un paramètre d'intérêt secondaire de l'étude STOP-COVID.

Les auteurs ont rapporté une durée médiane sous ventilation mécanique invasive comparable entre les participants des groupes tofacitinib et placebo (12,5 jours (EIQ = 9,25 à 17,0) contre 12,0 jours (EIQ = 6,0 à 21,0); Diff. : 1,00 [IC 95%: -7,0; 7,0]) [Guimarães *et al.*, 2021].

#### Mortalité

La mortalité des patients atteints de COVID-19 était un paramètre d'intérêt secondaire de l'étude STOP-COVID.

Les auteurs ont rapporté un taux de mortalité comparable entre les participants des groupes tofacitinib et placebo (2,8 % contre 5,5 % ; RRI : 0,49 [IC 95%: 0,15; 1,63]) [Guimarães *et al.*, 2021].

### **Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet du tofacitinib chez les patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sans ventilation non invasive ou invasive à l'amorce du traitement**

#### Évolution clinique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II à double insu multicentrique, avec 289 sujets, suggère que le tofacitinib à raison de 10 mg BID pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, **diminue le risque de recourir à tout type de ventilation ou de décès** chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sans ventilation non invasive ou invasive à l'amorce du traitement.

**Niveau de preuve scientifique:** faible

*Les résultats sont associés à une marge d'erreur ou incertitude qui rend le résultat fragile puisque le transfert d'un seul évènement d'un groupe à l'autre le rendrait non significatif. Par ailleurs, les critères menant à la prise de décision de recourir ou non à une ventilation invasive ou non peuvent varier entre le Brésil et le Québec.*

#### Durée d'hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II à double insu multicentrique, avec 289 sujets, suggère que le tofacitinib à raison de 10 mg BID pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, **n'influence pas favorablement la durée d'hospitalisation** chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sans ventilation non invasive ou invasive à l'amorce du traitement.

**Niveau de preuve scientifique:** faible

#### Durée de séjour aux soins intensifs

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II à double insu multicentrique, avec 289 sujets, suggère que le tofacitinib à raison de 10 mg BID pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, **n'influence pas favorablement la durée de séjour aux soins intensifs** chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sans ventilation non invasive ou invasive à l'amorce du traitement.

**Niveau de preuve scientifique:** faible

#### Durée sous ventilation mécanique invasive

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II à double insu multicentrique, avec 289 sujets, suggère que le tofacitinib à raison de 10 mg BID pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, **n'influence pas favorablement la durée sous ventilation mécanique invasive** chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sans ventilation non invasive ou invasive à l'amorce du traitement.

**Niveau de preuve scientifique:** faible

#### Mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II à double insu multicentrique, avec 289 sujets, suggère que le tofacitinib à raison de 10 mg BID pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, **n'influence pas favorablement la mortalité** chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé

requiert une hospitalisation sans ventilation non invasive ou invasive à l'amorce du traitement.

**Niveau de preuve scientifique:** faible

## **Ruxolitinib**

Le ruxolitinib est un inhibiteur non sélectif des protéines JAK1 et JAK2. Au Canada, ce médicament est indiqué pour le traitement de la splénomégalie et/ou des symptômes qui y sont associés chez les patients adultes atteints de myélofibrose idiopathique chronique, de myélofibrose consécutive à une polycythémie vraie ou de myélofibrose consécutive à une thrombocythémie essentielle. Il est également indiqué pour le contrôle de l'hématocrite chez les patients adultes atteints de polycythémie vraie présentant une résistance ou une intolérance à un agent cytoréducteur [Novartis Pharma, 2020]. Bien que plusieurs études observationnelles aient été réalisées chez des patients adultes hospitalisés pour la COVID-19, ces dernières n'ont pas été retenues dans cette réponse du fait de la présence de biais et limites méthodologiques et de la disponibilité de devis plus appropriés à l'évaluation de l'efficacité et l'innocuité de l'intervention. Ainsi, seule une étude de type ECRA a été retenue et analysée dans le présent document.

### **Ruxolitinib chez des patients hospitalisés dont l'infection au SRAS-CoV-2 a été confirmée**

En date du 7 décembre 2021, les résultats d'un ECRA de phase II à simple insu réalisé chez des participants adultes COVID-19 hospitalisés, sous oxygénothérapie à l'amorce du traitement, évaluant les bénéfices potentiels du ruxolitinib (en plus des standards de soins) ont été répertoriés [Cao *et al.*, 2020]. L'étude a été réalisée en Chine dans 3 établissements. Les caractéristiques et les résultats de cette étude sont présentés respectivement dans les tableaux B-2 et B-3 de l'annexe B.

À l'amorce du traitement, 88 % des participants étaient sous oxygène à faible débit et 12 % étaient sous oxygène à haut débit ou sous ventilation non invasive. Les participants du groupe ruxolitinib ont reçu le médicament à raison de 5 mg BID *per os* jusqu'à la sortie de l'hôpital, alors que les participants du groupe contrôle ont reçu de la vitamine C à raison de 100 mg BID *per os* jusqu'à la sortie de l'hôpital.

Les paramètres cliniques d'intérêt étaient l'évolution clinique, la durée d'hospitalisation, le besoin et la durée sous ventilation mécanique invasive, la mortalité et l'innocuité.

L'étude de Cao et coll., dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne comporte certaines limites ; en effet, les standards de soins incluaient certains traitements dont l'efficacité n'a pas été démontrée et 30 % des participants n'ont pas reçu de corticostéroïdes systémiques. Par ailleurs, un devis partiellement ouvert a été utilisé et l'étude a été réalisée sur un faible nombre de participants [Cao *et al.*, 2020].

### Évolution clinique

L'évolution clinique des patients atteints de COVID-19 était un paramètre d'intérêt principal de l'étude de Cao et coll.

Les résultats n'indiquent aucune différence statistiquement significative entre le groupe ruxolitinib et le groupe placebo quant à la durée médiane avant une amélioration clinique de deux points ou plus sur une échelle ordinale à 7 catégories<sup>18</sup> (12 jours (EIQ : 10-19) contre 15 jours (EIQ : 10-18) ; RRI : 1,67 [IC 95%: 0,84; 3,34]; valeur de p = 0,147), la proportion de participants avec une amélioration clinique aux jours 7, 14 et 21 (Annexe B-3) ou la proportion de participants avec une détérioration clinique aux jours 7 et 14 (Annexe B-3). Les auteurs ont toutefois rapporté qu'une proportion statistiquement plus élevée de participants du groupe ruxolitinib présentaient une amélioration à l'imagerie après 14 jours, comparativement au groupe placebo (90 % contre 62 % ; valeur de p = 0,0495) [Cao *et al.*, 2020].

### Durée d'hospitalisation

La durée d'hospitalisation des patients atteints de COVID-19 était un paramètre d'intérêt secondaire de l'étude de Cao et coll.

Les auteurs ont rapporté une durée médiane d'hospitalisation comparable entre les patients des groupes ruxolitinib et placebo (17 jours (EIQ : 11-21) contre 16 jours (EIQ : 11-20) ; valeur de p = 0,941) [Cao *et al.*, 2020].

### Besoin ou durée sous ventilation mécanique invasive

L'évolution des besoins d'oxygénothérapie et la durée sous ventilation mécanique invasive étaient des paramètres d'intérêt secondaire de l'étude de Cao et coll.

Seuls trois participants de l'étude, tous du groupe placebo, ont eu recours à ventilation mécanique invasive pendant une durée médiane de 5 jours (EIQ : 2-8 jours) [Cao *et al.*, 2020].

### Mortalité

La mortalité était un paramètre d'intérêt secondaire de l'étude de Cao et coll.

Après 28 jours, un taux de mortalité comparable, avec une prévalence très faible, a été observé entre les participants des groupes ruxolitinib et placebo (0/20 contre 3/21 soit 0 % contre 14 % ; valeur de p = 0,232) [Cao *et al.*, 2020].

---

<sup>18</sup> Échelle ordinale : 1 = Non hospitalisé, aucune limite d'activité; 2 = Non hospitalisé, limite d'activité; 3 = Hospitalisé sans besoin en oxygène; 4 = Hospitalisé sous oxygène à faible débit; 5 = Hospitalisé sous oxygène à haut débit ou ventilation non invasive; 6 = Hospitalisé sous ventilation mécanique invasive ou ECMO; 7 = Mort.

## **Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet du ruxolitinib chez les patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation**

### Évolution clinique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II à simple insu, avec 41 sujets, suggère que le ruxolitinib à raison de 5 mg BID jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, **n'influence pas favorablement l'évolution clinique** chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique:** faible

### Durée d'hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II à simple insu, avec 41 sujets, suggère que le ruxolitinib à raison de 5 mg BID jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, **n'influence pas favorablement la durée d'hospitalisation** chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique:** faible

### Besoin de ventilation mécanique invasive

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II à simple insu, avec 41 sujets, **ne permet pas de conclure** à un effet du ruxolitinib à raison de 5 mg BID jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, sur le besoin de ventilation mécanique invasive chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique:** insuffisant

### Durée sous ventilation mécanique invasive

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II à simple insu, avec 41 sujets, **ne permet pas de conclure** à un effet du ruxolitinib à raison de 5 mg BID jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, sur la durée sous ventilation mécanique invasive chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique:** insuffisant

### Mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II à simple insu, avec 41 sujets, **ne permet pas de conclure** à un effet du ruxolitinib à raison de 5 mg BID jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, sur la mortalité chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique:** insuffisant

### **Nezulcitinib (TD-0903)**

Le nezulcitinib est un médicament devant être utilisé par inhalation qui a été spécifiquement conçu pour cibler toutes les isoformes des protéines JAK, soit JAK1, JAK2, JAK3, TYK2 [Singh Dave *et al.*, 2021]. À ce jour ce médicament n'est pas commercialisé au Canada.

### **Nezulcitinib chez des patients hospitalisés dont l'infection au SRAS-CoV-2 a été confirmée**

En date du 7 décembre 2021, les résultats de la première partie d'un ECRA de phase II à double insu réalisé chez des participants adultes COVID-19 hospitalisés, sous oxygénothérapie à l'amorce du traitement, évaluant les bénéfices potentiels du nezulcitinib (en plus des standards de soins) ont été répertoriés dans une prépublication sur la plateforme MedRxiv [Singh Dave *et al.*, 2021]. Bien que certains résultats d'efficacité aient été rapportés, ces derniers reposaient sur un très faible nombre de participants et n'avaient pas fait l'objet d'analyses statistiques comparatives du fait de l'absence de puissance. En effet, la première partie de cette étude avait pour objectif principal d'évaluer l'innocuité, la tolérabilité, la pharmacocinétique et le ratio SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de trois doses de nezulcitinib (1 mg, 3 mg ou 10 mg/ jour pendant un maximum de 7 jours) afin de déterminer la dose à utiliser pour la seconde partie de l'étude en cours réalisée sur un plus grand nombre de participants<sup>19</sup> [Singh Dave *et al.*, 2021]. Les paramètres d'efficacité clinique étaient exploratoires. Ainsi, les résultats de la première partie de l'étude NCT04402866 n'ont pas été extraits pour cette réponse rapide et l'évaluation de l'efficacité du nezulcitinib sera réalisée lorsque les résultats de la seconde partie de l'étude seront disponibles.

<sup>19</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04402866>.

**Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet du nezulcitinib chez les patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation**

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet du nezulcitinib chez des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique:** insuffisant

**Upadacitinib**

L'upadacitinib est un inhibiteur non sélectif de la protéine JAK1. Au Canada, ce médicament est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou sévère chez les patients adultes [Abbvie, 2019].

**Upadacitinib chez des patients hospitalisés dont l'infection au SRAS-CoV-2 a été confirmée**

En date du 7 décembre 2021, aucune étude publiée n'a été retracée par la recherche de la littérature scientifique sur les bénéfices cliniques associés à l'usage de l'upadacitinib chez les patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de l'upadacitinib chez les patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation**

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet de l'upadacitinib chez des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique:** insuffisant

**2.1.2 Données cliniques sur l'innocuité**

En septembre 2021, la FDA a émis une alerte pour tous les inhibiteurs des JAK concernant l'augmentation, bien que rare, des risques d'évènements cardiaques graves, de cancers, de caillots sanguins et de décès pour ces médicaments utilisés au long cours dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques<sup>20</sup>.

**Baricitinib**

En date du 7 décembre 2021, un ECRA de phase III à double insu [Marconi *et al.*, 2021] et la prépublication d'un addendum de l'essai COV-BARRIER [Ely *et al.*, 2021] avec des participants COVID-19 hospitalisés chez lesquels le baricitinib, en complément aux standards de soins, ont été utilisés pour en apprécier le profil d'innocuité. Dans COV-

<sup>20</sup> <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death#:~:text=FDA%20is%20requiring%20new%20and.treat%20certain%20serious%20inflammatory%20conditions> (page consultée le 14 décembre 2021).

BARRIER aucune différence statistiquement significative entre les groupes baricitinib et placebo n'a été rapportée par les auteurs quant à la proportion d'effets indésirables graves liés au traitement (15 % contre 17 %), d'infections liées au traitement (16 % contre 16 %), d'évènements thromboemboliques (3 % contre 3 %) ou d'effets indésirables cardiovasculaires majeurs (1 % contre 1 %) [Marconi *et al.*, 2021]. Aucune différence statistiquement significative entre les groupes baricitinib et placebo n'a également été rapportée par les auteurs de l'addendum de COV-BARRIER quant à la proportion d'arrêts de l'étude liés au traitement (28 % contre 35 %) ou d'infections liées au traitement (70 % contre 71 %) [Ely *et al.*, 2021].

Selon la monographie et la fiche d'information du fabricant accompagnant l'autorisation d'usage d'urgence aux États-Unis<sup>21</sup>, le baricitinib est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité connue au produit ainsi que chez des patients présentant des infections évolutives. Les réactions indésirables les plus souvent observées sont des infections secondaires ou des évènements thromboemboliques [Eli Lilly, 2020]. À ce jour, aucune étude réalisée sur des participants atteints de COVID-19 n'a rapporté de données d'innocuité chez les enfants ou les femmes enceintes.

### **Tofacitinib**

En date du 7 décembre 2021, un ECRA de phase II à double insu [Guimarães *et al.*, 2021] avec des participants COVID-19 hospitalisés chez lesquels le tofacitinib, en complément aux standards de soins, a été utilisé pour en apprécier le profil d'innocuité. Dans STOP-COVID aucune différence statistiquement significative entre les groupes tofacitinib et placebo n'a été rapportée par les auteurs quant à la proportion d'effets indésirables graves (14,1 % contre 12,0 %) ou d'infections secondaires (15,9 % contre 16,4 %). Toutefois un plus grand nombre de participants du groupe tofacitinib a dû arrêter le traitement de manière prématurée en raison d'une augmentation du niveau des transaminases, comparativement au groupe placebo (n = 6 contre n = 1, soit 4,2 % contre 0,7 %).

Selon la monographie, le tofacitinib est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité connue au produit, chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ou présentant des infections évolutives, mais aussi pendant la grossesse ou l'allaitement. Les réactions indésirables les plus souvent observées sont des infections secondaires ou des évènements thromboemboliques [Pfizer, 2019]. À ce jour, aucune étude réalisée sur des participants atteints de COVID-19 n'a rapporté de données d'innocuité chez les enfants ou les femmes enceintes.

### **Ruxolitinib**

En date du 7 décembre 2021, un ECRA de phase II à simple insu [Cao *et al.*, 2020] avec des participants COVID-19 hospitalisés dans lesquelles le ruxolitinib, en complément aux standards de soins, a été utilisé pour en apprécier le profil d'innocuité. Cao et coll. n'ont rapporté aucune différence statistiquement significative entre les groupes ruxolitinib et

<sup>21</sup> <http://pi.lilly.com/eua/baricitinib-eua-factsheet-hcp.pdf> (page consultée le 02 août 2021)

placébo quant à la proportion d'effets indésirables hématologiques de grade 3-4 (5 % contre 10 %) ou d'hypertension de grade 3-4 (5 % contre 0 %) [Cao *et al.*, 2020].

Selon la monographie, le ruxolitinib est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité connue au produit, chez des patients qui souffrent ou ont souffert de leucoencéphalopathie multifocale progressive, ainsi qu'à des patients présentant des infections évolutives. Les réactions indésirables les plus souvent observées sont des anomalies hématologiques et des infections secondaires [Novartis Pharma, 2020]. À ce jour, aucune étude réalisée sur des participants atteints de COVID-19 n'a rapporté de données d'innocuité chez les enfants ou les femmes enceintes.

### **Nezulcitinib**

En date du 7 décembre 2021, la première partie d'un ECRA de phase II à double insu [Singh Dave *et al.*, 2021] avec des participants COVID-19 hospitalisés dans lesquelles le nezulcitinib, en complément aux standards de soins, a été utilisé pour en apprécier le profil d'innocuité. Par ailleurs, un ECRA de phase I à double insu avec des participants en bonne santé et non infectés par le SRAS-CoV-2 a également été utilisé pour apprécier le profil d'innocuité du nezulcitinib [Pfeifer *et al.*, 2021]. Dans ces deux études, réalisées par la même équipe sur un très faible nombre de participants, les auteurs n'ont rapporté aucun effet indésirable grave lié au traitement [Pfeifer *et al.*, 2021; Singh Dave *et al.*, 2021]. Seul un patient de l'étude de Singh *et coll.*, réalisée chez des participants COVID-19 hospitalisés, qui avait reçu 10 mg/jour de nezulcitinib a dû cesser le traitement au jour 4 en raison d'une augmentation du niveau d'alanine aminotransférase qui s'est par la suite résolue sans conséquence [Singh Dave *et al.*, 2021].

### **Upadacitinib**

En date du 7 décembre 2021, aucune étude publiée n'a été retracée par la recherche de la littérature scientifique sur l'innocuité associée à l'usage d'upadacitinib chez les patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Selon la monographie, l'upadacitinib est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité connue au produit, chez des patients présentant des infections évolutives ou des signes de thrombose. Les réactions indésirables les plus souvent observées sont des cas de thrombose et des infections secondaires [Abbvie, 2019].

### **Appréciation de la preuve scientifique sur l'innocuité du baricitinib chez les patients COVID-19 dont l'état requiert une hospitalisation**

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu et la prépublication de l'addenda d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique, avec 1 626 sujets, suggère que le baricitinib à raison de 4 mg DIE pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, **semble sécuritaire** chez des adultes atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique** : modéré

### **Appréciation de la preuve scientifique sur l'innocuité du tofacitinib chez les patients COVID-19 dont l'état requiert une hospitalisation**

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II à double insu, avec 289 sujets, suggère que le tofacitinib à raison de 10 mg BID pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, **semble sécuritaire** chez des adultes atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique** : faible

### **Appréciation de la preuve scientifique sur l'innocuité du ruxolitinib chez les patients COVID-19 dont l'état requiert une hospitalisation**

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II à simple insu, avec 41 sujets, suggère que le ruxolitinib à raison de 5 mg BID jusqu'à la sortie de l'hôpital, **semble sécuritaire** chez des adultes atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique** : faible

### **Appréciation de la preuve scientifique sur l'innocuité du nezulcitinib chez les patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation**

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'innocuité du nezulcitinib chez des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique**: insuffisant

### **Appréciation de la preuve scientifique sur l'innocuité de l'upadacitinib chez les patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation**

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'innocuité de l'upadacitinib chez des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique**: insuffisant

*Une vigilance devrait cependant s'exercer pour détecter toute infection secondaire associée à la prise d'un inhibiteur des JAK, ainsi que tout autre effet indésirable potentiellement relié au traitement.*

### 2.1.3 Positions d'autres organisations et modalités d'usage

Depuis l'instauration en mars 2020 de la recherche systématique en continu de la littérature scientifique sur les médicaments à visée thérapeutique, 80 285 notices ont été recensées dont 722 contenant des positions ou des modalités d'usage. De ce nombre six documents présentant des prises de position quant à l'usage d'un inhibiteur de JAK ont été répertoriés.

Les recommandations des différentes organisations sont présentées dans le tableau de l'annexe C. Compte tenu de l'état actuel des connaissances, l'IDSA, le NIH, la Colombie-Britannique et la juridiction australienne recommandent l'usage de baricitinib chez des patients adultes hospitalisés dont l'état de santé requiert une oxygénothérapie non invasive<sup>22</sup> [BCCDC, 2021; IDSA, 2021; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2021; NIH, 2021]. La Colombie-Britannique et l'Australie recommandent également l'usage de baricitinib chez les patients sous ventilation mécanique invasive à l'amorce du traitement, en alternative au tocilizumab lorsque ce dernier n'est pas disponible ou contre-indiqué [BCCDC, 2021; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2021]. Ces organisations recommandent l'usage de baricitinib à raison de 4 mg DIE pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital [BCCDC, 2021; IDSA, 2021; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2021; NIH, 2021]. Par ailleurs, le NIH et l'IDSA recommandent l'usage de tofacitinib en alternative au baricitinib [IDSA, 2021; NIH, 2021].

Aucune autre organisation en date de cette mise à jour ne s'est prononcée en faveur de l'usage de routine d'un inhibiteur de JAK, en monothérapie ou en combinaison avec un autre médicament, pour le traitement pharmacologique de personnes atteintes de COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation [HAS, 2021; Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2021; Van Ierssel et al., 2021].

## 2.2 Perspective des cliniciens

Au cours de la semaine du 25 octobre 2021, les cliniciens collaborant avec l'INESSS sur les positions relatives aux traitements à visée thérapeutique dans la COVID-19 ont été invités, par courriel, à réagir à la publication de COV-BARRIER dans un journal révisé par les pairs, ainsi qu'à la prépublication de l'addendum de cette étude chez les patients sous ventilation mécanique invasive ou ECMO à l'amorce du traitement. Considérant les données publiées et la disponibilité restreinte du tocilizumab destiné à la COVID-19, il leur a été demandé de se positionner sur la place du baricitinib chez les différentes catégories de patients hospitalisés sous oxygénothérapie (échelons 5 à 9) et à partager, le cas échéant, leur expérience en lien avec l'usage du baricitinib en contexte COVID-19.

---

<sup>22</sup> Oxygénothérapie non invasive = oxygène à faible débit, oxygène à haut débit ou ventilation non invasive.

Concernant la place du baricitinib et le passage d'une icône jaune (pourrait être amorcé) à une icône verte (devrait être offert) chez les patients hospitalisés aux échelons 5 et 6, les cliniciens consultés étaient majoritairement en faveur du passage à une icône verte, mais uniquement si le libellé souligne que le baricitinib doit être utilisé en deuxième intention, en cas d'indisponibilité de tocilizumab ou de sarilumab. Pour plusieurs cliniciens consultés, le niveau de preuve d'efficacité du baricitinib est en effet moins important que celui du tocilizumab ou du sarilumab, d'autant que la mortalité n'était pas le paramètre d'intérêt principal de l'étude COV-BARRIER. Une minorité des cliniciens était ainsi favorable au maintien d'une icône jaune en attendant la publication des résultats du bras baricitinib de l'essai RECOVERY, d'autant que les stocks actuels de tocilizumab semblent suffisants actuellement et qu'à ce jour, le coût du traitement avec le baricitinib est plus élevé que celui du tocilizumab.

Concernant la place du baricitinib et le passage d'une icône rouge (usage non conseillé) à une icône orange (pourrait être considéré au cas par cas) chez les patients hospitalisés aux échelons 7 à 9, les cliniciens consultés étaient majoritairement en faveur du maintien d'une icône rouge. Bien qu'une minorité de cliniciens était convaincue par les résultats et préoccupée par la possible rupture de stock de tocilizumab, la position de la majorité des cliniciens consultés se justifie par le devis de l'étude disponible (i.e. addendum à l'essai COV-BARRIER), le faible nombre de participants inclus, le caractère exploratoire des données prépubliées et l'absence de révision des données par les pairs.

Concernant l'expérience des cliniciens consultés en lien avec l'usage du baricitinib en contexte COVID-19, la majorité d'entre eux n'a encore jamais utilisé ce médicament. Il a toutefois été mentionné qu'il existait des interrogations en lien avec la méthode à suivre pour administrer le baricitinib chez un patient intubé, qui ne peut donc pas prendre de comprimés par voie orale, et qu'il pourrait ainsi être intéressant d'adresser cet aspect dans l'outil clinique à venir.

## DISCUSSION

Au terme des travaux de l'INESSS, en ce qui concerne les personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation, trois études de type ECRA ont été répertoriées. Il ressort de l'état actuel des connaissances que les données sur le ruxolitinib reposent sur une seule étude avec un très faible nombre de participants et ne permettent pas de recommander son usage en dehors d'un protocole de recherche. Bien que les critères d'inclusion des études étaient différents d'une étude à l'autre, les données disponibles concernant le baricitinib et le tofacitinib permettent d'évaluer la place potentielle de ces molécules dans l'arsenal thérapeutique contre la COVID-19.

Chez des personnes atteintes de COVID-19 hospitalisées avec ou sans oxygénothérapie et en présence de signes d'inflammation systémique à l'amorce du traitement, l'état actuel des connaissances scientifiques suggère que l'usage de baricitinib, comparativement à un placebo, permet une diminution de la mortalité. L'usage du baricitinib est en effet associé à une diminution du risque de mortalité de 43 % dans la population globale et de 48 % chez les participants sous oxygène à haut débit ou sous ventilation non invasive à l'amorce du traitement, avec un nombre de sujets à traiter<sup>23</sup> pour éviter un décès de 20 ou 8, respectivement. Ces résultats confirment par ailleurs ceux tirés de cinq études observationnelles [Abizanda *et al.*, 2021; Iglesias Gómez *et al.*, 2021; Pérez-Alba *et al.*, 2021; Tziolos *et al.*, 2021; Bronte *et al.*, 2020]. Par ailleurs, un addendum à l'essai COV-BARRIER réalisé chez des patients sous ventilation mécanique invasive ou ECMO à l'amorce du traitement suggère que l'usage de baricitinib, comparativement à un placebo, permet une diminution de la mortalité après 28 jours ou 60 jours de suivi chez cette population. Bien que convaincants, les résultats de cette étude reposent sur un faible nombre de participants et demeurent exploratoires du fait de la nature du devis. Indépendamment de la présence ou de l'absence de signes d'inflammation systémique à l'amorce du traitement, l'état actuel des connaissances scientifiques suggère que l'usage de tofacitinib, comparativement à un placebo, permet une diminution du risque de recourir à tout type de ventilation ou de décès chez des personnes atteintes de COVID-19 hospitalisées sans besoin de ventilation. L'usage du tofacitinib est en effet associé à une diminution du risque de ventilation mécanique ou de décès de 37 % dans la population globale et de 41 % chez les participants sous oxygène à faible débit à l'amorce du traitement, avec un nombre de sujets à traiter<sup>24</sup> pour éviter un événement de 10 ou 8, respectivement. Toutefois, le nombre de participants est relativement faible et les résultats sur la diminution du risque de ventilation mécanique ou de décès sont associés à un indice de fragilité de un<sup>25</sup>. En d'autres termes, le transfert d'un événement du groupe placebo au groupe tofacitinib rendrait la différence entre les groupes non significative d'un point de vue statistique. Ces résultats vont dans le sens ceux tirés d'une étude observationnelle [Singh P. K. *et al.*, 2021]. Par ailleurs, la plausibilité d'en effet de classe a été renforcée par les résultats d'une méta-analyse

---

<sup>23</sup> Calculé par l'INESSS.

<sup>24</sup> Calculé par l'INESSS.

<sup>25</sup> Calculée par l'INESSS sur : <https://clincalc.com/Stats/FragilityIndex.aspx>.

réalisée à partir des données de quatre études de type ECRA [Guimarães *et al.*, 2021; Singh Dave *et al.*, 2021; Cao *et al.*, 2020; Kalil *et al.*, 2020] qui ont évalué l'efficacité du baricitinib, du ruxolitinib, du tofacitinib et du nezulcitinib. Les auteurs de la méta-analyse ont ainsi rapporté que l'usage de ces inhibiteurs de JAK chez des personnes atteintes de COVID-19 hospitalisées était associé à une diminution de la mortalité (RR : 0,57 [IC 95%: 0,37; 0,89]) et du risque de recourir à une ventilation mécanique invasive ou ECMO (RR : 0,64 [IC 95%: 0,47; 0,89]) [Patoulias *et al.*, 2021]. Cinq autres méta-analyses ont également rapporté que l'usage d'inhibiteurs de JAK était associé à une diminution de la mortalité des personnes hospitalisées en raison de la COVID-19 [Cheng *et al.*, 2021; Lan *et al.*, 2021; Limen *et al.*, 2021; Quiros *et al.*, 2021; Wijaya *et al.*, 2021].

À ce jour, l'IDSA et le NIH aux États-Unis, la Colombie-Britannique et l'Australie recommandent l'usage de baricitinib chez des patients adultes hospitalisés dont l'état de santé requiert une oxygénothérapie non invasive<sup>26</sup> à l'amorce du traitement. Par ailleurs, depuis la publication de l'addendum à COV-BARRIER la Colombie-Britannique et l'Australie recommandent également l'usage de baricitinib chez les patients sous ventilation mécanique invasive à l'amorce du traitement, alors que seuls le NIH et l'IDSA recommandent l'usage de tofacitinib en alternative au baricitinib. L'ampleur de l'effet pour les autres inhibiteurs de JAK n'a en revanche pas été jugée suffisante par les autres organisations, pour recommander leur usage en dehors du contexte d'un essai clinique. Par ailleurs, le baricitinib a été autorisé pour un usage d'urgence aux États-Unis<sup>27</sup>. Cette autorisation est pour le traitement des adultes et des enfants âgés de 2 ans ou plus hospitalisés en raison de la COVID-19 et dont l'état de santé requiert un support en oxygène, une ventilation mécanique non invasive ou invasive, ou une ECMO à l'amorce du traitement.

Les profils d'innocuité et d'interactions médicamenteuses des inhibiteurs de JAK sont aujourd'hui connus dans plusieurs contextes cliniques hors COVID-19 [Eli Lilly, 2020; Novartis Pharma, 2020; Abbvie, 2019; Pfizer, 2019]. Fondé sur deux ECRA à double insu et un addendum, conduits dans le contexte de la COVID-19, l'usage de baricitinib ou de tofacitinib semble sécuritaire chez des adultes atteints de la COVID-19 dont l'état de santé nécessite une hospitalisation. Des effets indésirables connus (infections secondaires) ne peuvent toutefois être exclus, mais aucun signe de complication thromboembolique n'a été rapporté dans le contexte de la COVID-19. L'absence d'évènement thromboembolique chez des patients COVID-19 hospitalisés pourrait toutefois s'expliquer par l'usage d'anticoagulant en thromboprophylaxie ou à dose thérapeutique parmi les standards de soins.

Afin de favoriser une harmonisation des pratiques au Québec concernant l'usage du baricitinib dans le contexte de la COVID-19, lequel est disponible au Canada, l'INESSS, en collaboration avec des cliniciens, a élaboré un [outil clinique](#). Dans un souci d'harmonisation de la pratique au sein des établissements prenant en charge des patients atteints la COVID-19 au Québec et bien que l'enrôlement dans un protocole de

<sup>26</sup> Oxygénothérapie non invasive = oxygène à faible débit, oxygène à haut débit ou ventilation non invasive.

<sup>27</sup> <https://www.fda.gov/media/143822/download> (page consultée le 2 août 2021).

recherche demeure une option à considérer si le contexte le permet (notamment pour les populations et thérapies pour lesquelles des incertitudes demeurent), cet outil devrait permettre de soutenir la décision des cliniciens de recourir ou non au baricitinib en dehors d'un protocole de recherche et encadrer les modalités d'usage de celui-ci (p. ex. posologie, durée, précaution).

Cette réponse comporte certaines limites qui méritent d'être soulignées. Le faible nombre d'études disponibles ne permet pas de conclure quant à d'éventuelles différences d'efficacité entre les différents inhibiteurs de JAK et à l'éventuelle pertinence de cibler une JAK plutôt qu'une autre. Compte tenu de l'importance des paramètres de sévérité de la maladie, notamment de la présence ou de l'absence d'une inflammation systémique à l'amorce du traitement, une plus grande homogénéité au niveau des critères de sélection et des pratiques cliniques permettrait d'augmenter la confiance envers les résultats actuellement disponibles. Le recrutement des professionnels conviés à participer aux processus consultatifs a visé une diversification raisonnée des expertises, mais la survenue d'un biais de sélection ne peut être exclue. Enfin, il convient de noter que cette réponse rapide n'a fait l'objet d'aucune lecture externe.

En demeurant à l'affût de nouvelles données scientifiques, cette réponse mise à jour 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.

## INFORMATION SUR LES MISES À JOUR

**22 décembre 2021** : 1<sup>ère</sup> mise à jour. Mise à jour de l'étude COV-BARRIER après la publication des résultats dans un journal révisé par les pairs. Ajout de la prépublication d'un addendum à l'étude COV-BARRIER chez les patients hospitalisés sous ventilation mécanique ou ECMO à l'amorce du traitement. Mise à jour de la position de la Colombie-Britannique et de l'IDSA.

## RÉFÉRENCES

- RINVOQ [site Web]. 2019. Disponible à : [https://www.abbvie.ca/content/dam/abbvie-dotcom/ca/fr/documents/products/RINVOQ\\_PM\\_FR.pdf](https://www.abbvie.ca/content/dam/abbvie-dotcom/ca/fr/documents/products/RINVOQ_PM_FR.pdf) (consulté le 21 mai 2021).
- Abizanda P, Calbo Mayo JM, Mas Romero M, Cortés Zamora EB, Tabernero Sahuquillo MT, Romero Rizo L, *et al.* Baricitinib reduces 30-day mortality in older adults with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia. *J Am Geriatr Soc* 2021;
- Lignes directrices pour la prévention et le contrôle des infections : trousse d'outils de l'évaluation clinique [site Web]. Ottawa, ON : Agence de la santé publique du Canada. 2014. Disponible à : [http://publications.gc.ca/collections/collection\\_2014/aspc-phac/HP40-119-2014-fra.pdf](http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-119-2014-fra.pdf).
- Clinical Reference Group Recommendations: Therapies for COVID-19 [site Web]. 2021. Disponible à : <http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/covid-19-care/clinical-care/treatments> (consulté le 26 octobre 2021).
- Bronte V, Ugel S, Tinazzi E, Vella A, De Sanctis F, Cane S, *et al.* Baricitinib restrains the immune dysregulation in severe COVID-19 patients. *J Clin Invest* 2020;
- Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *The Journal of infection* 2020;
- Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L, *et al.* Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 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.
- Cheng Q, Chen J, Jia Q, Fang Z, Zhao G. Efficacy and safety of current medications for treating severe and non-severe COVID-19 patients: an updated network meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Aging (Albany NY)* 2021;13(undefiend)
- D'Alessio A, Del Poggio P, Bracchi F, Cesana G, Sertori N, Di Mauro D, *et al.* Low-dose ruxolitinib plus steroid in severe SARS-CoV-2 pneumonia. *Leukemia* 2020:1-4.
- OLUMIANT [site Web]. 2020. Disponible à : <http://pi.lilly.com/ca/fr/olumiant-ca-pm-fr.pdf> (consulté le 10 mai 2021).
- Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, *et al.* Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalised Adults with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation or Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *medRxiv* 2021:2021.10.11.21263897.

- Fehr AR et Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23.
- Furukawa TA, Guyatt GH, Griffith LE. Can we individualize the 'number needed to treat'? An empirical study of summary effect measures in meta-analyses. *Int J Epidemiol* 2002;31(1):72-6.
- Giudice V, Pagliano P, Vatrella A, Masullo A, Poto S, Polverino BM, *et al.* Combination of Ruxolitinib and Eculizumab for Treatment of Severe SARS-CoV-2-Related Acute Respiratory Distress Syndrome: A Controlled Study. *Front Pharmacol* 2020;11:857.
- Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, *et al.* Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;
- Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, *et al.* Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021;
- Veille des études cliniques publiées pour certains médicaments du Covid-19 [site Web]. 2021. Disponible à : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/veille\\_covid\\_fevrier\\_2021.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/veille_covid_fevrier_2021.pdf) (consulté le 26 août 2021).
- Hayek ME, Mansour M, Ndetan H, Burkes Q, Corkren R, Dulli A, *et al.* Anti-Inflammatory treatment of COVID-19 pneumonia with tofacitinib alone or in combination with dexamethasone is safe and possibly superior to dexamethasone as a single agent in a predominantly African American cohort. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2021;
- Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection [site Web]. 2021. Disponible à : <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (consulté le 26 août 2021).
- Iglesias Gómez R, Méndez R, Palanques-Pastor T, Ballesta-López O, Borrás Almenar C, Megías Vericat JE, *et al.* Baricitinib against severe COVID-19: effectiveness and safety in hospitalised pretreated patients. *Eur J Hosp Pharm* 2021;
- Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, *et al.* Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;
- Lan SH, Wang CK, Chang SP, Lu LC, Hung SH, Lin WT. Janus kinase inhibitors for hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021;
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020;5(4):562-9.
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426(6965):450-4.

- Limen RY, Sedono R, Sugiarto A, Hariyanto TI. Janus kinase (JAK)-inhibitors and coronavirus disease 2019 (Covid-19) outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021;
- Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, *et al.* Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021;
- Maslennikov R, Ivashkin V, Vasilieva E, Chipurik M, Semikova P, Semenets V, *et al.* Tofacitinib reduces mortality in coronavirus disease 2019 Tofacitinib in COVID-19. *Pulm Pharmacol Ther* 2021:102039.
- Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [site Web]. National Health and Medical Research Council (NHMRC). 2021. Disponible à : <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/L0OPkj> (consulté le 26 août 2021).
- Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [site Web]. 2021. Disponible à : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (consulté le 26 août 2021).
- JAKAVI [site Web]. 2020. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00059170.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00059170.PDF) (consulté le 11 mai 2021).
- Clinical practice guideline summary: recommended drugs and biologics in adult patients with COVID-19 [site Web]. 2021. Disponible à : <https://covid19-sciencetable.ca/sciencebrief/clinical-practice-guideline-summary-recommended-drugs-and-biologics-in-adult-patients-with-covid-19-version-2-0/> (consulté le 26 août 2021).
- Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, Bretherick AD, Rawlik K, Pasko D, *et al.* Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature* 2021;591(7848):92-8.
- Patoulidas D, Doumas M, Papadopoulos C, Karagiannis A. Janus kinase inhibitors and major COVID-19 outcomes: time to forget the two faces of Janus! A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol* 2021:1-4.
- Pérez-Alba E, Nuzzolo-Shihadeh L, Aguirre-García GM, Espinosa-Mora J, Lecona-García JD, Flores-Pérez RO, *et al.* Baricitinib plus dexamethasone compared to dexamethasone for the treatment of severe COVID-19 pneumonia: A retrospective analysis. *J Microbiol Immunol Infect* 2021;
- Pfeifer ND, Lo A, Bourdet DL, Colley K, Singh D. Phase 1 study in healthy participants to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of inhaled nezulcitinib, a potential treatment for COVID-19. *Clin Transl Sci* 2021;
- XELJANZ [site Web]. 2019. Disponible à : [https://www.pfizer.ca/sites/default/files/201910/XELJANZ\\_PM\\_F\\_230976\\_24Oct2019.pdf](https://www.pfizer.ca/sites/default/files/201910/XELJANZ_PM_F_230976_24Oct2019.pdf) (consulté le 14 mai 2021).

- Quiros JR, Ross-Comptis J, Hathaway D, 3rd, Sarfraz A, Sarfraz Z, Grigoryan Z, *et al.* Ruxolitinib and the Mitigation of Severe COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infect* 2021;53(3):436-48.
- Recovery Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* (London, England) 2021;397(10285):1637-45.
- Rodriguez-Garcia JL, Sanchez-Nievas G, Arevalo-Serrano J, Garcia-Gomez C, Jimenez-Vizuet JM, Martinez-Alfaro E. Baricitinib improves respiratory function in patients treated with corticosteroids for SARS-CoV-2 pneumonia: an observational cohort study. *Rheumatology* (Oxford) 2020;
- Sarmiento M, Rojas P, Jerez J, Bertin P, Campbell J, Garcia MJ, *et al.* Ruxolitinib for Severe COVID-19-Related Hyperinflammation in Nonresponders to Steroids. *Acta Haematol* 2021:1-7.
- Satarker S, Tom AA, Shaji RA, Alosious A, Luvis M, Nampoothiri M. JAK-STAT Pathway Inhibition and their Implications in COVID-19 Therapy. *Postgrad Med* 2020:1-19.
- Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2017;17(1):78.
- Singh D, Bogus M, Moskalenko V, Lord R, Moran EJ, Crater GD, *et al.* A phase 2 study of the inhaled pan-JAK inhibitor TD-0903 in severe COVID-19: Part 1. *medRxiv* 2021:2021.03.09.21252944.
- Singh PK, Lalwani LK, Govindagoudar MB, Aggarwal R, Chaudhry D, Kumar P, Gehlaut P. Tofacitinib associated with reduced intubation rates in the management of severe covid-19 pneumonia: A preliminary experience. *Indian Journal of Critical Care Medicine* 2021;25(10):1106-10.
- Stanevich OV, Fomina DS, Bakulin IG, Galeev SI, Bakin EA, Belash VA, *et al.* Ruxolitinib versus Dexamethasone in Hospitalized Adults with Covid-19: multicenter matched-controlled study. *medRxiv* 2021:2021.04.20.21255662.
- Titanji BK, Farley MM, Mehta A, Connor-Schuler R, Moanna A, Cribbs SK, *et al.* Use of Baricitinib in Patients With Moderate to Severe Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 2021;72(7):1247-50.
- Tziolos N, Karofylakis E, Grigoropoulos I, Kazakou P, Koullias E, Savva A, *et al.* Real-life effectiveness and safety of baricitinib as adjunctive to standard-of-care treatment in hospitalized patients with severe COVID-19. *Open Forum Infectious Diseases* 2021;
- Interim Clinical Guidance For Adults With Suspected Or Confirmed Covid-19 In Belgium [site Web]. Belgique 2021. . . Disponible à : [https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19 InterimGuidelines Treatment ENG.pdf](https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19%20InterimGuidelines%20Treatment%20ENG.pdf) (consulté le 26 août 2021).

- Vannucchi AM, Mortara A, D'Alessio A, Morelli M, Tedeschi A, Festuccia MB, *et al.* JAK Inhibition with Ruxolitinib in Patients with COVID-19 and Severe Pneumonia: Multicenter Clinical Experience from a Compassionate Use Program in Italy. *J Clin Med* 2021;10(16)
- Wijaya I, Andhika R, Huang I, Purwiga A, Budiman KY, Bashari MH, *et al.* The use of Janus Kinase inhibitors in hospitalized patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol Glob Health* 2021;11:100755.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270-3.
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;

## ANNEXE A

## Stratégie de repérage d'information scientifique

## Bases de données bibliographiques

PubMed (NLM)	
Date du repérage : 7 décembre 2021	
Début de la veille : avril 2020-	
Limites : anglais, français	
#1	COVID-19[mh] OR SARS-CoV-2[mh] OR SARS-CoV-2 variants[Supplementary Concept] OR Coronavirus Infections[majr]
#2	((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR pneumonia[tiab] OR cov[tiab] OR ncov[tiab]) AND wuhan[tiab]) OR ((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab]) AND 2019[tiab]) OR 2019 ncov[tiab] OR 2019-ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR china coronavirus[tiab] OR china corona virus[tiab] OR covid 19[tiab] OR covid-19[tiab] OR covid19[tiab] OR ncov 2019[tiab] OR new corona virus*[tiab] OR new coronavirus*[tiab] OR novel corona virus*[tiab] OR novel coronavirus*[tiab] OR sars corona virus 2[tiab] OR sars coronavirus 2[tiab] OR sars cov 2[tiab] OR sars-cov-2[tiab] OR sars2[tiab] OR (severe acute respiratory[tiab] AND syndrome[tiab] AND (coronavirus 2[tiab] OR corona virus 2[tiab] OR cov2[tiab])) OR syndrome cov 2[tiab] OR (wuhan*[tiab] AND (coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR virus*[tiab])) OR coronavirus*[ti] OR corona virus*[ti] OR covid[ti]
#3	#1 OR #2
#4	Analgesics[majr] OR Anti-Bacterial Agents[majr] OR Antirheumatic Agents[majr] OR Antibodies, Monoclonal[majr] OR Anticoagulants[majr] OR Anti-Infective Agents[majr] OR Anti-Inflammatory Agents[majr] OR Antimalarials[majr] OR Antiparasitic Agents[majr] OR Drug Therapy[sh] OR Immunoglobulins[majr]
#5	analgesic*[tiab] OR antibacterial*[tiab] OR anti-bacterial*[tiab] OR antibiotic*[tiab] OR antibod*[tiab] OR anti-bod*[tiab] OR anticlott*[tiab] OR anti-clott*[tiab] OR anticoagul*[tiab] OR anti-coagul*[tiab] OR antiinfecti*[tiab] OR anti-infecti*[tiab] OR antiinflammator*[tiab] OR anti-inflammator*[tiab] OR antimalarial*[tiab] OR anti-malarial*[tiab] OR antimicrobial*[tiab] OR anti-microbial*[tiab] OR antiparasitic*[tiab] OR anti-parasitic*[tiab] OR antiplatelet[tiab] OR anti-retroviral*[tiab] OR antiretroviral[tiab] OR antirheumatic[tiab] OR anti-rheumatic[tiab] OR antithromb*[tiab] OR anti-thromb*[tiab] OR anti-viral*[tiab] OR antiviral*[tiab] OR arv[tiab] OR biopharma*[tiab] OR biotherap*[tiab] OR corticosteroid*[tiab] OR dosage*[tiab] OR dose*[tiab] OR dosing[tiab] OR drug[tiab] OR drugs[tiab] OR fibrinolytic*[tiab] OR gamma globulin*[tiab] OR glucocorticoid*[tiab] OR ig[tiab] OR igg[tiab] OR immune globulin*[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR immunomodulator*[tiab] OR immunosuppress*[tiab] OR immunotherap*[tiab] OR inhibit*[tiab] OR ivig[tiab] OR ivigg[tiab] OR medication*[tiab] OR molecu*[tiab] OR nonsteroid*[tiab] OR non-steroid*[tiab] OR nsaid*[tiab] OR overdos*[tiab] OR pharmaceutic*[tiab] OR pharmacolog*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR plasma[tiab] OR plasmas[tiab] OR scig[tiab] OR scigg[tiab] OR sera[tiab] OR serum*[tiab] OR steroid*[tiab] OR therap*[tiab] OR thrombolytic*[tiab] OR treatment*[tiab] OR vte[tiab]
#6	ace[tiab] OR ace2[tiab] OR acetaminophen[tiab] OR actemra[tiab] OR actilyse[tiab] OR activase[tiab] OR alteplase[tiab] OR amantadin*[tiab] OR ampligen[tiab] OR anakinra[tiab] OR angiotensin*[tiab] OR apap[tiab] OR aprepitant[tiab] OR aralen[tiab] OR arbidol[tiab] OR arbs[tiab] OR asc-09[tiab] OR asc09[tiab] OR ascorb*[tiab] OR atlizumab[tiab] OR at-527[tiab] OR auxora[tiab] OR avastin*[tiab] OR avigan[tiab] OR azd7442[tiab] OR azithromycin*[tiab] OR azvudin*[tiab] OR baloxavir[tiab] OR bamlanivimab[tiab] OR baricitinib[tiab] OR bevacizumab[tiab] OR brilacidin*[tiab] OR brodalumab[tiab] OR bromhexin*[tiab] OR budesonide[tiab] OR camostat[tiab] OR camrelizumab[tiab] OR canakinumab[tiab] OR carrimycin*[tiab] OR casirivimab[tiab] OR chloroquin*[tiab] OR ciclesonide[tiab] OR cligavimab[tiab] OR cobicistat[tiab] OR colchicin*[tiab] OR corticoid*[tiab] OR corticosteroid*[tiab] OR cosentyx[tiab] OR daclastavir[tiab] OR darunavir[tiab] OR decaject[tiab] OR decameth[tiab] OR decaspray[tiab] OR dehydroascorb*[tiab] OR dexamethasone[tiab] OR dexasone[tiab] OR dexmedetomidine[tiab] OR dexpak[tiab] OR dextenza[tiab] OR dextromethorphan[tiab] OR doxycycline[tiab] OR eculizumab[tiab] OR emapalumab[tiab] OR

	emtricitabin*[tiab] OR enbrel[tiab] OR enoxaparin*[tiab] OR eqvalan[tiab] OR etanercept[tiab] OR famotidine[tiab] OR favilavir[tiab] OR favipiravir[tiab] OR febuxostat[tiab] OR fenretinide[tiab] OR fingolimod[tiab] OR flumadin*[tiab] OR fluvoxamine[tiab] OR foy-305[tiab] OR foy305[tiab] OR gamifant[tiab] OR gilenya[tiab] OR gimsilumab[tiab] OR gocovri[tiab] OR guselkumab[tiab] OR heparin*[tiab] OR hexadecadrol[tiab] OR hexadrol[tiab] OR humax[tiab] OR hydrochloride[tiab] OR hydrocortisone[tiab] OR hydroxychloroquine[tiab] OR ibavyr[tiab] OR ibuprofen[tiab] OR icatibant[tiab] OR ifenprodil[tiab] OR ifx-1[tiab] OR ilaris[tiab] OR ilumetri[tiab] OR ilumya[tiab] OR imdevimab[tiab] OR infliximab[tiab] OR interferon*[tiab] OR interleukin[tiab] OR itolizumab[tiab] OR itraconazole[tiab] OR ivermectin[tiab] OR ivomec[tiab] OR ixekizumab[tiab] OR jakafi[tiab] OR jakavi[tiab] OR kaletra[tiab] OR kevzara[tiab] OR kineret[tiab] OR lau-7b[tiab] OR leflunomide[tiab] OR lenzilumab[tiab] OR leronlimab[tiab] OR lincomycin[tiab] OR lipoic acid[tiab] OR liquaemin[tiab] OR lopinavir[tiab] OR ly-cov555[tiab] OR lysatec[tiab] OR marboxil[tiab] OR mavrilimumab[tiab] OR maxidex[tiab] OR mectizan[tiab] OR meplazumab[tiab] OR mesilate[tiab] OR mesylate[tiab] OR methylprednisolone[tiab] OR methylfluorprednisolone[tiab] OR methylprednisolone[tiab] OR MK4482[tiab] OR MK-4482[tiab] OR MK7110[tiab] OR MK-7110[tiab] OR MK933[tiab] OR MK-933[tiab] OR millicorten[tiab] OR molnupiravir[tiab] OR nafamostat[tiab] OR namilumab[tiab] OR nezulcitinib[tiab] OR nitazoxanide[tiab] OR nitric oxide[tiab] OR nitrogen monoxide[tiab] OR nitrogen oxide[tiab] OR norvir[tiab] OR novaferon[tiab] OR oradexon[tiab] OR oseltamivir[tiab] OR otilimab[tiab] OR paxlovid[tiab] OR peginterferon[tiab] OR PF-07321332[tiab] OR pirfenidone[tiab] OR plaquenil[tiab] OR plasminogen[tiab] OR prezista[tiab] OR profibrinolysin[tiab] OR pulm-001[tiab] OR quercetin*[tiab] OR (recovery*[tiab] AND trial*[tiab]) OR regdanvimab[tiab] OR regeneron*[tiab] OR regen-cov*[tiab] OR regn-cov2[tiab] OR remdesivir[tiab] OR remicade[tiab] OR ribavirin*[tiab] OR rimantadin*[tiab] OR rintatolimod[tiab] OR risankizumab[tiab] OR ritonavir[tiab] OR rtpa[tiab] OR ruxolitinib[tiab] OR sarilumab[tiab] OR secukinumab[tiab] OR sildenafil[tiab] OR sofosbuvir[tiab] OR soliris[tiab] OR solvaldi[tiab] OR stelara[tiab] OR stromectol[tiab] OR sulodexide[tiab] OR symmetrel[tiab] OR taltz[tiab] OR tamiflu[tiab] OR targocid[tiab] OR teicoplanin*[tiab] OR telmisartan[tiab] OR tenofovir[tiab] OR thalidomide[tiab] OR thalomid[tiab] OR thymosin*[tiab] OR ticocin*[tiab] OR tildrakizumab[tiab] OR tisokinase[tiab] OR tixagevimab[tiab] OR tocilizumab[tiab] OR tissue activator D-44[tiab] OR tpa[tiab] OR t-PA[tiab] OR t-PA-PAI-1[tiab] OR tofacitinib[tiab] OR tremfya[tiab] OR triazavirin[tiab] OR tribavirin*[tiab] OR truvada[tiab] OR ttpa[tiab] OR tybost[tiab] OR umifenovir[tiab] OR upadacitinib[tiab] OR ustekinumab[tiab] OR vir-7831[tiab] OR vitamin C[tiab] OR vitamin D[tiab] OR xofluza[tiab]
#7	Coronavirus Infections/Drug Therapy[mh]
#8	#7 OR (#3 AND (#4 OR #5 OR #6))
#9	(Animals[mh:noexp] NOT (Humans[mh:noexp] AND Animals[mh:noexp])) OR Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR case report*[ti] OR comment*[ti] OR reply[ti] OR replies[ti] OR editorial*[ti] OR letter*[ti] OR in vitro[ti] OR survey*[ti]
#10	#8 NOT #9

<b>MEDLINE (Ovid)</b>	
<b>Date du repérage : 7 décembre 2021</b>	
<b>Début de la veille : avril 2020-</b>	
<b>Limites : anglais, français</b>	
1	COVID-19/ OR SARS-CoV-2/ OR SARS-CoV-2 variants/ OR *Coronavirus Infections/
2	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*)),ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti
3	1 OR 2

4	*Analgesics/ OR *Anti-Bacterial Agents/ OR *Antirheumatic Agents/ OR *Antibodies, Monoclonal/ OR *Anticoagulants/ OR *Anti-Infective Agents/ OR *Anti-Inflammatory Agents/ OR *Antimalarials/ OR *Antiparasitic Agents/ OR Drug Therapy.sh OR *Immunoglobulins/
5	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antiinflammator* OR anti-inflammator* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR antiparasitic* OR anti-parasitic* OR antiplatelet OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR antirheumatic OR anti-rheumatic OR antithromb* OR anti-thromb* OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR glucocorticoid* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
6	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aprepitant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR at-527 OR auxora OR avastin* OR avigan OR azd7442 OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR budesonide OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cligavimab OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR daclastavir OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dextromethorphan OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR febuxostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR fluvoxamine OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR icatibant OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR itolizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kevozara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lenzilumab OR leronlimab OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR mavrilimumab OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK4482 OR MK-4482 OR MK7110 OR MK-7110 OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR molnupiravir OR nafamostat OR namilumab OR nezulcitinib OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR otelimab OR paxlovid OR peginterferon OR PF-07321332 OR pifenedone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR pulm-001 OR quercetin* OR (recovery* AND trial*) OR regdanvimab OR regeneron* OR regen-cov* OR regn-cov2 OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR sulodexide OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR telmisartan OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tixagevimab OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tofacitinib OR tremfya OR triazavirin OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR upadacitinib OR ustekinumab OR vir-7831 OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
7	Coronavirus Infections/dt
8	7 OR (3 AND (4 OR 5 OR 6))
9	(Animals/ NOT (Humans/ AND Animals/)) OR Case Reports/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter* OR in vitro OR survey*).ti
10	8 NOT 9

<b>Embase (Ovid)</b>	
<b>Date du repérage : 7 décembre 2021</b>	
<b>Début de la veille : avril 2020-</b>	
<b>Limites : anglais, français</b>	
1	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*))).ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti
2	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antiinflammator* OR anti-inflammator* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR antiparasitic* OR anti-parasitic* OR antiplatelet OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR antirheumatic OR anti-rheumatic OR anti-thromb* OR anti-thromb* OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR glucocorticoid* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
3	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR apreptant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR at-527 OR auxora OR avastin* OR avigan OR azd7442 OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR budesonide OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cligavimab OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR daclastavir OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dextromethorphan OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR febuxostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR fluvoxamine OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR icatibant OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR itolizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kevsara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lenzilumab OR leronlimab OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR mavrilimumab OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK4482 OR MK-4482 OR MK7110 OR MK-7110 OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR molnupiravir OR nafamostat OR namilumab OR nezulcitinib OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR otilimab OR paxlovid OR peginterferon OR PF-07321332 OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR pulm-001 OR quercetin* OR (recovery* AND trial*) OR regdanvimab OR regeneron* OR regen-cov* OR regn-cov2 OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR sulodexide OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR telmisartan OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tixagevimab OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tofacitinib OR tremfya OR triazavirin OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR upadacitinib OR ustekinumab OR vir-7831 OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
4	1 AND (2 OR 3)

5	(Nonhuman/ NOT (Human/ AND Nonhuman/)) OR Case Report/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter* OR in vitro OR survey*).ti
6	4 NOT 5
7	Conference Abstract.pt
8	6 NOT 7

<b>EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews</b>	
<b>Date du repérage : 7 décembre 2021</b>	
<b>Début de la veille : avril 2020-</b>	
<b>Limites : anglais, français</b>	
1	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*))).ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti,ab
2	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antiinflammator* OR anti-inflammator* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR antiparasitic* OR anti-parasitic* OR antiplatelet OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR antirheumatic OR anti-rheumatic OR antithromb* OR anti-thromb* OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR glucocorticoid* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
3	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR apreptant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR at-527 OR auxora OR avastin* OR avigan OR azd7442 OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR budesonide OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cligavimab OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR daclastavir OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dextromethorphan OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR febusostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR fluvoxamine OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR icatibant OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR itolizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR keczara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lenzilumab OR leronlimab OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR mavrilimumab OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK4482 OR MK-4482 OR MK7110 OR MK-7110 OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR molnupiravir OR nafamostat OR namilumab OR nezulcitinib OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR otilimab OR paxlovid OR peginterferon OR PF-07321332 OR pifenedone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR pulm-001 OR quercetin* OR (recovery* AND trial*) OR regdanvimab OR regeneron* OR regen-cov* OR regn-cov2 OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR

	rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR sulodexide OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR telmisartan OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tixagevimab OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tofacitinib OR tremfya OR triazavirin OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR upadacitinib OR ustekinumab OR vir-7831 OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
4	1 AND (2 OR 3)

## ANNEXE B

## Évaluation de la qualité méthodologique, caractéristiques et résultats des études primaires, et appréciation de la preuve scientifique

**Tableau B-1 Évaluation des articles scientifiques avec l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de Santé Public du Canada (ASPC)**

Auteurs	Marconi et coll. 2021		Cao et coll. 2020		Guimaraes et coll. 2021		Ely et coll. 2021	
Plan d'étude	ECRA		ECRA		ECRA		ECRA	
Évaluateurs	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2
1. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	F	F	Mo	F	F	F	F	F
2. Justesse du contrôle du biais de sélection	F	Mo	F	Mo	Mo	Mo	F	F
3. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Mo	Mo	Mo	Mo	F	Mo	F	Mo
4. Justesse du contrôle du biais d'information	F	F	Mo	F	F	Mo	F	F
5. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Mo	Mo	F	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo
6. Justesse de la conservation et du suivi	F	Mo	F	F	Mo	Mo	Mo	Fa
7. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	F	F	F	F	Mo	F	F	F
8. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	F	F	Mo	F	F	F	F	Mo
9. Justesse de la conduite éthique	Mo	F	F	F	Mo	F	Mo	F
10. Justesse et interprétation des tests statistiques	F	F	Mo	F	F	F	F	F
11. Puissance et taille de l'échantillon	F	F	Mo	Fa	F	F	Mo	F
12. Possibilité de généralisation des résultats	Mo	Mo	Fa	Mo	Fa	Mo	Mo	F
13. Faisabilité de la mise en oeuvre	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	F
<b>Qualité de l'étude</b>	M	M	M	M	M	M	M	M
<b>Évaluation de la qualité méthodologique</b>	<b>Moyenne</b>		<b>Moyenne</b>		<b>Moyenne</b>		<b>Moyenne</b>	

E : élevée F : Forte ; M : Moyenne; Mo : Modérée; Fa : Faible.

## Caractéristiques et résultats des études primaires, et appréciation de la preuve scientifique

**Tableau B2** Caractéristiques des études primaires incluses pour l'efficacité

### Baricitinib chez des patients hospitalisés

		Baricitinib	
Auteurs, année, référence		Marconi et coll. Septembre 2021 [Marconi et al., 2021]	Ely et coll. Octobre 2021 [Ely et al., 2021]
Journal, plateforme		The Lancet Respiratory Medicine	MedRxiv
Pays		International – 12 pays	International – 4 pays
Période de recrutement/révision dossiers médicaux		11 juin 2020 au 15 janvier 2021	23 décembre 2020 au 10 avril 2021
Devis, design et NCT#		ECRA de phase III multicentrique à double insu 101 établissements NCT04421027	Addendum à un ECRA de phase III multicentrique à double insu 18 établissements NCT04421027
N	Total	1 525	101
	Groupe intervention	764	51
	Groupe comparateur	761	50
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Patients adultes hospitalisés pour une COVID-19 confirmée par RT-PCR ; évidence de pneumonie active ou COVID-19 active ou symptomatique ; au moins un marqueur inflammatoire dont le niveau est supérieur à la limite normale supérieure (protéine C réactive, D-dimères, lactate dehydrogénase, ferritine).	Patients adultes hospitalisés sous ventilation mécanique invasive ou ECMO ; évidence de pneumonie active ou COVID-19 symptomatique ; au moins un marqueur inflammatoire dont le niveau est supérieur à la limite normale supérieure locale (protéine C réactive, D-dimères, lactate dehydrogénase, ferritine).
	Âge	Âge moyen (ET)  Baricitinib 57,8 ans (14,3)  Placébo 57,5 ans (13,8)	Âge moyen (ET)  Baricitinib 58,4 ans (12,4)  Placébo 58,8 ans (15,2)
	Homme %	Baricitinib 64 %	Baricitinib 49 %

Baricitinib			
Auteurs, année, référence		Marconi et coll. Septembre 2021 [Marconi et al., 2021]	Ely et coll. Octobre 2021 [Ely et al., 2021]
		Placébo 62 %	Placébo 60 %
	Comorbidités	Pas de différence significative entre les groupes	Pas de différence significative entre les groupes
Critères d'exclusion de l'essai		<p>Ventilation mécanique invasive à l'amorce</p> <p>Espérance de vie &lt; 48 heures, selon le clinicien</p> <p>Anticorps neutralisants, immunosuppresseurs, plasma convalescent ou immunoglobuline par voie intraveineuse pour traiter une COVID-19</p> <p>Autre infection pour laquelle, selon le clinicien, l'usage de baricitinib entraînerait un risque pour la santé du patient</p> <p>eGFR) &lt;30 mL/min/1,73m<sup>2</sup></p> <p>Voir liste complète dans le protocole</p>	<p>Espérance de vie &lt; 48 heures, selon le clinicien</p> <p>Anticorps neutralisants, immunosuppresseurs, plasma convalescent ou immunoglobuline par voie intraveineuse pour traiter une COVID-19</p> <p>Autre infection pour laquelle, selon le clinicien, l'usage de baricitinib entraînerait un risque pour la santé du patient</p> <p>eGFR) &lt;30 mL/min/1,73m<sup>2</sup></p> <p>Voir liste complète dans le protocole</p>
Intervention		<p>Baricitinib 4 mg DIE PO (ou écrasé pour sonde nasogastrique) pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital</p> <p>+ Standards de soins</p> <p><u>Note</u> : Baricitinib 2 mg pour les patients avec un taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) ≥30 à &lt;60 mL/min/1,73m<sup>2</sup></p>	<p>Baricitinib 4 mg DIE, écrasé pour un usage par sonde nasogastrique, pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital</p> <p>+ Standards de soins</p> <p><u>Note</u> : Baricitinib 2 mg pour les patients avec un taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) ≥30 à &lt;60 mL/min/1,73m<sup>2</sup></p>
Comparateur		Placébo PO + Standards de soins	Placébo écrasé pour un usage par sonde nasogastrique + Standards de soins
Paramètres d'intérêts		<p>Progression vers un besoin d'oxygène à haut débit, ventilation non invasive, ventilation mécanique invasive ou décès au jour 28 (paramètre principal)</p> <p>Mortalité toute cause au jour 28</p> <p>Nombre de jours sans ventilation</p> <p>Durée médiane avant le rétablissement</p> <p>Durée de l'hospitalisation</p>	<p>Mortalité aux jours 28 et 60</p> <p>Nombre de jours sans ventilation</p> <p>Amélioration clinique sur une échelle ordinale</p> <p>Durée médiane avant le rétablissement</p> <p>Durée de l'hospitalisation</p> <p>Innocuité</p>

<b>Baricitinib</b>		
<b>Auteurs, année, référence</b>	<b>Marconi et coll. Septembre 2021 [Marconi et al., 2021]</b>	<b>Ely et coll. Octobre 2021 [Ely et al., 2021]</b>
	Innocuité	Note : comme la cohorte est issue d'un addendum au protocole de COV-BARRIER, tous les paramètres d'intérêts sont considérés comme exploratoires
Limites et biais	<p>Modification du protocole en cours d'étude</p> <p>Utilisation d'un paramètre d'intérêt principal composite dont plusieurs critères d'admissibilité peuvent varier selon les pays ou continents dans lesquels l'étude s'est déroulée</p> <p>Standards de soins variables entre les différents pays (environ 20 % des participants n'ont pas reçu de corticostéroïdes systémiques, parmi lesquels plus de 60 % étaient sous oxygénothérapie à l'amorce)</p>	<p>Devis de l'étude = addendum d'un essai clinique de phase III</p> <p>Paramètres d'intérêt exploratoires</p>

### Tofacitinib chez des patients hospitalisés

<b>Tofacitinib</b>		
<b>Auteurs, année, référence</b>	<b>Guimaraes et coll. Juin 2021 [Guimaraes et al., 2021]</b>	
Journal, plateforme	The New England Journal of Medicine	
Pays	Brésil	
Période de recrutement/révision dossiers médicaux	16 septembre au 13 décembre 2020	
Devis, design et NCT#	ECRA de phase II multicentrique à double insu 15 établissements NCT04469114	
N	Total	289
	Groupe intervention	144
	Groupe comparateur	145
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Adultes hospitalisés depuis moins de 72 heures et recevant les standards de soins pour une COVID-19 confirmée par RT-PCR.

<b>Tofacitinib</b>	
<b>Auteurs, année, référence</b>	<b>Guimaraes et coll. Juin 2021 [Guimarães et al., 2021]</b>
	Pneumonie à COVID-19 confirmée par imagerie.
Âge	Âge moyen (ET)  Tofacitinib 55 ans (14)  Placébo 57 ans (14)
Homme %	Tofacitinib 65,3 %  Placébo 64,8 %
Comorbidités	Plus de participants de 65 ans et plus et plus d'hypertension dans le groupe placebo.  Plus de dyslipidémie dans le groupe tofacitinib
Critères d'exclusion de l'essai	Besoin de ventilation non invasive ou invasive ou ECMO à l'amorce du traitement  Thrombose ou historique de thrombose  Cancer actif pour lequel la personne reçoit un traitement actif  Déficit immunitaire connue ou sous immunosuppresseur  Voir liste complète en annexe.
Intervention	Tofacitinib + standards de soins  10 mg BID PO pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital  <u>Note</u> : Tofacitinib 5 mg en présence d'un taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) à <50 mL/min/1,73m <sup>2</sup> , d'une insuffisance hépatique modérée, ou d'usage concomitant d'inhibiteurs des CYP3A4 et 2C19 (voir annexe pour les détails)
Comparateur	Placébo + standards de soins  10 mg BID PO pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital

<b>Tofacitinib</b>	
<b>Auteurs, année, référence</b>	<b>Guimaraes et coll. Juin 2021 [Guimarães et al., 2021]</b>
	<u>Note</u> : Placébo 5 mg en présence d'un taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) à <50 mL/min/1,73m <sup>2</sup> , d'une insuffisance hépatique modérée, ou d'usage concomitant d'inhibiteurs des CYP3A4 et 2C19 (voir annexe pour les détails)
<b>Paramètres d'intérêts</b>	<p>Incidence de ventilation non invasive, ventilation mécanique invasive, ECMO ou décès jusqu'au jour 28 (Paramètre principal)</p> <p>Mortalité</p> <p>Évolution clinique sur une échelle ordinale</p> <p>Durée d'hospitalisation</p> <p>Durée de séjour aux soins intensifs</p> <p>Innocuité</p>
<b>Limites et biais</b>	<p>Les critères d'inclusion ne considéraient pas l'état des marqueurs inflammatoires bien que la thérapie cible l'inflammation excessive secondaire à l'infection</p> <p>Durée du traitement susceptible de varier selon l'évolution clinique (moins de 14 jours si sortie d'hôpital, possiblement plus de 14 jours si intubation avant la fin des 14 jours de traitement)</p> <p>Légers déséquilibres entre les groupes (65 ans et plus, comorbidités)</p> <p>Modifications du protocole en cours d'étude (p. ex. critères d'inclusions, paramètre principal)</p>

## Ruxolitinib chez des patients hospitalisés

Ruxolitinib		
Auteurs, année, référence		Cao et coll. Mai 2020 [Cao et al., 2020]
Journal, plateforme		Journal of Allergy and Clinical Immunology
Pays		Chine
Période de recrutement/révision dossiers médicaux		9 au 28 février 2020
Devis, design et NCT#		ECRA multicentrique à simple insu de phase II 3 établissements ChiCTR-OPN-2000029580
N	Total	41
	Groupe intervention	20
	Groupe comparateur	21
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Patients âgés de 18 à 75 ans et hospitalisés pour une COVID-19 de stade sévère  Stade sévère : - Détresse respiratoire, fréquence respiratoire supérieure ou égale à 30 respirations / min  ET/OU - SpO2 ≤ 93 %  ET/OU - PaO2/FiO2 ≤ 300 mmHg
	Âge	Âge médian (EIQ)  Ruxolitinib 63 ans (51-65)  Placébo 64 ans (59-71)
	Homme %	Ruxolitinib 60,0 %  Placébo 57,1 %
	Comorbidités	Pas de différence significative entre les groupes
Critères d'exclusion de l'essai		Tumeur maligne

<b>Ruxolitinib</b>	
<b>Auteurs, année, référence</b>	<b>Cao et coll. Mai 2020 [Cao et al., 2020]</b>
	<p>Maladie métabolique et cardiovasculaire sévère non contrôlée</p> <p>Trouble mental ou psychiatrique sévère</p> <p>Besoin de ventilation mécanique invasive</p> <p>Femme enceinte ou qui allaite</p> <p>Complication liée à une autre infection active</p>
Intervention	Ruxolitinib 5 mg BID PO jusqu'à la sortie de l'hôpital + Standards de soins
Comparateur	Placébo (Vitamine C – 100 mg BID PO) jusqu'à la sortie de l'hôpital + Standards de soins
Paramètres d'intérêts	<p>Amélioration clinique de deux points ou plus sur une échelle ordinale à 7 catégories<sup>28</sup></p> <p>Évolution clinique</p> <p>Mortalité</p> <p>Innocuité</p>
Limites et biais	<p>Étude de phase II partiellement ouverte</p> <p>Faible nombre de participants</p> <p>Durée du traitement dépendante de la durée de séjour à l'hôpital</p> <p>Standards de soins n'incluant pas de corticostéroïdes systémiques chez 30 % des participants et incluant certains traitements dont l'efficacité n'a pas été démontré</p>

<sup>28</sup> Échelle ordinale : 1 = Non hospitalisé, aucune limite d'activité; 2 = Non hospitalisé, limite d'activité; 3 = Hospitalisé sans besoin en oxygène; 4 = Hospitalisé sous oxygène à faible débit; 5 = Hospitalisé sous oxygène à haut débit ou ventilation non invasive; 6 = Hospitalisé sous ventilation mécanique invasive ou ECMO; 7 = Mort.

Tableau B3 Résultats des études primaires incluses

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
<b>Tofacitinib chez patients hospitalisés</b>													
Guimaraes 2021 Brésil	ECRA multicentrique à double insu	16 septembre au 13 décembre 2020	N = 289	Adultes hospitalisés depuis moins de 72 heures et recevant les standards de soins pour une COVID-19 confirmée par RT-PCR.  Pneumonie à COVID-19 confirmée par imagerie.	Tofacitinib 10 mg BID N = 144	Placébo N = 145	Incidence de ventilation non invasive, ventilation mécanique invasive, ECMO ou décès jusqu'au jour 28 - n/tot (%)						Among patients hospitalized with Covid-19 pneumonia, tofacitinib led to a lower risk of death or respiratory failure through day 28 than placebo.
							- Population globale	26/144 (18.1)	42/145 (29)	0.04	RR : 0.63 (0.41; 0.97)	↑ (en faveur) Φ	
							- Échelon 4	4/34 (11.8)	6/37 (16.2)	n.d	RR : 0.71 (0.21; 2.0)		
							- Échelon 5	19/91 (20.9)	31/90 (34.4)	n.d	RR : 0.59 (0.33; 0.97)	↑ (en faveur) Φ	
							- Échelon 6	3/19 (15.8)	5/18 (27.8)	n.d	RR : 0.62 (0.15; 1.79)		
							Décès jusqu'au jour 28 - n/tot (%)	4/144 (2.8)	8/145 (5.5)	n.d	RRI : 0.49 (0.15; 1.63)	Φ	
							En vie sans ventilation mécanique ou ECMO - n/tot (%)						
							- jour 14	135/144 (93.8)	131/145 (90.3)	n.d	RR : 1.04 (0.97; 1.12)	Φ	
							- jour 28	139/144 (96.5)	133/145 (91.7)	n.d	RR : 1.06 (1.00; 1.12)	Φ	
							En vie, non hospitalisé - n/tot (%)						
- jour 14	121/144 (84.0)	111/145 (76.6)	n.d	RR : 1.11 (0.99; 1.24)	Φ								
- jour 28	134/144 (93.1)	129/145 (89.0)	n.d	RR : 1.05 (0.97; 1.13)	Φ								

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
							Durée médiane d'hospitalisation – jours (EIQ)	5.5 (3.0 à 8.25)	6.0 (3.0 à 11.0)	n.d	RRI : 1.18 (0.94; 1.48)	Φ	
							Durée médiane de séjour au soins intensifs – jours (EIQ)	5.0 (3.0 à 11.0)	5.0 (2.0 à 11.5)	n.d	RRI : 1.11 (0.72; 1.70)	Φ	
							Durée médiane sous ventilation mécanique – jours (EIQ)	12.5 (9.25 à 17.0)	12.0 (6.0 à 21.0)	n.d	Diff. : 1.00 (-7.0; 7.0)	Φ	
							Effets indésirables – n/tot (%)						
							- Infections secondaires	7/142 (4.9)	8/142 (5.6)	n.d	n.d	Φ	
							- EI graves	20/142 (14.1)	17/142 (12.0)	n.d	n.d	Φ	
							- Augmentation des transaminases ayant conduit à l'arrêt du traitement	6/142 (4.2)	1/142 (0.7)	n.d	n.d	↓ (en défaveur)	
<b>Baricitinib chez patients hospitalisés</b>													
Ely 2021 International	Addendum d'un ECRA multicentrique à double insu	23 décembre 2020 au 10 avril 2021	N = 101	Patients adultes hospitalisés sous ventilation mécanique invasive ou ECMO ; évidence de pneumonie active ou COVID-19 symptomatique ; au moins un marqueur inflammatoire dont le niveau est	Baricitinib 4 mg N = 51	Placébo N = 50	Mortalité au jour 28 – n/tot (%)	20/51 (39)	29/50 (58)	0.030	RRI : 0.54 (0.31; 0.96)	↑ (en faveur)	In critically ill patients with COVID-19 already receiving IMV/ECMO, treatment with baricitinib as compared to placebo (in combination with SOC, including corticosteroids) showed mortality HR of 0.56, corresponding to a 44% relative reduction at 60 days. This is consistent with the mortality reduction observed in less severely ill hospitalised primary COVBARRIER study population.
							Mortalité au jour 60 – n/tot (%)	23/51 (45)	31/50 (62)	0.027	RRI : 0.56 (0.33; 0.97)	↑ (en faveur)	
							Nombre de jours sans ventilation – moyenne (ET)	8.1 (10.2)	5.5 (8.4)	0.21	Diff. moy. : 2.36 (-1.38; 6.09)	Φ	
							Durée d'hospitalisation – moyenne (ET)	23.7 (7.1)	26.1 (3.9)	0.050	Diff. moy. : -2.30 (-4.59; -0.00)	↑ (en faveur)	

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
				supérieur à la limite normale supérieure locale (protéine C réactive, D-dimères, lactate déhydrogénase, ferritine).			Rétablissement au jour 28 – n/tot (%)	19/51 (37)	13/50 (26)	0.16	RT : 1.57 (0.8; 3.2)	Φ	
							Effets indésirables – n/tot (%)						
							- EI graves	25/50 (50)	35/49 (71)	n.d	n.d	Φ	
							- Infections liés au traitement	35/50 (70)	35/49 (71)	n.d	n.d	Φ	
							- Arrêts de l'étude liés au traitement	14/50 (28)	17/49 (35)	n.d	n.d	Φ	
							- Infections graves	22/50 (44)	26/49 (53)	n.d	n.d	Φ	
Marconi 2021 International	ECRA multicentrique à double insu	11 juin 2020 au 15 janvier 2021	N = 1 525	Patients adultes hospitalisés pour une COVID-19 confirmée par RT-PCR ; évidence de pneumonie active ou COVID-19 active ou symptomatique ; au moins un marqueur inflammatoire dont le niveau est supérieur à la limite normale supérieure (protéine C réactive, D-dimer, lactate déhydrogénase, ferritine).	Baricitinib 4 mg N = 764	Placébo N = 761	Progression vers oxygène à haut débit, ventilation non invasive, ventilation mécanique invasive ou décès au jour 28 - %  <b>Paramètre principal</b>	27.8	30.5	0.18	RC : 0.85 (0.67; 1.08)	Φ	Although there was no significant reduction in the frequency of disease progression overall, treatment with baricitinib in addition to standard of care (including dexamethasone) had a similar safety profile to that of standard of care alone, and was associated with reduced mortality in hospitalised adults with COVID-19.
						Mortalité au jour 28							
						- Population globale - n/tot (%)	62/764 (8)	100/761 (13)	0.0018	RRI : 0.57 (0.41; 0.78) NNT = 20	↑ (en faveur)		
						- Échelon 4 (%)	1	4	0.23	RRI : 0.24 (0.00; 2.18)	Φ		
						- Échelon 5 (%)	6	9	0.11	RRI : 0.72 (0.45; 1.16)	Φ		
						- Échelon 6 (%)	17	29	0.007	RRI : 0.52 (0.36; 0.74) NNT = 9	↑ (en faveur)		
						- Population sous oxygénothérapie sans corticostéroïdes - (%)	5	15	0.030	RRI : 0.31 (0.11; 0.88)	↑ (en faveur)		

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs	
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)		
							Amélioration ≥1 point sur l'échelle NIAID <sup>29</sup>							
							- jour 14 (%)	75.6	72.3	0.13	RC : 1.21 (0.95; 1.55)	Φ		
							Durée médiane avant rétablissement (échelle NIAID) – jours (IC 95%)	10.0 (9.0; 11.0)	11.0 (10.0; 12.0)	0.15	RT : 1.11 (0.99; 1.24)	Φ		
							Nombre de jours sans ventilation - moyenne (ET)	24.5 (0.39)	23.7 (0.39)	0.059	Diff. : 0.75 (-0.0; 1.5)	Φ		
							Durée d'hospitalisation - moyenne (ET)	12.9 (0.40)	13.7 (0.40)	0.063	Diff. : -0.76 (-1.6; 0.0)	Φ		
							Effets indésirables – n/tot (%)							
							- EI sévères liés au traitement	111/750 (15)	130/752 (17)	n.d	n.d	Φ		
							- Infections liés au traitement	119/750 (16)	123/752 (16)	n.d	n.d	Φ		
							- Évènements thromboemboliques	20/750 (3)	19/752 (3)	n.d	n.d	Φ		
							- EI cardiovasculaires majeurs	8/750 (1)	9/752 (1)	n.d	n.d	Φ		
<b>Ruxolitinib chez patients hospitalisés</b>														
Cao 2020 Chine	ECRA multicentrique à simple insu de phase II	9 au 28 février 2020	N = 41	Patients âgés de 18 à 75 ans et hospitalisés pour une COVID-19 de stade sévère	Ruxolitinib 5 mg BID N = 20	Placébo N = 21	Durée médiane avant amélioration clinique de deux points ou plus sur une échelle ordinale à 7	12 (10-19)	15 (10-18)	0.147	RRI : 1.67 (0.84; 3.34)	Φ	Although no statistical difference was observed, ruxolitinib recipients had a numerically faster clinical improvement. Significant chest	

<sup>29</sup> Échelle NIAID : 1 = Non hospitalisé, aucune limite d'activité; 2 = Non hospitalisé, limite d'activité et/ou besoin d'oxygène à domicile; 3 = Hospitalisé sans besoin en oxygène ou en soins médicaux; 4 = Hospitalisé sans besoin en oxygène mais nécessitant des soins médicaux; 5 = Hospitalisé sous oxygène à faible débit; 6 = Hospitalisé sous oxygène à haut débit ou ventilation non invasive; 7 = Hospitalisé sous ventilation mécanique invasive ou ECMO; 8 = Mort.

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
				Stade sévère : - Détresse respiratoire, fréquence respiratoire supérieure ou égale à 30 respirations / min ET/OU - SpO2 ≤ 93 % ET/OU - PaO2/FiO2 ≤ 300 mmHg			catégories <sup>30</sup> - jours (EIQ)						computed tomography improvement, a faster recovery from lymphopenia, and favorable side-effect profile in the ruxolitinib group were encouraging and informative to future trials to test efficacy of ruxolitinib in a larger population.
							Amélioration clinique – n/tot (%)						
							- jour 7	4/20 (20)	2/21 (10)	0.410	n.d	Φ	
							- jour 14	12/20 (60)	9/21 (43)	0.354	n.d	Φ	
							- jour 21	18/20 (90)	18/21 (86)	>0.999	n.d	Φ	
							Détérioration clinique – n/tot (%)						
							- jour 7	0/20 (0)	3/21 (14)	0.232	n.d	Φ	
							- jour 14	0/20 (0)	4/21 (19)	0.107	n.d	Φ	
							Amélioration à l'imagerie au jour 14 – n/tot (%)	18/20 (90)	13/21 (62)	0.0495	n.d	↑ (en faveur)	
							Mortalité au jour 28 – n/tot (%)	0/20 (0)	3/21 (14)	0.232	n.d	Φ	
							Durée médiane avant sortie d'hôpital - jours (EIQ)	17 (11-21)	16 (11-20)	0.941	n.d	Φ	
							Durée médiane sous ventilation mécanique invasive- jours (EIQ)	0	5 (2-8)	n.d	n.d	Φ	
							Besoin de ventilation mécanique invasive- n/tot (%)	0/20 (0)	3/21 (14)	n.d	n.d	Φ	

<sup>30</sup> Échelle ordinale : 1 = Non hospitalisé, aucune limite d'activité; 2 = Non hospitalisé, limite d'activité; 3 = Hospitalisé sans besoin en oxygène; 4 = Hospitalisé sous oxygène à faible débit; 5 = Hospitalisé sous oxygène à haut débit ou ventilation non invasive; 6 = Hospitalisé sous ventilation mécanique invasive ou ECMO; 7 = Mort.

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
							Effets indésirables – n/tot (%)						
							- EI hématologique de grade 3-4	1/20 (5)	2/21 (10)	n.d	n.d	Φ	
							- Hypertension de grade 3-4	1/20 (5)	0/21 (0)	n.d	n.d	Φ	
							- EI grave	0/20 (0)	4/21 (19)	n.d	n.d	Φ	

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

**Tableau B4 Appréciation du niveau de preuve scientifique****Baricitinib**

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
<b>Évolution clinique des sujets COVID-19 hospitalisés sans ventilation mécanique invasive</b>						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique, avec 1 525 sujets, suggère que le baricitinib à raison de 4 mg DIE pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, n'influence pas favorablement l'évolution clinique chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sans ventilation mécanique invasive et en présence de signes d'une inflammation systémique à l'amorce du traitement.						
Baricitinib	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras Baricitinib = 764 N bras Placébo = 761 Devis : 1 ECRA à double insu Biais/limites: modéré Précision : Puissance statistique inconnue	Élevée	Non applicable  Une seule étude	Aucun	Modérée à Élevée  Population, contexte  Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
<b>Évolution clinique des sujets COVID-19 hospitalisés sous ventilation mécanique invasive ou ECMO</b>						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication de l'addenda d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique, avec 101 sujets, suggère que le baricitinib à raison de 4 mg DIE pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, n'influence pas favorablement l'évolution clinique chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sous ventilation mécanique invasive ou ECMO et en présence de signes d'une inflammation systémique à l'amorce du traitement.						
Baricitinib	COVID-19 Hospitalisé e sous ventilation mécanique invasive ou ECMO	Quantité d'études :1 N bras Baricitinib = 51 N bras Placébo = 50 Devis : Addendum d'un ECRA à double insu Biais/limites: modéré à élevé	Modérée	Non applicable  Une seule étude	Aucun	Modérée  Population, contexte  Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
<b>Évolution clinique des sujets COVID-19 hospitalisés sous ventilation mécanique invasive ou ECMO</b>						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication de l'addenda d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique, avec 101 sujets, suggère que le baricitinib à raison de 4 mg DIE pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, n'influence pas favorablement l'évolution clinique chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sous ventilation mécanique invasive ou ECMO et en présence de signes d'une inflammation systémique à l'amorce du traitement.						
		Précision : Puissance statistique inconnue				

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
<b>Durée d'hospitalisation des sujets COVID-19 hospitalisés sans ventilation mécanique invasive</b>						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique, avec 1 525 sujets, suggère que la baricitinib à raison de 4 mg DIE pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, n'influence pas favorablement la durée d'hospitalisation chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sans ventilation mécanique invasive et en présence de signes d'une inflammation systémique à l'amorce du traitement.						
Baricitinib	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études : 1 N bras Baricitinib = 764 N bras Placébo = 761 Devis : 1 ECRA à double insu Biais/limites: modéré Précision : Pas de puissance statistique	Modérée	Non applicable  Une seule étude	Aucun	Modérée à Élevée  Population, contexte  Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
<b>Durée d'hospitalisation des sujets COVID-19 hospitalisés sous ventilation mécanique invasive ou ECMO</b>						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication de l'addenda d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique, avec 101 sujets, suggère que le baricitinib à raison de 4 mg DIE pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, pourrait réduire la durée d'hospitalisation chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sous ventilation mécanique invasive ou ECMO et en présence de signes d'une inflammation systémique à l'amorce du traitement.						
Baricitinib	COVID-19 Hospitalisé e sous ventilation mécanique	Quantité d'études : 1 N bras Baricitinib = 51 N bras Placébo	Modérée	Non applicable  Une seule étude	Faible	Modérée  Population, contexte  Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
<b>Durée d'hospitalisation des sujets COVID-19 hospitalisés sous ventilation mécanique invasive ou ECMO</b>						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication de l'addenda d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique, avec 101 sujets, suggère que le baricitinib à raison de 4 mg DIE pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, pourrait réduire la durée d'hospitalisation chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sous ventilation mécanique invasive ou ECMO et en présence de signes d'une inflammation systémique à l'amorce du traitement.						
	invasive ou ECMO	= 50 Devis : Addendum d'un ECRA à double insu Biais/limites: modéré à élevé Précision : Puissance statistique inconnue				

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
<b>Durée sans ventilation non invasive ou invasive des sujets COVID-19 hospitalisés sans ventilation mécanique invasive</b>						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique, avec 1 525 sujets, suggère que le baricitinib à raison de 4 mg DIE pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, n'influence pas favorablement la durée sans ventilation non invasive ou invasive chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sans ventilation mécanique invasive et en présence de signes d'une inflammation systémique à l'amorce du traitement.						
Baricitinib	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras Baricitinib = 764 N bras Placébo = 761 Devis : 1 ECRA à double insu Biais/limites: modéré Précision : Pas de puissance statistique	Modérée	Non applicable Une seule étude	Aucun	Modérée à Élevée Population, contexte Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
<b>Durée sans ventilation des sujets COVID-19 hospitalisés sous ventilation mécanique invasive ou ECMO</b>						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication de l'addenda d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique, avec 101 sujets, suggère que le baricitinib à raison de 4 mg DIE pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, n'influence pas favorablement la durée sans ventilation chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sous ventilation mécanique invasive ou ECMO et en présence de signes d'une inflammation systémique à l'amorce du traitement.						
Baricitinib	COVID-19 Hospitalisé e sous ventilation mécanique invasive ou ECMO	Quantité d'études :1 N bras Baricitinib = 51 N bras Placébo = 50 Devis : Addendum d'un ECRA à double insu Biais/limites: modéré à élevé Précision : Puissance statistique inconnue	Modérée	Non applicable Une seule étude	Aucun	Modérée Population, contexte Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
<b>Mortalité des sujets COVID-19 hospitalisés sans ventilation mécanique invasive</b>						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique, avec 1 525 sujets, suggère que le baricitinib à raison de 4 mg DIE pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, diminue la mortalité chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sans ventilation mécanique invasive et en présence de signes d'une inflammation systémique à l'amorce du traitement.						
Baricitinib	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras Baricitinib = 764 N bras Placébo = 761 Devis : 1 ECRA à double insu Biais/limites: modéré Précision : Puissance statistique inconnue	Élevée	Non applicable Une seule étude	Modéré	Modérée à Élevée Population, contexte Modérée

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
<b>Mortalité des sujets COVID-19 hospitalisés sous ventilation mécanique invasive ou ECMO</b>						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication de l'addenda d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique, avec 101 sujets, suggère que le baricitinib à raison de 4 mg DIE pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, pourrait réduire la mortalité chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sous ventilation mécanique invasive ou ECMO et en présence de signes d'une inflammation systémique à l'amorce du traitement.						
Baricitinib	COVID-19 Hospitalisé e sous ventilation mécanique invasive ou ECMO	Quantité d'études :1 N bras Baricitinib = 51 N bras Placébo = 50 Devis : Addendum d'un ECRA à double insu Biais/limites: modéré à élevé Précision : Puissance statistique inconnue	Modérée	Non applicable  Une seule étude	Faible	Modérée  Population, contexte  Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
<b>Innocuité des sujets COVID-19 hospitalisés</b>						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu et la prépublication de l'addenda d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique, avec 1 626 sujets, suggère que le baricitinib à raison de 4 mg DIE pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, semble sécuritaire chez des adultes atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.						
Baricitinib	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras Baricitinib = 815 N bras Placébo = 811 Devis : 1 ECRA à double insu Addendum d'un ECRA à double insu Biais/limites: modéré Précision : Puissance statistique inconnue	Modérée	Élevée	Aucun	Modérée à Élevée  Population, contexte  Modérée

## Tofacitinib

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
<b>Évolution clinique des sujets COVID-19 hospitalisés</b>						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II à double insu multicentrique, avec 289 sujets, suggère que le tofacitinib à raison de 10 mg BID pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, diminue le risque de recourir à tout type de ventilation ou de décès chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sans ventilation non invasive ou invasive à l'amorce du traitement.						
Tofacitinib	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras Tofacitinib = 144 N bras Placébo = 145 Devis : 1 ECRA à double insu Biais/limites: modéré Précision : Puissance statistique = 80 %	Modérée	Non applicable Une seule étude	Faible Diminution SS du risque de recourir à tout type de ventilation ou de décès mais étude de faible ampleur avec résultats fragiles	Faible à modérée Population, contexte Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
<b>Durée d'hospitalisation des sujets COVID-19 hospitalisés</b>						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II à double insu multicentrique, avec 289 sujets, suggère que le tofacitinib à raison de 10 mg BID pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, n'influence pas favorablement la durée d'hospitalisation chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sans ventilation non invasive ou invasive à l'amorce du traitement.						
Tofacitinib	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras Tofacitinib = 144 N bras Placébo = 145 Devis : 1 ECRA à double insu Biais/limites: modéré Précision : Puissance statistique inconnue	Modérée	Non applicable Une seule étude	Aucun	Faible à modérée Population, contexte Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
<b>Durée de séjour aux soins intensifs des sujets COVID-19 hospitalisés</b>						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II à double insu multicentrique, avec 289 sujets, suggère que le tofacitinib à raison de 10 mg BID pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, n'influence pas favorablement la durée de séjour aux soins intensifs chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sans ventilation non invasive ou invasive à l'amorce du traitement.						
Tofacitinib	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras Tofacitinib = 144 N bras Placébo = 145 Devis : 1 ECRA à double insu Biais/limites: modéré Précision : Puissance statistique inconnue	Modérée	Non applicable Une seule étude	Aucun	Faible à modérée Population, contexte Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
<b>Durée sous ventilation mécanique invasive des sujets COVID-19 hospitalisés</b>						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II à double insu multicentrique, avec 289 sujets, suggère que le tofacitinib à raison de 10 mg BID pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, n'influence pas favorablement la durée sous ventilation mécanique invasive chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sans ventilation non invasive ou invasive à l'amorce du traitement.						
Tofacitinib	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras Tofacitinib = 144 N bras Placébo = 145 Devis : 1 ECRA à double insu Biais/limites: modéré Précision : Puissance statistique inconnue	Modérée	Non applicable Une seule étude	Aucun	Faible à modérée Population, contexte Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
<b>Mortalité des sujets COVID-19 hospitalisés</b>						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II à double insu multicentrique, avec 289 sujets, suggère que le tofacitinib à raison de 10 mg BID pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, n'influence pas favorablement la mortalité chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation sans ventilation non invasive ou invasive à l'amorce du traitement.						
Tofacitinib	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras Tofacitinib = 144 N bras Placébo = 145 Devis : 1 ECRA à double insu Biais/limites: modéré Précision : Puissance statistique inconnue	Modérée	Non applicable  Une seule étude	Aucun	Faible à modérée  Population, contexte  Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
<b>Innocuité des sujets COVID-19 hospitalisés</b>						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II à double insu, avec 289 sujets, suggère que le tofacitinib à raison de 10 mg BID pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, semble sécuritaire chez des adultes atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.						
Tofacitinib	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras Tofacitinib = 142 N bras Placébo = 142 Devis : 1 ECRA à double insu Biais/limites: modéré Précision : Puissance statistique inconnue	Modérée	Non applicable  Une seule étude	Aucun	Faible à modérée  Population, contexte  Faible

## Ruxolitinib

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
<b>Évolution clinique des sujets COVID-19 hospitalisés</b>						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II à simple insu, avec 41 sujets, suggère que le ruxolitinib à raison de 5 mg BID jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, n'influence pas favorablement l'évolution clinique chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.						
Ruxolitinib	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras Ruxolitinib = 20 N bras Placébo = 21 Devis : 1 ECRA de phase II à simple insu Biais/limites: modéré à élevé Précision : Pas de puissance statistique	Modérée	Non applicable  Une seule étude	Aucun	Faible  Population, contexte  Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
<b>Durée d'hospitalisation des sujets COVID-19 hospitalisés</b>						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II à simple insu, avec 41 sujets, suggère que le ruxolitinib à raison de 5 mg BID jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, n'influence pas favorablement la durée d'hospitalisation chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.						
Ruxolitinib	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras Ruxolitinib = 20 N bras Placébo = 21 Devis : 1 ECRA de phase II à simple insu Biais/limites: modéré à élevé Précision : Pas de puissance statistique	Modérée	Non applicable  Une seule étude	Aucun	Faible  Population, contexte  Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
<b>Besoin de ventilation mécanique invasive des sujets COVID-19 hospitalisés</b>						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II à simple insu, avec 41 sujets, ne permet pas de conclure à un effet du ruxolitinib à raison de 5 mg BID jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, sur le besoin de ventilation mécanique invasive chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.						
Ruxolitinib	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras Ruxolitinib = 20 N bras Placébo = 21 Devis : 1 ECRA de phase II à simple insu Biais/limites: modéré à élevé Précision : Pas de puissance statistique	Modérée	Non applicable  Une seule étude	Aucun	Faible  Population, contexte  Insuffisant

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
<b>Durée sous ventilation mécanique invasive des sujets COVID-19 hospitalisés</b>						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II à simple insu, avec 41 sujets, ne permet pas de conclure à un effet du ruxolitinib à raison de 5 mg BID jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, sur la durée sous ventilation mécanique invasive chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.						
Ruxolitinib	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras Ruxolitinib = 20 N bras Placébo = 21 Devis : 1 ECRA de phase II à simple insu Biais/limites: modéré à élevé Précision : Pas de puissance statistique	Modérée	Non applicable  Une seule étude	Aucun	Faible  Population, contexte  Insuffisant

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
<b>Mortalité des sujets COVID-19 hospitalisés</b>						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II à simple insu, avec 41 sujets, ne permet pas de conclure à un effet du ruxolitinib à raison de 5 mg BID jusqu'à la sortie de l'hôpital, comparativement à un placebo, sur la mortalité chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.						
Ruxolitinib	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras Ruxolitinib = 20 N bras Placébo = 21 Devis : 1 ECRA de phase II à simple insu Biais/limites: modéré à élevé Précision : Pas de puissance statistique	Modérée	Non applicable  Une seule étude	Aucun	Faible  Population, contexte  Insuffisant

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
<b>Innocuité des sujets COVID-19 hospitalisés</b>						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II à simple insu, avec 41 sujets, suggère que le ruxolitinib à raison de 5 mg BID jusqu'à la sortie de l'hôpital, semble sécuritaire chez des adultes atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.						
Ruxolitinib	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras Ruxolitinib = 20 N bras Placébo = 21 Devis : 1 ECRA de phase II à simple insu Biais/limites: modéré à élevé Précision : Pas de puissance statistique	Modérée	Non applicable  Une seule étude	Aucun	Faible  Population, contexte  Faible

## ANNEXE C

## Recommandations cliniques

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

Jurisdiction	Recommandation
<p><b>Australie</b> – 2 décembre 2021 [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2021]</p>	<p>Consider using <b>baricitinib</b> for adults hospitalised with COVID-19 who require supplemental oxygen.</p> <p>Do not use <b>baricitinib</b> for the treatment of COVID-19 in <u>pregnant or breastfeeding women</u> outside randomised trials with appropriate ethical approval</p> <p>Do not use <b>baricitinib</b> for the treatment of COVID-19 in <u>children or adolescents</u> outside randomised trials with appropriate ethical approval</p> <p>Do not use <b>tofacitinib</b> for the treatment of COVID-19 outside of randomised trials with appropriate ethical approval.</p> <p>Do not use <b>roxolitinib</b> for the treatment of COVID-19 outside of randomised trials with appropriate ethical approval.</p>
<p><b>Belgique</b> – novembre 2021 [Van Ierssel et al., 2021]</p>	<p><b>Baricitinib</b> (and other Janus kinase inhibitors) are promising anti-inflammatory drugs targeting multiple cytokines that have shown a survival benefit when administered in addition to standard of care (i.e. systemic corticosteroids). The EMA is currently reviewing Baricitinib as a possible COVID-19 treatment. NIH recommends baricitinib in addition to dexamethasone in severe patients as an alternative to tocilizumab.</p> <p>Only preliminary data are available for <b>roxolitinib</b>. None of it is sufficient to support its use outside of studies</p>
<p><b>Canada</b> – 26 novembre 2021 [BCCDC, 2021]</p>	<p>If tocilizumab is not available due to ongoing global shortages, baricitinib is recommended as an alternative.</p> <p><b>Baricitinib</b> 4 mg po daily (for patients with GFR <math>\geq</math> 60 mL/min) or 2 mg po daily (for patients with GFR 30-59 mL/min) or 2 mg po every 2nd day (for patients with GFR 15-29 mL/min) up to 14 days, or until discharge from hospital (whichever occurs first) is recommended (COV-BARRIER) for patients requiring life support due to confirmed COVID-19. This includes high-flow oxygen support (e.g., Optiflow) if flow rate <math>&gt;</math> 30 L/min and <math>FiO_2 &gt;</math> 0.4 OR invasive or non-invasive ventilation OR vasopressor or inotropic support.</p> <p><b>Baricitinib</b> should be administered within 24 hours of the initiation of life support measures. Baricitinib should only be initiated when life support is required because of COVID rather than other causes (such as bacterial infection, pulmonary embolism, etc). Baricitinib should not be administered to patients with neutrophils <math>&lt;</math>1.0 giga/L, lymphocytes <math>&lt;</math> 0.2 giga/L, ALT or AST <math>&gt;</math> 5 x ULN, or eGFR <math>&lt;</math> 15 mL/min (or receiving renal replacement therapy).</p> <p>*There are very limited data on baricitinib in pregnancy. Risks and benefits of baricitinib should be discussed on a case by case basis with pregnant women with severe COVID-19.</p>
<p><b>États-Unis-IDSA</b> – 18 novembre 2021 [IDSA, 2021]</p>	<p>Among hospitalized adults with severe* COVID-19 having elevated inflammatory markers, the IDSA panel suggests <b>baricitinib</b> rather than no baricitinib. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Remarks:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Baricitinib 4 mg per day up to 14 days or until discharge from hospital.</li> <li>○ Baricitinib appears to demonstrate the most benefit in those with severe COVID-19 on high-flow oxygen/non-invasive ventilation at baseline.</li> <li>○ Limited additional data suggest a mortality reduction even among patients requiring mechanical ventilation</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patients who receive baricitinib for treatment of COVID-19 should not receive tocilizumab or other IL-6 inhibitors</li> </ul> <p>Among hospitalized patients with severe* COVID-19 who cannot receive a corticosteroid (which is standard of care) because of a contraindication, the IDSA guideline panel suggests use of <b>baricitinib</b> with remdesivir rather than remdesivir alone. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Remark:</b> Baricitinib 4 mg daily dose for 14 days or until hospital discharge. The benefits of baricitinib plus remdesivir for persons on mechanical ventilation are uncertain.</li> </ul> <p>Among hospitalized adults with severe* COVID-19, but not on non-invasive or invasive mechanical ventilation, the IDSA panel suggests <b>tofacitinib</b> rather than no tofacitinib. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Remarks:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tofacitinib appears to demonstrate the most benefit in those with severe COVID-19 on supplemental or high-flow oxygen.</li> <li>○ Patients treated with tofacitinib should be on at least prophylactic dose anticoagulant.</li> <li>○ Patients who receive tofacitinib should not receive tocilizumab or other IL-6 inhibitor for treatment of COVID-19.</li> <li>○ The STOP-COVID Trial did not include immunocompromised patients.</li> </ul> </li> </ul> <p>*Severe illness is defined as patients with SpO<sub>2</sub> ≤94% on room air, including patients on supplemental oxygen, oxygen through a high-flow device, or non-invasive ventilation.</p>
<p>États-Unis-NIH – 27 octobre 2021 [NIH, 2021]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● The Panel <b>recommends against</b> the use of <b>JAK inhibitors other than baricitinib</b> for the treatment of COVID-19, except in a clinical trial (<b>AIII</b>).</li> <li>● The Panel recommends <b>tofacitinib</b> as an alternative to <b>baricitinib</b> only when baricitinib is not available or not feasible to use (<b>BIIa</b>).</li> </ul>

	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <th style="text-align: left; width: 50%;"><b>DISEASE SEVERITY</b></th> <th style="text-align: left; width: 50%;"><b>PANEL'S RECOMMENDATIONS</b></th> </tr> </table>	<b>DISEASE SEVERITY</b>	<b>PANEL'S RECOMMENDATIONS</b>						
<b>DISEASE SEVERITY</b>	<b>PANEL'S RECOMMENDATIONS</b>								
<p><b>France – 25 février 2021</b> <b>[HAS, 2021]</b></p>	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; background-color: #f9c74f; padding: 10px;"> <p><b>Hospitalized but Does Not Require Supplemental Oxygen</b></p> </td> <td style="width: 50%; padding: 10px;"> <p>The Panel <b>recommends against</b> the use of <b>dexamethasone (AIIa)</b> or <b>other corticosteroids (AIII)</b>.<sup>a</sup></p> <p>There is insufficient evidence to recommend either for or against the routine use of remdesivir. For patients at high risk of disease progression, remdesivir may be appropriate.</p> </td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; background-color: #e69d00; padding: 10px;"> <p><b>Hospitalized and Requires Supplemental Oxygen</b></p> </td> <td style="width: 50%; padding: 10px;"> <p>Use one of the following options:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Remdesivir<sup>b</sup></b> (e.g., for patients who require minimal supplemental oxygen) (<b>BIIa</b>)</li> <li>• <b>Dexamethasone plus remdesivir<sup>b</sup></b> (e.g., for patients who require increasing amounts of supplemental oxygen) (<b>BIII</b>)</li> <li>• <b>Dexamethasone</b> (when combination with remdesivir cannot be used or is not available) (<b>BI</b>)</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; background-color: #c85135; padding: 10px;"> <p><b>Hospitalized and Requires Oxygen Delivery Through a High-Flow Device or Noninvasive Ventilation</b></p> </td> <td style="width: 50%; padding: 10px;"> <p>Use one of the following options:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dexamethasone (AI)</b></li> <li>• <b>Dexamethasone plus remdesivir<sup>b</sup> (BIII)</b></li> </ul> <p>For recently hospitalized<sup>c</sup> patients with rapidly increasing oxygen needs and systemic inflammation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Add either <b>baricitinib (BIIa)</b> or <b>IV tocilizumab (BIIa)</b> to one of the two options above<sup>d</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• If neither baricitinib nor IV tocilizumab is available or feasible to use, <b>tofacitinib</b> can be used instead of baricitinib (<b>BIIa</b>) or <b>IV sarilumab</b> can be used instead of IV tocilizumab (<b>BIIa</b>).</li> </ul> </li> </ul> </td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; background-color: #990000; color: white; padding: 10px;"> <p><b>Hospitalized and Requires IMV or ECMO</b></p> </td> <td style="width: 50%; padding: 10px;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dexamethasone (AI)</b></li> </ul> <p>For patients who are within 24 hours of admission to the ICU:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dexamethasone plus IV tocilizumab (BIIa)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• If IV tocilizumab is not available or not feasible to use, <b>IV sarilumab</b> can be used (<b>BIIa</b>).</li> </ul> </li> </ul> </td> </tr> </table> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p><b>Rating of Recommendations:</b> A = Strong; B = Moderate; C = Optional  <b>Rating of Evidence:</b> I = One or more randomized trials without major limitations; IIa = Other randomized trials or subgroup analyses of randomized trials; IIb = Nonrandomized trials or observational cohort studies; III = Expert opinion</p> </div>	<p><b>Hospitalized but Does Not Require Supplemental Oxygen</b></p>	<p>The Panel <b>recommends against</b> the use of <b>dexamethasone (AIIa)</b> or <b>other corticosteroids (AIII)</b>.<sup>a</sup></p> <p>There is insufficient evidence to recommend either for or against the routine use of remdesivir. For patients at high risk of disease progression, remdesivir may be appropriate.</p>	<p><b>Hospitalized and Requires Supplemental Oxygen</b></p>	<p>Use one of the following options:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Remdesivir<sup>b</sup></b> (e.g., for patients who require minimal supplemental oxygen) (<b>BIIa</b>)</li> <li>• <b>Dexamethasone plus remdesivir<sup>b</sup></b> (e.g., for patients who require increasing amounts of supplemental oxygen) (<b>BIII</b>)</li> <li>• <b>Dexamethasone</b> (when combination with remdesivir cannot be used or is not available) (<b>BI</b>)</li> </ul>	<p><b>Hospitalized and Requires Oxygen Delivery Through a High-Flow Device or Noninvasive Ventilation</b></p>	<p>Use one of the following options:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dexamethasone (AI)</b></li> <li>• <b>Dexamethasone plus remdesivir<sup>b</sup> (BIII)</b></li> </ul> <p>For recently hospitalized<sup>c</sup> patients with rapidly increasing oxygen needs and systemic inflammation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Add either <b>baricitinib (BIIa)</b> or <b>IV tocilizumab (BIIa)</b> to one of the two options above<sup>d</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• If neither baricitinib nor IV tocilizumab is available or feasible to use, <b>tofacitinib</b> can be used instead of baricitinib (<b>BIIa</b>) or <b>IV sarilumab</b> can be used instead of IV tocilizumab (<b>BIIa</b>).</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Hospitalized and Requires IMV or ECMO</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dexamethasone (AI)</b></li> </ul> <p>For patients who are within 24 hours of admission to the ICU:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dexamethasone plus IV tocilizumab (BIIa)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• If IV tocilizumab is not available or not feasible to use, <b>IV sarilumab</b> can be used (<b>BIIa</b>).</li> </ul> </li> </ul>
	<p><b>Hospitalized but Does Not Require Supplemental Oxygen</b></p>	<p>The Panel <b>recommends against</b> the use of <b>dexamethasone (AIIa)</b> or <b>other corticosteroids (AIII)</b>.<sup>a</sup></p> <p>There is insufficient evidence to recommend either for or against the routine use of remdesivir. For patients at high risk of disease progression, remdesivir may be appropriate.</p>							
	<p><b>Hospitalized and Requires Supplemental Oxygen</b></p>	<p>Use one of the following options:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Remdesivir<sup>b</sup></b> (e.g., for patients who require minimal supplemental oxygen) (<b>BIIa</b>)</li> <li>• <b>Dexamethasone plus remdesivir<sup>b</sup></b> (e.g., for patients who require increasing amounts of supplemental oxygen) (<b>BIII</b>)</li> <li>• <b>Dexamethasone</b> (when combination with remdesivir cannot be used or is not available) (<b>BI</b>)</li> </ul>							
	<p><b>Hospitalized and Requires Oxygen Delivery Through a High-Flow Device or Noninvasive Ventilation</b></p>	<p>Use one of the following options:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dexamethasone (AI)</b></li> <li>• <b>Dexamethasone plus remdesivir<sup>b</sup> (BIII)</b></li> </ul> <p>For recently hospitalized<sup>c</sup> patients with rapidly increasing oxygen needs and systemic inflammation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Add either <b>baricitinib (BIIa)</b> or <b>IV tocilizumab (BIIa)</b> to one of the two options above<sup>d</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• If neither baricitinib nor IV tocilizumab is available or feasible to use, <b>tofacitinib</b> can be used instead of baricitinib (<b>BIIa</b>) or <b>IV sarilumab</b> can be used instead of IV tocilizumab (<b>BIIa</b>).</li> </ul> </li> </ul>							
<p><b>Hospitalized and Requires IMV or ECMO</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dexamethasone (AI)</b></li> </ul> <p>For patients who are within 24 hours of admission to the ICU:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dexamethasone plus IV tocilizumab (BIIa)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• If IV tocilizumab is not available or not feasible to use, <b>IV sarilumab</b> can be used (<b>BIIa</b>).</li> </ul> </li> </ul>								
	<p>D'autres médicaments sont à l'étude tels que des anticorps monoclonaux (<b>baricitinib</b>, sarilumab, gimsilumab ...), l'interféron-β1a en inhalation, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (fluvoxamine, fluoxétine, ...) et la corticothérapie inhalée (budésonide) sans données robustes à ce stade</p>								

## ANNEXE D

## Liste des cliniciens consultés

Tableau D-1 Cliniciens ayant collaboré avec l'INESSS sur les inhibiteurs de JAK pour cette première mise à jour

Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
D <sup>r</sup> Hugo Chapdelaine MD, FRCPC, immunologue, CHUM, Institut de recherches cliniques de Montréal, Montréal
D <sup>r</sup> Marc Brosseau MD, FRCPC, intensiviste et pneumologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
M <sup>me</sup> Alexandra Covrig, PharmD, M.Sc., pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis
D <sup>re</sup> Andréanne Côté MD, FRCPC, intensiviste et pneumologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
D <sup>r</sup> Charles-Langis Francoeur MD, M.Sc., FRCPC, intensiviste et interniste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus), Québec
D <sup>re</sup> Me-Linh Luong MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUM, Montréal
M. Christopher Marquis, B. Pharm., M.Sc., pharmacien, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal
D <sup>r</sup> Alexis Turgeon MD, M.Sc., FRCPC, intensiviste et anesthésiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus), Québec
D <sup>r</sup> Alexandre Boudreault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôtel-Dieu de Québec) et Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
D <sup>r</sup> Jeannot Dumaresq MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis

**Tableau D-2 Cliniciens ayant collaboré avec l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire**

<b>Périodes</b>	<b>Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations</b>
Mars, avril, mai 2020	Dr Marc Afilalo MD, MCFP(EM), CSPQ, urgentologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars, avril, mai 2020	Dr Hamed Al-Bachari MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-LeMoine, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
Mars, avril, mai 2020	Dre Christine Arsenault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars	Dre Julie Autmizguine MD, MHS, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal
Janvier-février 2021	Dr Patrick Bellemare MD, FRCPC, intensiviste et pneumologue, Hôpital du Sacré-Cœur, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars 2020 à février 2021	M. Luc Bergeron, B. Pharm., M.Sc., FCSHP, pharmacien, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Juin 2021	Dre Andrée-Anne Boisvert, MD, pédiatre, CHU de Québec – Université Laval (CHUL), Québec
Mars, avril 2020	Dr Guy Boivin MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Mars 2020 à février 2021	Dr Alexandre Boudreault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôtel-Dieu de Québec) et Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
Mars 2020 à février 2021	Dr Marc Brosseau MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars 2020 à janvier 2021	Mme Rosa Boudjemai, B. pharm., M.Sc., BCCCP, pharmacienne, Hôpital Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Juin 2021	Dr Michel Cauchon, médecin de famille, GMF-U Maizerets
Mars 2020 à février 2021	Dr Hugo Chapdelaine MD, FRCPC, immunologue, CHUM, Institut de recherches cliniques de Montréal, Montréal
Mars 2020 à février 2021	Dr David Claveau MD, intensiviste et urgentologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Trois-Rivières
Mars 2020 à février 2021	Dre Andréanne Côté MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
Mars 2020 à février 2021	Mme Alexandra Covrig, PharmD, M.Sc., pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis

Périodes	Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
Mars à mai 2020	M. Gabriel Dallaire, PharmD, M.Sc., pharmacien, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars 2020 à février 2021	Dr Jeannot Dumaresq MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis
Octobre 2020 à février 2021	Dr Charles-Langis Francoeur MD, M.Sc., FRCPC, intensiviste et interniste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus), Québec
Mars à mai 2020	Mme Mélanie Gilbert, B. Pharm., M.Sc., pharmacienne, CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Sherbrooke
Mars à mai 2020	Dre Sophie Gosselin MD, FRCPC, CSPQ, FACMT, FACP, urgentologue, toxicologiste, Hôpital Charles-LeMoine, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
Mars à mai 2020	Dr Simon Grandjean-Lapierre MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUM, Montréal
Mars 2020 à février 2021	Dr Elie Haddad MD, PhD., immunologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Université de Montréal, Montréal
Mars 2020	Dre Claude-Émilie Jacob MD, FRCPC, CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Sherbrooke
Mars 2020 à février 2021	Dr Philippe Jutras MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Rimouski, CISSS Bas-St-Laurent, Rimouski
Mars 2020	Dre Fatima Kakkar MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal
Mars, avril 2020	Dr Ling Yuan Kong MD, FRCPC, DTM&H, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Juin 2021	Dr Jean-Philippe Labelle MD, B.Sc., Département de Médecine Générale, Hôpital Pierre-Boucher, Longueuil
Mars à mai 2020	Mme Stéphanie Lam, PharmD clinical Pharmacist, M.Sc., pharmacienne, Hôpital général Juif de Montréal, Montréal
Mars, avril 2020	Dr Jean-Michel Leduc MD, MMED, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars 2020	Dre Florence Legrozoizo MD, FRCPC, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Mars 2020 à février 2021	Dr Vilayvong Loungarath MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital Enfant-Jésus), Québec
Mars 2020 à février 2021	Dre Me-Linh Luong MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUM, Montréal
Mars à aout 2020	Dr Anton Mak MD, M.Sc.,FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-Le Moine, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
Mars 2020 à février 2021	M. Christopher Marquis, B. Pharm., M.Sc., pharmacien, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal

<b>Périodes</b>	<b>Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations</b>
Mars à aout 2020	Dr François Ménard MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Chicoutimi, CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean, Chicoutimi
Mars à mai 2020	Dre Julie Morisset MD, FRCPC, pneumologue, CHUM, Montréal
Mars 2020 à février 2021	Dr Jesse Papenburg MD, M.Sc., FRCPC, Hôpital de Montréal pour enfant, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Octobre 2020	Dre Louise Passerini MD, DESS bioéthique, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Hôpital Charles-Le Moyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
Mars à mai 2020	Dre Claudia Rocherfort MD, FRCPC, DTM&H, microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Trois-Rivières
Mars 2020	Dre Nadia Roumeliotis MD, PhD., MDCM, intensiviste-pédiatre, CHU-Sainte-Justine, Montréal
Octobre 2020 à février 2021	Dr Alexis Turgeon MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, CHUQ-Hôpital de l'Enfant-Jésus, CIUSSS de la Capitale-Nationale
Mars 2020 à février 2021	Dr Louis Valiquette MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Sherbrooke
Mars 2020 à février 2021	Dre Isabelle Viel-Thériault MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Mars 2020 à février 2021	Dr Han Ting Wang MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars, avril 2020	Dr Karl Weiss MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal

**Tableau D-3 Historiques des échanges avec les cliniciens**

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les cliniciens
Juin 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>• échanger sur les données actuelles</li> <li>• discuter de la pratique actuelle et de la posologie</li> <li>• identifier des enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité pour différentes populations</li> </ul>	<p>Au cours de la semaine du 14 juin 2021, les cliniciens collaborant avec l'INESSS sur les positions relatives aux traitements à visée thérapeutique dans la COVID-19 ont été invités à échanger sur l'éventuelle place du baricitinib en fonction du niveau de sévérité de la COVID-19 chez des personnes hospitalisées. Publiés après le 14 juin, les résultats sur le tofacitinib n'ont pas fait l'objet d'échange avec les cliniciens.</p> <p>À la suite de la prépublication des résultats de l'étude COV-BARRIER, les cliniciens étaient unanimement convaincus par les effets rapportés sur la mortalité, tout en étant favorables d'attendre la publication des résultats dans un journal révisé par les pairs avant d'éventuellement suggérer l'usage de baricitinib chez une majorité de patients adultes hospitalisés dont l'état de santé requiert une oxygénothérapie non invasive. Bien que les données soient convaincantes, les cliniciens considèrent qu'à ce jour, le poids de ces dernières est plus faible que pour les biothérapies dirigées contre le récepteur de l'IL-6 pour lesquels plusieurs études révisées par les pairs ont démontré une efficacité clinique. Certains ont également regretté l'absence d'effet statistiquement significatif sur le paramètre d'intérêt principal, ainsi que la pertinence clinique de ce paramètre composite (proportion de patients ayant progressé vers un besoin d'oxygénation à haut débit ou une ventilation mécanique invasive ou non ou vers un décès au jour 28). En effet, les critères menant à la prise de décision de recourir ou non à l'oxygénation à haut débit, la ventilation invasive ou non peuvent varier selon les pays ou continents dans lesquels l'étude s'est déroulée.</p> <p>Des interrogations sur la posologie du baricitinib, qui semble plus contraignante que celle d'un inhibiteur du récepteur de l'IL-6 (tocilizumab ou sarilumab), ont également été soulevées. En effet, alors que ces derniers sont administrés en une unique injection IV, le baricitinib doit être administré quotidiennement (4 mg DIE <i>per os</i> ou</p>

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les cliniciens
		<p>écrasé pour une administration par sonde naso-gastrique) pendant 14 jours. Toutefois, il a été mentionné qu'une dose quotidienne présentait l'avantage de pouvoir cesser le traitement en cas d'erreur ou autre problème tel que des effets indésirables. En de telles circonstances, le baricitinib présente l'avantage d'être éliminé après 48 heures, alors qu'après une dose unique de tocilizumab, ce dernier se retrouve dans l'organisme pendant quatre semaines. Il a ainsi été souligné que le baricitinib était un médicament efficace rapidement avec un délai d'action et d'arrêt d'action assez rapide. Par ailleurs, son large champ d'action a également été rappelé, du fait que l'activité de plusieurs cytokines pro-inflammatoires (dont l'IL-6) était dépendante des JAK.</p> <p>Au sujet de l'innocuité du baricitinib, certains cliniciens ont souligné que l'usage de ce médicament dans un contexte extérieur à la COVID-19 était associé à un risque de complications thromboemboliques. Toutefois les cliniciens ont noté l'absence de tels événements dans l'étude COV-BARRIER, ce qui pourrait s'expliquer par l'usage d'anticoagulant parmi les standards de soins des patients hospitalisés pour une COVID-19. Malgré un très bon profil d'innocuité et l'absence de cas de complication thromboembolique lors de l'expérience de certains cliniciens en usage hors indication chez des enfants atteints d'interferonopathie, ces derniers ne se sentiraient pas nécessairement prêts à l'utiliser dans un contexte de COVID-19 chez la population pédiatrique. Ainsi, concernant l'usage de baricitinib chez les femmes enceintes ou les enfants, les cliniciens consultés étaient favorables à s'en tenir au jugement du clinicien du fait du manque de données probantes de leur usage en contexte COVID-19.</p> <p>Lorsqu'il a été demandé aux cliniciens de positionner le baricitinib par rapport aux inhibiteurs du récepteur de l'IL-6, advenant une publication dans un journal révisée par les pairs, ces derniers se sont montrés ouverts à utiliser du baricitinib en combinaison avec des standards de soins incluant la dexaméthasone ou un corticostéroïde équivalent. Pour les cliniciens, l'option à privilégier entre le baricitinib et une biothérapie dirigée contre le récepteur de l'IL-6 devra alors être</p>

<b>Moments</b>	<b>Objectifs</b>	<b>Synthèse des constats issus des consultations avec les cliniciens</b>
		évaluée selon des paramètres tels que le coût ou la disponibilité du traitement. Bien qu'il ait été mentionné qu'une méta-analyse en réseau pourrait permettre de comparer l'efficacité des différentes options thérapeutiques entre elles, aucune analyse de ce type n'est aujourd'hui disponible.

*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)

