

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 42, N° 21

11 février 2019

ML
1563

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Antiviraux dans le traitement et la prophylaxie de la grippe saisonnière	p. 161
Tildrakizumab – (<i>Ilumya</i>) Un autre antagoniste de l'IL-23 dans le traitement du psoriasis	p. 164
Dupilumab (<i>Dupixent</i>) contre l'asthme	p. 166
Symfi, Symfi Lo et Cimduo dans le VIH	en ligne

Message Important à propos du Copyright

Les publications du Medical Letter sont protégées par les règlements américains et internationaux sur le copyright. Il est interdit de transmettre, reproduire ou distribuer le contenu de La Lettre Médicale.

Il est strictement interdit de partager un mot de passe avec un non-abonné ou de distribuer le contenu de ce site à une tierce partie.

En accédant à et en lisant le contenu ci-joint, j'accepte de me conformer aux règlements américains et internationaux sur le copyright et ces conditions du Medical Letter, Inc.

Pour plus de renseignements, cliquez sur: [Subscriptions](#), [Site Licenses](#), [Reprints](#)
Ou appelez le service à la clientèle: 800-211-2769

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 42, N° 21 (ML 1563)

11 février 2019

ML
1563

DANS CE NUMÉRO

Antiviraux dans le traitement et la prophylaxie de la grippe saisonnière	p. 161
Tildrakizumab — (Ilumya) Un autre antagoniste de l'IL-23 dans le traitement du psoriasis	p. 164
Dupilumab (Dupixent) contre l'asthme	p. 166
Symfi, Symfi Lo et Cimduo dans le VIH	en ligne

▶ Antiviraux dans le traitement et la prophylaxie de la grippe saisonnière

Les antiviraux sont utilisés dans le traitement et la prévention de la grippe saisonnière (voir le Tableau 1). Des renseignements fréquemment mis à jour sur l'activité de la grippe, les tests et la résistance aux antiviraux sont disponibles sur le site de Santé Canada²⁹ et le site des CDC à www.cdc.gov/flu.

ANTIVIRAUX – Les inhibiteurs de la neuraminidase oseltamivir (*Tamiflu* et génériques), qui est pris par voie orale, et zanamivir (*Relenza*) en inhalation sont homologués par Santé Canada et la FDA en prophylaxie et pour le traitement de la grippe aiguë non compliquée. L'inhibiteur de la neuraminidase par voie i.v. pérāmivir (*Rapivab*; homologué mais pas encore commercialisé au Canada) et l'inhibiteur de la polymérase acide (PA) endonucléase par voie orale baloxavir marboxil (*Xofluza*; non homologué au Canada) sont homologués par la FDA exclusivement dans le traitement de la grippe aiguë non compliquée^{1,2}. Les inhibiteurs de la neuraminidase et le baloxavir sont actifs contre les virus de la grippe de types A et B.

TRAITEMENT – Les CDC recommandent d'instaurer le traitement antiviral aussitôt que possible après le début de la maladie chez toutes les personnes atteintes de grippe grave, compliquée ou évolutive confirmée ou soupçonnée, les personnes devant être hospitalisées ou qui présentent un risque élevé de complications, y compris les enfants de < 5 ans (les enfants de < 2 ans présentent le risque le plus élevé), les personnes de < 19 ans sous traitement prolongé par l'aspirine, les adultes de ≥ 65 ans, les personnes extrêmement obèses (IMC ≥ 40), les femmes enceintes ou ayant accouché ≤ 2 semaines auparavant, les Amérindiens ou Autochtones de l'Alaska, les résidents des maisons de soins de longue durée ou d'autres établissements de soins prolongés, ainsi que les personnes immunodéprimées ou atteintes d'une maladie chronique respiratoire, cardiovasculaire, rénale, hépatique, hématologique, métabolique, neurologique ou neurodéveloppementale³⁻⁵.

Le traitement antiviral peut être envisagé chez toutes les personnes auparavant en bonne santé qui ne présentent pas un risque élevé de complications et sont atteintes de grippe

Recommandations pour le traitement de la grippe saisonnière

- ▶ Le traitement est recommandé chez les personnes atteintes de grippe confirmée ou soupçonnée à risque élevé de complications (y compris les femmes enceintes), les personnes atteintes d'une maladie grave ou celles qui sont hospitalisées.
- ▶ Le traitement peut être envisagé chez les personnes auparavant en bonne santé atteintes de grippe confirmée ou soupçonnée, s'il peut être entrepris dans les 48 heures suivant le début de la maladie.
- ▶ Les CDC recommandent l'oseltamivir oral, le zanamivir en inhalation, le pérāmivir i.v. ou le baloxavir oral dans le traitement des patients ambulatoires atteints de grippe aiguë non compliquée.
- ▶ L'oseltamivir est l'antiviral de choix chez les femmes enceintes, les patients ambulatoires atteints de grippe grave, compliquée ou évolutive, et les patients hospitalisés.
- ▶ Le traitement doit être débuté aussitôt que possible; il est le plus efficace lorsqu'il est instauré dans les 48 heures suivant le début de la grippe.

confirmée ou soupçonnée, s'il peut être entrepris dans les 48 heures suivant le début de la grippe.

Pour le traitement des patients ambulatoires atteints de grippe aiguë non compliquée, les CDC recommandent l'oseltamivir, le zanamivir, le pérāmivir ou le baloxavir. Aucune donnée ne laisse croire à la supériorité d'un médicament ou l'autre chez ces patients; le choix du traitement doit être basé sur les caractéristiques du patient (p. ex. comorbidités, grossesse), le calendrier d'administration, les effets indésirables et le coût. L'oseltamivir est le traitement de choix chez les patients hospitalisés et les patients ambulatoires atteints de grippe grave, compliquée ou évolutive (utilisation hors indication)³.

En raison de la possibilité de faux négatifs de certains tests de dépistage de la grippe, les patients qui présentent une atteinte grave ou compliquée, ainsi que les patients qui présentent un risque élevé de complications doivent recevoir un traitement antiviral même si le résultat du test est négatif, surtout lorsque la grippe circule au sein de la communauté⁶.

CHIMIOPROPHYLAXIE – La prophylaxie antivirale est recommandée pour aider à juguler les éclosions dans les établissements, et peut être envisagée après l'exposition chez les personnes à risque élevé de complications qui n'ont pas reçu le vaccin cette saison ou qui l'ont reçu au cours de deux semaines précédentes, et chez les personnes dont la réponse au vaccin est improbable, comme les personnes immunodéprimées. La prophylaxie est déconseillée chez les

Tableau 1. Antiviraux contre la grippe saisonnière¹

Médicament	Présentations	Posologie thérapeutique habituelle	Posologie prophylactique habituelle	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ¹⁹
Inhibiteurs de la neuraminidase					
Osetamivir ³ – générique <i>Tamiflu</i> (Hoffmann-La Roche; Genentech aux É.-U.)	caps. à 30, 45, 75 mg ⁴ ; susp. orale de 6 mg/mL ²⁰	< 1 an : 3 mg/kg PO 2 f.p.j. ^{5,6} x 5 j ^{7,21} 1-12 ans : 30-75 mg PO 2 f.p.j. ^{6,11} x 5 j ⁷ ≥ 13 ans : 75 mg PO 2 f.p.j. ⁶ x 5 j ⁷ Insuffisance rénale : Voir référence 12	< 1 an : 3 mg/kg PO 1 f.p.j. ^{6,8} x 7 j ^{9,10,21} 1-12 ans : 30-75 mg PO 1 f.p.j. ^{6,11} x 7 j ^{9,10} ≥ 13 ans : 75 mg PO 1 f.p.j. ⁶ x 7 j ^{9,10} Insuffisance rénale : Voir référence 12	93,30 \$ 152,00	31,20 \$ 44,30
Péramivir ¹³ – <i>Rapivab</i> (BioCryst)	foies à usage unique de 200 mg/20 mL	2-12 ans : 12 mg/kg (max. 600 mg) IV une fois ^{7,14} ≥ 13 ans : 600 mg IV une fois ^{7,14} Insuffisance rénale : Voir référence 15	Non homologué par la FDA en prophylaxie	950,00	N.H.C.
Zanamivir ^{3,16} – <i>Relenza</i> (GSK)	poudre pour inhalation à 5 mg/coque ¹⁷	≥ 7 ans : 2 inhalations 2 f.p.j. x 5 j	≥ 5 ans : 2 inhalations 1 f.p.j. x 7 j ^{9,10,22}	59,00	39,20
Inhibiteur de la polymérase acide (PA) endonucléase					
Baloxavir marboxil ¹³ – <i>Xofluza</i> (Shionogi/Genentech)	co. à 20, 40 mg dans des plaquettes alvéolées de 2 co.	≥ 12 ans et < 80 kg : 40 mg PO 1 fois ¹⁸ ≥ 12 ans et ≥ 80 kg : 80 mg PO 1 fois ¹⁸	Non homologué par la FDA en prophylaxie	150,00	N.H.C.

N.H.C. : non homologué au Canada; f.p.j. : fois par jour

- L'amantadine et la rimantadine ne sont pas recommandées, car les virus de la grippe de type A actuellement en circulation présentent un taux élevé de résistance à ces médicaments; elles ne sont pas actives contre les virus de la grippe de type B.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 5 jours par les capsules d'oseltamivir ou le zanamivir, ou pour une dose unique de péramivir ou de baloxavir à la dose habituelle chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 décembre 2018. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2018. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Homologué par Santé Canada et la FDA dans le traitement de la grippe aiguë non compliquée et en prévention de la grippe. Non homologué par la FDA dans le traitement de la grippe grave ou compliquée.
- Les capsules peuvent être ouvertes et leur contenu mélangé dans un liquide sucré épais (p. ex. sirop au chocolat, sirop de maïs, caramel ou cassonade diluée dans de l'eau) pour masquer le goût amer du médicament, puis être consommées immédiatement.
- Bien que non homologué par la FDA chez les nouveau-nés de < 2 semaines, les CDC recommandent une posologie biquotidienne de 3 mg/kg chez les nouveau-nés de < 2 semaines. L'*American Academy of Pediatrics* recommande une posologie de 3,5 mg/kg chez les nourrissons de 9 à 11 mois en fonction des résultats d'une étude ayant montré qu'une posologie plus élevée est nécessaire pour atteindre l'exposition ciblée dans ce groupe d'âge (DW Kimberlin et coll. J Infect Dis 2013; 207:709). Pour le traitement des prématurés, consulter les recommandations des CDC (www.cdc.gov/flu).
- Prendre l'oseltamivir avec des aliments pour en augmenter la tolérabilité.
- Les patients hospitalisés, gravement malades ou immunodéprimés pourraient nécessiter un traitement plus long par l'oseltamivir (p. ex. 10 jours). L'oseltamivir peut être administré par sonde orogastrique ou nasogastrique chez les patients qui sont incapables d'avaler. Un traitement i.v. par le péramivir (pendant au moins 5 jours) peut être envisagé chez les patients qui ne tolèrent ni n'absorbent l'oseltamivir par voie orale ou entérale en raison d'une stase gastrique, de malabsorption ou de saignement GI.
- Bien que non approuvée par la FDA en prophylaxie chez les nourrissons de < 1 an, l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) et les CDC recommandent une posologie unique quotidienne de 3 mg/kg chez les nourrissons de 3 à 11 mois. La prophylaxie n'est en général pas recommandée chez les prématurés ou les nourrissons de < 3 mois (consulter les recommandations des CDC à www.cdc.gov/flu).
- La durée de la prophylaxie recommandée par les CDC est de 7 jours après la dernière exposition connue. Elle est de 10 jours dans les monographies de l'oseltamivir et du zanamivir.
- Pour juguler les éclosions en établissement, les CDC recommandent d'administrer le médicament en prophylaxie pendant au moins deux semaines, et de poursuivre le traitement pendant une semaine après la fin de l'éclosion. Quelques experts cliniciens proposent d'administrer les posologies biquotidiennes en prophylaxie post-exposition chez les personnes très immunodéprimées.
- Doses homologuées par Santé Canada et la FDA chez les enfants de 1 à 12 ans : ≤ 15 kg : 30 mg; 15-23 kg : 45 mg; 23-40 kg : 60 mg; ≥ 40 kg : 75 mg.
- Ajustement de la posologie de l'oseltamivir selon la fonction rénale chez les adultes et les enfants de > 40 kg (recommandé par les CDC) : ClCr > 30-60 mL/min : 30 mg 2 fois par jour pour le traitement et 30 mg 1 fois par jour pour la prophylaxie; ClCr > 10-30 mL/min : 30 mg 1 fois par jour pour le traitement et 30 mg tous les 2 jours pour la prophylaxie; hémodialyse : 30 mg après chaque séance pour le traitement (peut être commencé immédiatement si les symptômes de grippe apparaissent entre les séances d'hémodialyse) et 30 mg après une séance sur deux pour la prophylaxie (la dose initiale peut être administrée avant le début de la séance); dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) : 30 mg une fois après l'échange pour le traitement et 30 mg 1 fois par semaine après l'échange pour la prophylaxie; néphropathie terminale sans HD : non recommandé en traitement ni en prophylaxie.
- Homologué par la FDA dans le traitement de la grippe aiguë non compliquée. Non homologué par la FDA en prophylaxie ni pour le traitement de la grippe grave ou compliquée.
- Perfusé pendant 15-30 minutes.
- Ajustement de la posologie du péramivir selon la fonction rénale pour les patients de 2 à 12 ans : ClCr 30 à 49 mL/min : 4 mg/kg une fois; ClCr 10-29 mL/min : 2 mg/kg une fois. Pour les patients de ≥ 13 ans : ClCr 30-49 mL/min : 200 mg une fois; ClCr 10-29 mL/min : 100 mg une fois; hémodialyse (HD) : administrer la dose (ajustée selon la ClCr) après la séance.
- Le zanamivir par inhalation n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une maladie respiratoire sous-jacente (asthme, MPOC) ni chez les patients atteints de grippe grave, y compris les patients hospitalisés. Il est contre-indiqué chez les patients qui présentent des antécédents d'allergie aux protéines du lait.
- Conditionné dans des emballages contenant 5 disques *Rotadisk* (chaque *Rotadisk* contient 4 coques de 5 mg du médicament actif dans un excipient à bas de lactose) et un dispositif d'inhalation *Diskhaler*. Le zanamivir ne doit pas être utilisé dans un nébuliseur.
- La coadministration avec des produits laitiers, des boissons enrichies de calcium ou des produits contenant des cations polyvalents comme le calcium, l'aluminium, le fer, le magnésium, le sélénium ou le zinc, doit être évitée.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 5 jours par les capsules d'oseltamivir ou le zanamivir à la posologie adulte en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, décembre 2018).
- La version générique de la suspension n'est pas commercialisée au Canada.
- Non homologué au Canada chez les enfants de < 1 an.
- Au Canada, enfants ≥ 7 ans : 2 inhalations 1 f.p.j. x 10 jours.

personnes en bonne santé ayant été exposées à la grippe ou si > 48 heures se sont écoulées depuis l'exposition³.

EFFICACITÉ – Traitement – Les inhibiteurs de la neuraminidase dans le traitement de la grippe non compliquée raccourcissent d'environ un jour la durée des symptômes chez les adultes^{7,8}. Une méta-analyse d'études randomisées menée auprès d'enfants grippés a montré qu'un traitement par l'oseltamivir instauré dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes raccourcissait

généralement la maladie d'environ 18 heures (de 30 heures après exclusion de l'analyse des études qui avaient inscrit des enfants asthmatiques seulement) et diminuait le risque d'otite moyenne⁹. Même si la plupart des études contrôlées portant sur ces médicaments n'avaient pas la puissance nécessaire pour évaluer leur efficacité en prévention des complications graves, les experts interprètent généralement les résultats combinés des études contrôlées, des études observationnelles et des méta-analyses comme montrant

qu'un traitement précoce par un antiviral chez les patients grippés à risque élevé réduirait le risque de complications¹⁰⁻¹².

Dans les études cliniques chez des patients ambulatoires âgés de ≥ 12 ans par ailleurs en bonne santé atteints de grippe non compliquée, le baloxavir administré dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes a raccourci d'environ un jour la durée des symptômes de grippe comparativement à un placebo; le délai avant la disparition des symptômes a été à peu près le même sous le baloxavir et l'oseltamivir¹³. Des résultats comparables ont été rapportés dans une étude menée auprès de patients présentant un risque élevé de complications de la grippe¹⁴.

Prophylaxie – L'efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase est généralement de 70 à 90 % lorsqu'ils sont utilisés en prophylaxie contre les souches sensibles des virus de la grippe saisonnière de types A et B³.

MOMENT DE L'ADMINISTRATION – Traitement – Les inhibiteurs de la neuraminidase sont le plus efficaces lorsqu'ils sont instaurés dans les 48 heures suivant le début de la maladie, mais les résultats de quelques études observationnelles menées auprès de patients hospitalisés et gravement malades laissent croire qu'un traitement entrepris jusqu'à 4-5 jours après la survenue des premiers symptômes réduirait le risque de complications telles que pneumonie, insuffisance respiratoire et décès¹⁵⁻¹⁷. Le baloxavir doit aussi être administré dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes; il n'existe pas de données relatives à l'efficacité du baloxavir instauré > 48 heures après le début de la maladie. Dans les études cliniques, le délai avant le soulagement des symptômes était raccourci chez les patients ayant commencé à prendre le baloxavir dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes comparativement aux patients qui avaient commencé le traitement plus tard¹³.

Prophylaxie – Lorsqu'elle est indiquée, la prophylaxie par l'oseltamivir ou le zanamivir doit être instaurée dans les 48 heures suivant l'exposition au virus de la grippe et poursuivie pendant 7 jours après la dernière exposition connue. Des prophylaxies plus longues sont souvent recommandées lors d'éclotions en milieu institutionnel ou communautaire (voir le Tableau 1.)

GROSSESSE – Les femmes enceintes présentent un risque accru de complications graves de la grippe, y compris de décès. L'oseltamivir et le zanamivir semblent être sûrs durant la grossesse^{18,19}. Un **traitement** prompt, de préférence par l'oseltamivir, est recommandé chez les femmes enceintes ou ≤ 2 semaines après l'accouchement atteintes de grippe confirmée ou soupçonnée²⁰⁻²².

La **prophylaxie** antivirale peut être envisagée chez les femmes enceintes qui ont eu un contact rapproché avec une personne susceptible d'avoir été infectée par le virus de la grippe. Le zanamivir serait préférable en raison de son absorption générale limitée, mais l'oseltamivir est une alternative raisonnable, en particulier pour les femmes dont le risque de problèmes respiratoires est accru.

ALLAITEMENT – L'oseltamivir, qui est peu excrété dans le lait maternel, est préférable chez les femmes qui allaitent.

RÉSISTANCE – Presque toutes (> 99 %) les souches circulantes du virus de la grippe récemment testées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) se sont montrées sensibles aux inhibiteurs de la neuraminidase²³. Une sensibilité réduite de quelques souches du virus de la grippe (en particulier du type A[H1N1]) à l'**oseltamivir** ou au **péramivir** peut faire surface sporadiquement, pendant ou après le traitement, en particulier chez les patients immunodéprimés qui excrètent le virus de manière prolongée^{24,25}. Les isolats résistants sont généralement sensibles au **zanamivir**, mais une sensibilité réduite au zanamivir a aussi été rapportée^{26,27}.

Le **baloxavir** est actif contre les souches du virus de la grippe résistantes aux inhibiteurs de la neuraminidase, y compris les virus de types A(H1N1), A(H5N1), A(H3N2) et B. Des substitutions d'acides aminés associées à une sensibilité réduite au baloxavir se sont produites après le traitement par une dose unique (chez 9,7 % des patients dans une étude)¹³. L'oseltamivir serait actif contre les souches du virus de la grippe dont la sensibilité au baloxavir est réduite.

EFFETS INDÉSIRABLES – Nausées, vomissements et céphalées sont les effets indésirables les plus fréquents liés à l'**oseltamivir**; la prise du médicament avec de la nourriture peut réduire les effets indésirables gastro-intestinaux. Des cas de diarrhée, de nausées, de sinusite, de fièvre et d'arthralgie ont été rapportés sous le **zanamivir**. L'inhalation du zanamivir peut causer un bronchospasme; le médicament ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de maladie respiratoire sous-jacente. Diarrhées et neutropénie se sont produites sous le **péramivir**.

Des effets neuropsychiatriques, y compris l'automutilation et le délire ont été rapportés chez les patients sous inhibiteurs de la neuraminidase, mais une relation de cause à effet n'a pas été établie, et les troubles neuropsychiatriques sont des complications connues de la grippe²⁸.

Le **baloxavir** a été bien toléré dans les études cliniques. Il semble causer moins de nausées et de vomissements que l'oseltamivir².

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Les inhibiteurs de la neuraminidase ou le baloxavir administrés dans les 48 heures avant ou < 2 semaines après l'administration du vaccin antigrippal vivant atténué par voie intranasale (*FluMist Quadrivalent*) peut inhiber la réplication des virus du vaccin et ainsi réduire l'efficacité du vaccin.

L'administration concomitante d'antiacides, de laxatifs, de multivitamines ou d'autres produits contenant des cations polyvalents comme le calcium, l'aluminium, le fer, le magnésium, le sélénium ou le zinc réduit les concentrations sériques du baloxavir et doit donc être évitée. ■

Contenu additionnel à consulter en ligne

Tableau développé : Antiviraux contre la grippe saisonnière (en anglais)

<http://medicalletter.org/TML-article-1563e>

1. Péravir (Rapivab) : un inhibiteur de la neuraminidase i.v. pour traiter la grippe. Lettre Médicale 2015; 38:125.
2. Baloxavir marboxil (Xofluza) dans le traitement de la grippe. Lettre Médicale 2018; 42:145.
3. CDC. Influenza antiviral medications: summary for clinicians. Accessible à : www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm. Consulté le 20 décembre 2018.
4. AE Fiore et coll. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2011; 60:1.
5. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2018-2019. Pediatrics 2018; 142:e20182367.
6. CDC. Information for clinicians on influenza virus testing. Accessible à : www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/index.htm. Consulté le 20 décembre 2018.
7. J Dobson et coll. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2015; 385:1729.
8. IDSA. Infectious Disease Society of America (IDSA) statement on neuraminidase inhibitors. Accessible à : www.idsociety.org/public-health/influenza/influenza-main-page/idsa-statement-on-neuraminidase-inhibitors/. Consulté le 20 décembre 2018.
9. RE Malosh et coll. Efficacy and safety of oseltamivir in children: systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Infect Dis 2018; 66:1492.
10. En bref – Inquiétudes à propos de l'oseltamivir (Tamiflu). Lettre Médicale 2015; 38:122.
11. MK Doll et coll. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors for influenza treatment, prophylaxis, and outbreak control: a systematic review of systematic reviews and/or meta-analyses. J Antimicrob Chemother 2017; 72:2990.
12. J Katzen et coll. Early oseltamivir after hospital admission is associated with shortened hospitalization: a five-year analysis of oseltamivir timing and clinical outcomes. Clin Infect Dis 2018 October 9 (epub).
13. FG Hayden et coll. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. N Engl J Med 2018; 379:913.
14. MG Ison et coll. Phase 3 trial of baloxavir marboxil in high risk influenza patients (CAPSTONE-2 Study). Presented at ID Week, San Francisco, CA, Oct 3-7, 2018. Abstract LB16. Accessible à : <https://academic.oup.com/ofid/advance-article/doi/10.1093/ofid/ofy229/5106901>. Consulté le 20 décembre 2018.
15. JK Louie et coll. Neuraminidase inhibitors for critically ill children with influenza. Pediatrics 2013; 132:e1539.
16. SG Muthuri et coll. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. Lancet Respir Med 2014; 2:395.
17. JK Louie et coll. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. Clin Infect Dis 2012; 55:1198.
18. S Graner et coll. Neuraminidase inhibitors during pregnancy and risk of adverse neonatal outcomes and congenital malformations: population based European register study. BMJ 2017; 356:j629.
19. V Ehrenstein et coll. Oseltamivir in pregnancy and birth outcomes. BMC Infect Dis 2018; 18:519.
20. ACOG Committee Opinion No. 753: assessment and treatment of pregnant women with suspected or confirmed influenza. Obstet Gynecol 2018; 132:e169.
21. IK Obobo et coll. Benefit of early initiation of influenza antiviral treatment to pregnant women hospitalized with laboratory-confirmed influenza. J Infect Dis 2016; 214:507.
22. CDC. Recommendations for obstetric health care providers related to use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza. Accessible à : www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/avrec_ob.htm. Consulté le 20 décembre 2018.
23. A Lackenby et coll. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors and status of novel antivirals, 2016-2017. Antiviral Res 2018; 157:38.
24. AC Hurt et coll. Characteristics of a widespread community cluster of H275Y oseltamivir-resistant A(H1N1)pdm09 influenza in Australia. J Infect Dis 2012; 206:148.
25. C Renaud et coll. H275Y mutant pandemic (H1N1) 2009 virus in immunocompromised patients. Emerg Infect Dis 2011; 17:653.
26. E Takashita et coll. Influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting enhanced cross-resistance to oseltamivir and peramivir due to a dual H275Y/G147R substitution, Japan, March 2016. Euro Surveill 2016; 21:pii=30258.
27. R Trebbien et coll. Development of oseltamivir and zanamivir resistance in influenza A(H1N1)pdm09 virus, Denmark, 2014. Euro Surveill 2017; 22:pii=30445.
28. S Toovey et coll. Post-marketing assessment of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir: an updated review. Adv Ther 2012; 29:826.
29. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/grippe-influenza/professionnels-sante.html>.

▶ Tildrakizumab (*Ilumya*) – Un autre antagoniste de l'IL-23 dans le traitement du psoriasis

Le tildrakizumab-asmn (*Ilumya* – Sun; non homologué au Canada), un antagoniste de l'interleukine (IL)-23, a reçu l'homologation de la FDA dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes qui sont candidats à un traitement à action générale ou à la photothérapie. Le tildrakizumab est le deuxième antagoniste sélectif de l'IL-23 à recevoir l'homologation dans cette indication; le premier était le guselkumab (*Tremfya*)¹.

TRAITEMENT STANDARD – Les corticostéroïdes topiques sont généralement recommandés en traitement initial du psoriasis en plaques léger à modéré. Le rétinoïde topique tazarotène (*Tazorac* et autres; *Tazorac* seulement au Canada) et les analogues de la vitamine D en application topique comme le calcipotriène (*Dovonex* et autres) peuvent aussi être utilisés seuls ou en association avec les corticostéroïdes topiques. Chez les patients dont l'atteinte est modérée ou sévère, les options thérapeutiques à action générale sont les agents biologiques, l'inhibiteur de la phosphodiesterase de type 4 par voie orale aprémilast (*Otezla*), le méthotrexate, la cyclosporine et le rétinoïde acitrétine (*Soriatane* et génériques). La photothérapie par rayons UVB ou la photochimiothérapie par rayons UVA sont une possibilité dans les cas réfractaires ou étendus^{2,3}. Les agents biologiques (voir le Tableau 2) sont les traitements les plus efficaces du psoriasis⁴, mais ils sont coûteux, doivent être injectés, et peuvent perdre de leur efficacité dans le temps; ils peuvent augmenter aussi le risque d'infection. Les inhibiteurs du TNF sont (rarement) associés à des cancers⁵⁻⁷.

MODE D'ACTION – L'IL-23 est une cytokine qui intervient dans les réponses inflammatoires et immunitaires normales. Les sous-unités p19 et p40 de l'IL-23 sont surexprimées dans

les lésions psoriasiques⁸. Le tildrakizumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 qui se lie sélectivement à la sous-unité p19 de l'IL-23, ce qui l'empêche de se fixer au récepteur de l'IL-23 et prévient la libération en aval des cytokines proinflammatoires (comme l'IL-17A) et des chimiokines.

ESSAIS CLINIQUES – Deux études à répartition aléatoire et à double insu ont comparé le tildrakizumab à 100 et 200 mg à un placebo (reSURFACE-1) ou à un placebo et à l'éta nercept à 50 mg (reSURFACE-2) auprès de 1862 patients au total atteints de psoriasis en plaques chronique modéré à sévère⁹. Dans les deux études, significativement plus de patients des groupes tildrakizumab que du groupe placebo ont atteint le critère d'évaluation primaire, soit amélioration de ≥ 75 % de l'indice PASI 75 (*Psoriasis Area and Severity Index*) et du score à l'échelle PGA (*Physician's Global Assessment*) noté comme « absence de lésions » ou « lésions minimes » à la semaine 12. Comparativement à l'éta nercept, significativement plus de patients ont obtenu un score PASI 75 avec l'une ou l'autre des doses de tildrakizumab. Les résultats sont résumés au Tableau 1.

Parmi les répondeurs PASI 75 qui ont continué de recevoir le médicament pendant jusqu'à 2 ans dans le cadre des études de prolongation, la plupart ont maintenu la réponse PASI 75^{10,11}.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans les études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés à l'emploi du tildrakizumab étaient infection des voies respiratoires supérieures, réaction au point d'injection et diarrhée. Des réactions d'hypersensibilité (œdème de Quincke et urticaire) se sont produites rarement. Des anticorps neutralisants sont apparus chez 2,5 % des patients traités par le tildrakizumab pendant jusqu'à 64 semaines. Contrairement au guselkumab, le tildrakizumab n'a pas été associé à ce jour à une hausse de l'incidence de teigne, de candidose ou d'infection par le virus herpès simplex. Le taux de cancers chez les patients traités avec le tildrakizumab pendant jusqu'à 64 semaines n'était pas supérieur à celui auquel on s'attendait dans la population générale américaine.

Tableau 1. Résultats des études cliniques sur le tildrakizumab à la semaine 12

Étude	PASI 75 ¹	PASI 100 ²	PGA 0 ou 1 ³
reSURFACE 1⁴ (N = 771)			
Tildrakizumab à 100 mg ⁵	64 %	14 %	58 %
Tildrakizumab à 200 mg ⁵	62 %	14 %	59 %
Placebo	6 %	1 %	7 %
reSURFACE 2⁴ (N = 1090)			
Tildrakizumab à 100 mg ⁵	61 %	12 %	55 % ⁶
Tildrakizumab à 200 mg ⁵	66 %	12 %	59 %
Éta nercept à 50 mg ⁷	48 %	5 %	48 %
Placebo	6 %	0 %	4 %

PASI : *Psoriasis Area and Severity Index*; PGA : *Physician's Global Assessment*.

- Un coparamètre d'évaluation principal. Proportion de patients ayant obtenu une amélioration ≥ 75 % du score PASI.
- Un paramètre d'évaluation secondaire. Réduction de 100 % du score PASI.
- Un coparamètre d'évaluation principal. Proportion de patients ayant obtenu un score PGA de 0 (absence de lésions) ou 1 (lésions minimes), avec réduction ≥ 2 par rapport au score initial.
- K Reich et coll. Lancet 2017;390:276.
- Injecté en s.c. aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines.
- Différence non statistiquement significative comparativement à l'éta nercept.
- La dose d'éta nercept était de 50 mg s.c. deux fois par semaine, puis une fois par semaine à compter de la semaine 16. Les sujets américains répartis aléatoirement à l'éta nercept ont reçu *Enbrel*. Les sujets répartis aléatoirement dans tous les autres pays ont reçu l'éta nercept homologué dans l'Union européenne.

Tableau 2. Quelques agents biologiques pour traiter le psoriasis

Médicament	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ¹¹
Inhibiteurs du TNF			
Adalimumab ² – <i>Humira</i> (Abbvie; Abbott aux É.-U.)	80 mg SC x 1, puis 40 mg q2 sem. ³	29 232,20 \$	9 747,80 \$
Certolizumab pégol – <i>Cimzia</i> (UCB; USB aux É.-U.)	400 mg SC q2 sem. ⁴	48 531,80	16 825,40
Éta nercept ² – <i>Enbrel</i> (Amgen/Pfizer)	50 mg SC 2 f.p.s. x 12 sem., puis 1 f.p.s.	29 232,20	10 279,60
<i>Brenzys</i> (Merck)		N.D.	6 456,60
<i>Erelzi</i> (Sandoz)		N.D.	6 456,60
Infliximab – <i>Remicade</i> (Janssen)	5 mg/kg IV aux sem. 0, 2 et 6, puis q8 sem.	14 013,80	12 502,60
Infliximab-abda – <i>Renflexis</i> ⁵ (Merck)		9 040,70	6 300,00 ¹²
Infliximab-dyyb – <i>Inflextra</i> ⁵ (Pfizer)		11 355,40	6 646,60
Antagonistes de l'IL-17A⁶			
Brodalumab ⁷ – <i>Siliq</i> (Valeant; Bausch Health aux É.-U.)	210 mg SC aux sem. 0, 1 et 2, puis q2 sem.	21 000,00	7 740,00 ¹³
Ixékizumab – <i>Taltz</i> (Lilly)	160 mg SC à la sem. 0, puis 80 mg aux sem. 2, 4, 6, 8, 10 et 12, puis 80 mg q4 sem.	30 969,60	9 984,10
Sécukinumab – <i>Cosentyx</i> (Novartis)	300 mg ⁸ SC aux sem. 0, 1, 2, 3 et 4 puis q4 sem.	28 274,30	10 412,90
Antagoniste de l'IL-12 et 23			
Ustékinumab – <i>Stelara</i> (Janssen)	45 mg ⁹ SC aux sem. 0 et 4, puis q12 sem.	20 584,30	9 691,50
Antagonistes de l'IL-23			
Guselkumab – <i>Tremfya</i> (Janssen)	100 mg SC aux sem. 0 et 4, puis q8 sem.	30 475,60	9 684,10
Tildrakizumab – <i>Ilumya</i> (Sun)	100 mg SC aux sem. 0 et 4, puis q12 sem. ¹⁰	26 512,00	N.H.C.

N.D. : non commercialisé aux É.-U.; N.H.C. : non homologué au Canada; f.p.s. : fois par semaine

- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 24 semaines à la dose d'entretien habituelle la plus faible (le coût de l'infliximab et des biosimilaires représente quatre fioles de 100 mg, ce qui est suffisant pour traiter un patient de 80 kg). Exclut le coût du traitement d'induction; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 décembre 2018. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2018. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Des biosimilaires ont été homologués par la FDA, mais ne sont pas encore commercialisés.
- À compter d'une semaine après la dose initiale.
- Chez certains patients de ≤ 90 kg, une dose de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4, puis de 200 mg toutes les deux semaines peut être envisagée.
- Biosimilaire de l'infliximab.
- Le brodalumab cible le récepteur de l'IL-17A alors que l'ixékizumab et le sécukinumab ciblent l'IL-17A.
- Le brodalumab n'est disponible que par l'entremise du programme REMS de distribution contrôlée parce que des idées et des comportements suicidaires, y compris des suicides, ont été observés chez les patients sous ce médicament.
- Une dose de 150 mg pourrait suffire chez certains patients.
- La dose chez les patients de > 100 kg est de 90 mg.
- La monographie indique que le tildrakizumab doit être administré par un professionnel de la santé.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 24 semaines à la dose d'entretien habituelle la plus faible (le coût de l'infliximab et des biosimilaires représente quatre fioles de 100 mg, ce qui est suffisant pour traiter un patient de 80 kg) en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, décembre 2018). Exclut le coût du traitement d'induction.
- Prix obtenu auprès du Programme commun d'évaluation des médicaments (www.cadth.ca/fr/infliximab-16). Consulté le 27 décembre 2018.
- Prix obtenu auprès du Programme commun d'évaluation des médicaments (www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0547_Siliq_PE_Report.pdf). Consulté le 27 décembre 2018.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Il faut éviter les vaccins vivants chez les patients sous le tildrakizumab.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Les anticorps humains IgG traversent la barrière placentaire (en particulier pendant le troisième trimestre) et se retrouvent dans le lait maternel. Aucune étude adéquate n'a porté sur le tildrakizumab chez les femmes enceintes. Aucun effet embryofœtal n'a été observé lorsque le tildrakizumab a été administré à des guenons portantes à des doses 159 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'homme. Une légère hausse des décès néonataux a été observée lorsque l'administration s'est poursuivie pendant la mise bas à des doses 59 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'homme. Aucune donnée ne porte sur la présence du tildrakizumab dans le lait maternel, ni sur ses effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – *Ilumya* est conditionné en seringues préremplies à dose unique contenant 100 mg de tildrakizumab dans 1 mL de solution. La dose recommandée est de 100 mg s.c. aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines. Le médicament doit être injecté en s.c. dans l'abdomen, la cuisse ou le bras, dans une zone où la peau est saine. *Ilumya* doit être conservé au réfrigérateur; il doit reposer à température ambiante pendant 30 minutes avant l'injection. Avant d'instaurer un traitement par le tildrakizumab, les patients doivent recevoir toutes les immunisations appropriées à leur âge et il est impératif d'exclure une éventuelle tuberculose.

CONCLUSION – L'antagoniste de l'interleukine (IL)-23 tildrakizumab (*Ilumya*; non homologué au Canada) semble être efficace et sûr pour traiter le psoriasis en plaques modéré à sévère, et il serait même plus efficace que l'inhibiteur du TNF étanercept (*Enbrel*). Son innocuité à long terme est inconnue et il reste à déterminer comment il se compare au guselkumab (*Tremfya*), l'autre antagoniste de l'IL-23 homologué par Santé Canada et la FDA et à d'autres agents biologiques récemment homologués. Comme les autres agents biologiques homologués dans cette indication, le tildrakizumab est très coûteux. ■

1. Guselkumab (Tremfya) contre le psoriasis. Lettre Médicale 2017; 41:131.
2. J Bilal et coll. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. J Dermatolog Treat 2018; 29:569.
3. Médicaments pour traiter le psoriasis. Lettre Médicale 2015; 39:39.
4. E Sbidian et coll. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2017; 12:CD011535.
5. D Fiorentino et coll. Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. J Am Acad Dermatol 2017; 77:845.
6. RE Kalb et coll. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR). JAMA Dermatol 2015; 151:961.

7. HJ Kimet et MG Lebwohl. Biologics and psoriasis: the beat goes on. Dermatol Clin 2019; 37:29.
8. C Bangert et T Kopp. Tildrakizumab for the treatment of psoriasis. Immunotherapy 2018; 10:1105.
9. K Reich et coll. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. Lancet 2017; 390:276.
10. B Elewski et coll. Sustained and improved efficacy of tildrakizumab from week 28 to week 52 in treating moderate-to-severe plaque psoriasis. SKIN The Journal of Cutaneous Medicine 2018; Abstract 112: Poster 47. Accessible à : <https://jofskin.org/index.php/skin/article/view/305/0>. Consulté le 20 décembre 2018.
11. K Papp et coll. Clinical efficacy of tildrakizumab in patients with chronic plaque psoriasis over 2 years of treatment: results from long-term extensions to 2 phase 3 clinical studies. Poster. Presented at the 13th Winter Dermatology Conference, January 12-17, 2018. Maui, HI.

► Dupilumab (Dupixent) contre l'asthme

La FDA a homologué l'anticorps monoclonal en injections sous-cutanées dupilumab (*Dupixent* – Sanofi/Regeneron; commercialisé au Canada, mais non homologué dans le traitement de l'asthme) en traitement d'entretien adjuvant chez les patients de ≥ 12 ans atteints d'asthme modéré à grave avec phénotype éosinophilique ou d'asthme corticodépendant. Le dupilumab est déjà homologué dans le traitement des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère mal maîtrisée par les traitements topiques¹.

MODE D'ACTION – Le dupilumab, un anticorps monoclonal IgG4 entièrement humain, se lie à la sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine (IL)-4, commune aux récepteurs de l'IL-4 et de l'IL-13, ce qui inhibe la voie de signalisation de ces cytokines qui seraient le moteur de l'inflammation dans les cas de dermatite atopique, d'asthme et peut-être d'autres atteintes allergiques².

ANTICORPS MONOCLONAUX DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME – Les patients asthmatiques qui ne répondent pas à de fortes doses de corticostéroïde par inhalation (CSI) associé à un autre antiasthmatique de fond bénéficieraient d'une approche thérapeutique ciblant le phénotype. Trois anticorps monoclonaux ciblant l'IL-5, soit le benralizumab (*Fasenra*)³, le mepolizumab (*Nucala*)⁴ et le reslizumab (*Cinqair*)⁵, ont reçu l'homologation de Santé Canada et de la FDA en traitement d'entretien adjuvant de l'asthme éosinophilique grave. L'omalizumab (*Xolair*), un anticorps monoclonal anti-IgE par voie sous-cutanée, est homologué chez les patients de ≥ 6 ans atteints d'asthme allergique persistant modéré à grave mal maîtrisé par un CSI⁶.

ESSAIS CLINIQUES – Pour homologuer le dupilumab dans cette nouvelle indication, la FDA s'est appuyée sur les résultats de 3 études à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo menées auprès de quelque 2800 patients de ≥ 12 ans atteints d'asthme persistant non maîtrisé.

Tableau 1. Quelques médicaments pour traiter l'asthme éosinophilique

	Benralizumab (<i>Fasenra</i>)	Mépilizumab (<i>Nucala</i>) ¹	Reslizumab (<i>Cinqair</i>)	Dupilumab (<i>Dupixent</i>) ^{2,8}
Mode d'action	antagoniste du récepteur de l'IL-5	antagoniste de l'IL-5	antagoniste de l'IL-5	antagoniste de la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-4 (inhibe la voie de signalisation de l'IL-4 et de l'IL-3)
Présentation	sol. de 30 mg/mL dans des seringues préremplies à dose unique	poudre lyophilisée de 100 mg dans des fioles à dose unique	sol. de 100 mg/mL dans des fioles à usage unique	sol. de 200 mg/1,14 mL ¹² , 300 mg/2 mL dans des seringues préremplies à dose unique
Posologie	30 mg SC q4 sem. x 3, puis q8 sem.	100 mg SC q4 sem.	3 mg/kg IV q4 sem.	400 mg SC ³ puis 200 mg q2 sem. ou 600 mg SC ³ puis 300 mg q2 sem. ⁴
Âge homologué par la FDA	≥ 12 ans ⁹	≥ 12 ans ⁹	≥ 18 ans	≥ 12 ans
Coût par dose aux É.-U. ⁵	4752 \$	2869 \$	2688 \$ ⁶	14 66 \$ ⁷
Coût par dose au Canada ¹⁰	4090 \$	2045 \$	1920 \$ ^{6,11}	1154 \$ ¹³

1. Le mépilizumab est aussi homologué par la FDA dans le traitement de la granulomatose à éosinophiles avec polyangéite chez les adultes.
2. Le dupilumab est aussi homologué par la FDA dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez les adultes.
3. La dose de charge s'administre en 2 injections à deux endroits différents.
4. La dose chez les patients atteints d'asthme corticodépendant ou de dermatite atopique modérée à sévère en comorbidité est de 600 mg s.c., puis de 300 mg toutes les deux semaines.
5. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour une dose unique ou pour une seule dose d'entretien de dupilumab; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 décembre 2018. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2018. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
6. Prix pour un patient de 70 kg (3 fioles).
7. Les seringues de 200 et de 300 mg sont vendues au même prix.
8. Non homologué dans le traitement de l'asthme au Canada.
9. ≥ 18 ans au Canada.
10. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour une dose unique en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, décembre 2018).
11. Prix obtenu auprès du Programme commun d'évaluation des médicaments (www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0495_Cinqair_PE_Report.pdf). Consulté le 27 décembre 2018.
12. Les seringues de 200 mg ne sont pas commercialisées au Canada.
13. Prix d'une seringue de 300 mg, obtenu auprès du Programme commun d'évaluation des médicaments (www.cadth.ca/fr/dupilumab). Consulté le 27 décembre 2018.

Les études 1 et 2 avaient inscrit des patients qui prenaient des doses moyennes à fortes de CSI en plus d'un ou de deux autres antiasthmatiques de fond. L'ajout du dupilumab était lié à une augmentation statistiquement significative du VEMS et à une diminution du nombre d'exacerbations graves de l'asthme comparativement au placebo. Le dupilumab s'est montré efficace indépendamment de la numération d'éosinophiles à l'inclusion, mais les patients dont la numération était élevée au départ se sont davantage améliorés^{7,8}. Les résultats des études sont résumés au Tableau 2.

Dans l'étude 3, 210 patients atteints d'asthme grave traité par des doses orales quotidiennes de corticostéroïde, de fortes doses de CSI et d'un ou deux autres antiasthmatiques de fond ont été répartis aléatoirement au dupilumab à 300 mg en appoint (après une dose de charge de 600 mg) ou au placebo toutes les deux semaines pendant 24 semaines. Les doses du corticostéroïde oral étaient réduites toutes les quatre semaines entre la semaine 4 et la semaine 20 tant et aussi longtemps que l'asthme était maîtrisé. La réduction moyenne en pourcentage de la dose de corticostéroïde oral entre le départ et la semaine 24 (paramètre d'évaluation principal) était de 70,1 % sous le dupilumab contre 41,9 % sous le placebo, une différence statistiquement significative. À la semaine 24, 48 % des patients du groupe sous traitement actif ont pu arrêter complètement le corticostéroïde oral, comparativement à 25 % des patients du groupe placebo; également une différence statistiquement significative. Le dupilumab a aussi diminué le nombre d'exacerbations graves de l'asthme et a amélioré la fonction respiratoire

comparativement au placebo. Les bienfaits étaient plus importants chez les patients avec forte éosinophilie à l'inclusion⁹.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans les études cliniques sur l'asthme, l'effet indésirable le plus fréquent à toutes les doses de dupilumab était les réactions au point d'injection (14-18 %). L'éosinophilie transitoire peut survenir pendant le traitement; une numération d'éosinophiles ≥ 3000 cellules/μL a été rapportée chez 2 % des patients sous le dupilumab dans les études 1 et 2, et chez 13 % des patients sous le médicament dans l'étude 3 (l'incidence supérieure dans l'étude 3 serait liée à la réduction de la dose de corticostéroïde oral). La pneumonie à éosinophiles et la vasculite compatible avec une granulomatose à éosinophiles avec polyangéite ont été rapportées chez les adultes sous le dupilumab; une relation de cause à effet n'a pas été établie. La conjonctivite a été observée chez certains patients atteints de dermatite atopique traitée par le dupilumab. Un cas d'anaphylaxie s'est produit chez un patient asthmatique sous le dupilumab.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Il faut éviter les vaccins vivants chez les patients sous le dupilumab.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Les données tirées de rapports de cas relatifs à l'emploi du dupilumab chez les femmes enceintes n'ont pas fait ressortir un risque associé au médicament de malformations congénitales majeures ni d'effets indésirables chez le fœtus ou la mère. Aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé chez les

Tableau 2. Résultats des études cliniques sur le dupilumab

	Ensemble de la population*		Éosinophilie ≥ 300 cellules/ μ L	
	Taux annuel d'exacerbations de l'asthme (n) ^{1,2}	Variation du VEMS (L) entre le départ et la semaine 12 ^{1,3}	Taux annuel d'exacerbations de l'asthme (n) ^{1,2}	Variation du VEMS (L) entre le départ et la semaine 12 ^{1,3}
Étude 1 (≥ 18 ans, 24 semaines)⁴				
Dupilumab à 200 mg q2 sem. ⁵	0,27 (150)	0,31	0,30 (65)	0,43
Dupilumab à 300 mg q2 sem. ⁵	0,27 (157)	0,28	0,20 (64)	0,39
Placebo	0,90 (158)	0,12	1,04 (68)	0,18
Étude 2 (≥ 12 ans, 52 semaines)⁶				
Dupilumab à 200 mg q2 sem. ⁵	0,46 (631)	0,32	0,37 (264)	0,43
Placebo	0,87 (317)	0,18	1,08 (148)	0,21
Dupilumab à 300 mg q2 sem. ⁵	0,52 (633)	0,34	0,40 (277)	0,47
Placebo	0,97 (321)	0,21	1,24 (142)	0,22

* Sans limite inférieure de la numération d'éosinophiles sanguins à l'inclusion; VEMS : volume expiratoire maximal seconde

1. $p < 0,05$ pour toutes les comparaisons c. placebo.

2. Taux annualisé d'exacerbations graves pendant les 24 semaines (étude 1) ou les 52 semaines (étude 2) de traitement (dans l'étude 1, paramètre d'évaluation principal chez les patients dont l'éosinophilie était > 300 cellules/ μ L et paramètre d'évaluation secondaire dans l'ensemble de la population; dans l'étude 2, paramètre d'évaluation principal dans l'ensemble de la population et paramètre d'évaluation secondaire chez les patients dont l'éosinophilie était > 300 cellules/ μ L). L'exacerbation grave de l'asthme était définie comme une détérioration de l'asthme nécessitant une corticothérapie à action générale pendant > 3 jours ou une hospitalisation ou une consultation dans un service d'urgence entraînant une corticothérapie à action générale.

3. Variation moyenne du VEMS avant bronchodilatateur par rapport à l'inclusion (dans l'étude 1, paramètre d'évaluation principal chez les patients dont l'éosinophilie était > 300 cellules/ μ L et paramètre d'évaluation secondaire dans l'ensemble de la population; dans l'étude 2, paramètre d'évaluation principal dans l'ensemble de la population et paramètre d'évaluation secondaire chez les patients dont l'éosinophilie était > 300 cellules/ μ L).

4. S Wenzel et coll. Lancet 2016;388:31.

5. Après une dose de charge de 400 mg (chez les patients sous une dose d'entretien de 200 mg toutes les 2 semaines) ou de 600 mg (chez les patients sous une dose d'entretien de 300 mg toutes les 2 semaines).

6. M Castro et coll. N Engl J Med 2018;378:2486

petits de guenons ayant reçu, pendant la gestation, jusqu'à 10 fois la dose maximale recommandée chez l'homme d'un autre anticorps dirigé contre la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-4.

On ignore si le dupilumab est présent dans le lait maternel, mais les IgG humaines sont sécrétées dans le lait maternel. Il n'existe pas de données relatives aux effets du dupilumab sur le nourrisson allaité ou la production de lait.

ADMINISTRATION – Le dupilumab s'administre en injections sous-cutanées dans la cuisse, l'abdomen ou le bras. Les patients ou les soignants doivent recevoir une formation pour injecter le médicament à domicile.

CONCLUSION – Le traitement d'entretien adjuvant par le dupilumab (*Dupixent*; commercialisé au Canada, mais non homologué dans le traitement de l'asthme) améliore la fonction respiratoire et diminue les exacerbations graves ainsi que l'emploi de corticostéroïdes oraux chez les patients de ≥ 12 ans atteints d'asthme modéré à grave, surtout l'asthme avec phénotype éosinophilique. Reste à comparer le dupilumab aux autres anticorps monoclonaux homologués dans le traitement de l'asthme à éosinophiles; par ailleurs, son innocuité à long terme est inconnue. ■

- Reslizumab (Cinqair) contre l'asthme éosinophilique grave. Lettre Médicale 2016; 40:43.
- Antiasthmatiques. Lettre Médicale 2017; 41:91.
- S Wenzel et coll. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet 2016; 388:31.
- M Castro et coll. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. N Engl J Med 2018; 378:2486.
- KF Rabe et coll. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. N Engl J Med 2018; 378:2475.

Contenu additionnel à consulter en ligne

Symfi, Symfi Lo et Cimduo contre le VIH
<http://medicalletter.org/TML-article-1563d>

Index de fin d'année 2018

Pour obtenir une copie électronique de l'index 2018 (en anglais), rendez-vous à l'adresse : www.medicalletter.org/downloads/tmlcanindex2018.pdf. Pour obtenir un exemplaire papier de l'index, veuillez nous faire parvenir votre demande par courriel à : custserv@medicalletter.org.

- Dupilumab pour traiter la dermatite atopique modérée à sévère. Lettre Médicale 2017; 41:16.
- S Wenzel et coll. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. N Engl J Med 2013; 368:2455.
- Benralizumab (Fasenra) dans le traitement de l'asthme éosinophilique grave. Lettre Médicale 2018; 41:195.
- Mépolizumab (Nucala) pour traiter l'asthme à éosinophiles sévère. Lettre Médicale 2016; 39:143.

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 42, N° 21 (ML 1563)

11 février 2019

► **Symfi, Symfi Lo et Cimdud contre le VIH**

La FDA a homologué trois nouvelles associations antirétrovirales à doses fixes et à administration unique quotidienne pour le traitement de l'infection à VIH-1. *Symfi* et *Symfi Lo* (Mylan; l'un et l'autre non homologués au Canada) contiennent l'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) éfavirenz et les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil (FTD) et sont homologués à titre de schémas antirétroviraux complets. *Symfi Lo* contient une dose plus faible d'éfavirenz que *Symfi* et *Atripla*, une association à doses fixes d'éfavirenz, de FTD et de l'INTI emtricitabine homologuée en 2006¹. *Cimdud* (Mylan; non homologué au Canada), qui contient la lamivudine et le FTD, a reçu l'homologation en association avec d'autres antirétroviraux. Les trois produits sont commercialisés comme options moins coûteuses par rapport aux autres associations antirétrovirales à doses fixes (voir le Tableau 1).

TRAITEMENT STANDARD — Le traitement antirétroviral initial de l'infection à VIH-1 contient le plus souvent deux INTI et un inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase (ITBI), un inhibiteur de la protéase (IP) pharmacocinétiquement potentialisé ou un INNTI. Les lignes directrices américaines actuelles recommandent un schéma à base d'ITBI (avec les ITBI bictégravir, dolutégravir ou raltégravir) pour le traitement initial de la plupart des patients; ces schémas sont très efficaces et sont en général mieux tolérés que les schémas à base d'INNTI ou d'IP. Les schémas à base d'INNTI sont d'une grande efficacité virologique, mais leur barrière génétique à la résistance est basse et ils causent des effets indésirables significatifs sur le SNC; ils sont recommandés en traitement initial seulement dans certaines situations cliniques. L'éfavirenz est utile chez les patients coinfecteds par le VIH et la tuberculose (TB), car son interaction est minimale avec les antibiotiques de la famille de la rifamycine².

ÉTUDES CLINIQUES — La FDA n'a exigé aucune nouvelle étude clinique pour homologuer *Symfi* et *Cimdud*. L'efficacité de l'association lamivudine/FTD en plus d'une dose standard d'éfavirenz a été établie dans une étude clinique antérieure³.

L'association d'une dose réduite d'éfavirenz, de lamivudine et de FTD n'a pas fait l'objet d'études cliniques à répartition aléatoire. Dans une étude de non-infériorité à double insu (ENCORE1), 636 patients de 13 pays (à l'exception des É.-U.) séropositifs pour le VIH et n'ayant jamais reçu un antirétroviral ont été répartis aléatoirement à l'éfavirenz à 400 ou 600 mg, en association avec le FTD et l'emtricitabine. Les taux de suppression virologique (ARN du VIH < 50 copies/

mL) étaient comparables sous la dose réduite d'éfavirenz (comme dans *Symfi Lo*) et la dose standard d'éfavirenz à 48 semaines (86 c. 84 %) et à 96 semaines (86 c. 87 %)^{4,5}. La dose réduite d'éfavirenz n'a pas fait l'objet d'études auprès de la population américaine, des femmes enceintes ou des patients coinfecteds par le VIH/TB.

EFFETS INDÉSIRABLES — Éruption cutanée, étourdissements, céphalées, insomnie, troubles de la concentration, rêves d'apparence réelle, cauchemars, suicidalité, baisse du taux de vitamine D, hyperlipidémie et allongement de l'intervalle QT ont été rapportés à l'emploi de l'éfavirenz. Les effets sur le SNC se dissipent habituellement quelques semaines après le début du traitement, mais ils peuvent persister pendant des mois, voire des années. Des effets dermatologiques graves, comme l'érythème multiforme et le syndrome de Stevens-Johnson ont aussi été signalés⁶. Dans l'étude ENCORE1, les patients sous l'éfavirenz à 400 mg/jour étaient moins enclins que les patients sous 600 mg/jour à subir un effet indésirable jugé certainement ou probablement lié à l'éfavirenz (39 c. 48 %) ou à mettre fin à l'éfavirenz en raison d'effets indésirables liés au traitement (13 c. 23 %), mais les taux d'effets indésirables graves n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes⁵. Les patients d'origine africaine porteurs de certaines variantes génétiques du CYP 2B6 seraient à risque accru de toxicité par l'éfavirenz⁷.

La **lamivudine** et le **ténofovir** sont bien tolérés par rapport aux autres INTI. Les réductions de la fonction rénale et de la densité minérale osseuse sont plus fréquentes sous le FTD que sous le ténofovir alafénamide (TAF) lorsque les concentrations sériques de ces médicaments sont pharmacocinétiquement potentialisées par le ritonavir ou le cobicistat⁸; reste à déterminer si le TAF procure les mêmes avantages que le FTD en l'absence de potentialisation pharmacocinétique⁹.

GROSSESSE — L'éfavirenz pris durant le premier trimestre de la grossesse a été lié à des anomalies du tube neural dans quelques études animales et rapports de cas, mais des méta-analyses subséquentes n'ont pas montré que l'éfavirenz augmentait le risque général d'anomalies congénitales ou du SNC¹⁰. Les lignes directrices recommandent un test de grossesse avant d'entreprendre le traitement par l'éfavirenz chez les femmes en âge de procréer; d'autres options doivent être envisagées pour les femmes enceintes et celles qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace. Les lignes directrices énoncent aussi que les femmes qui deviennent enceintes durant un traitement par l'éfavirenz peuvent continuer de prendre le médicament durant la grossesse. L'éfavirenz pourrait augmenter le risque de dépression prénatale ou du post-partum¹¹.

Tableau 1. Quelques associations à doses fixes INNTI/INTI et INTI contre l'infection à VIH-1

Médicament	Présentation	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ⁹
Associations INNTI/INTI				
Éfavirenz/emtricitabine/FTD – <i>Atripla</i> (Gilead/BMS)	co. à 600/200/300 mg	1 co. 1 f.p.j. ^{2,3}	2724,10 \$	1434,40 \$
Éfavirenz/lamivudine/FTD – <i>Symfi</i> (Mylan) <i>Symfi Lo</i>	co. à 600/300/300 mg	1 co. 1 f.p.j. ²⁻⁴	1634,00	N.H.C.
	co. à 400/300/300 mg	1 co. 1 f.p.j. ²⁻⁴	1634,00	N.H.C.
Rilpivirine/emtricitabine/TAF – <i>Odefsey</i> (Gilead)	co. à 25/200/25 mg	1 co. 1 f.p.j. ^{5,6}	2680,80	1340,90
Rilpivirine/emtricitabine/FTD – <i>Complera</i> (Gilead)	co. à 25/200/300 mg	1 co. 1 f.p.j. ^{3,5}	2680,80	1420,00
Associations d'INTI				
Abacavir/lamivudine – <i>Kivexa</i> ; <i>Epzicom</i> aux É.-U. (Viiv Healthcare)	co. à 600/300 mg	1 co. 1 f.p.j. ^{3,7}	1291,70	789,10
Emtricitabine/TAF – <i>Descovy</i> (Gilead)	co. à 200/25 mg	1 co. 1 f.p.j. ⁶	1675,80	826,10
Emtricitabine/FTD – <i>Truvada</i> (Gilead)	co. à 200/300 mg	1 co. 1 f.p.j. ^{6,8}	1675,80	924,60
Lamivudine/FTD – <i>Cimduo</i> (Mylan)	co. à 300/300 mg	1 co. 1 f.p.j. ³	1005,50	N.H.C.

TAF = ténofovir alafénamide; FTD = fumarate de ténofovir disoproxil; N.H.C. = non homologué au Canada; f.p.j. = fois par jour
 1. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 janvier 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
 2. Pris avec des aliments. Les effets sur le SNC seraient diminués lorsque l'association est prise au coucher.
 3. Non recommandé chez les patients dont la ClCr est < 50 mL/min.
 4. Non recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à grave (classes B et C de Child-Pugh).
 5. Pris avec des aliments.
 6. Non recommandé chez les patients dont la ClCr est < 30 mL/min.
 7. Chez les patients dont le test de dépistage de la mutation HLA-B*5701 est négatif. Doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la charge virale avant le traitement est > 100 000 copies/mL ou chez les patients qui présentent un risque élevé de maladie cardiovasculaire.
 8. La dose chez les patients dont la ClCr est 30-49 mL/min est de 1 comprimé toutes les 48 heures.
 9. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, janvier 2019).

Le FTD et la lamivudine n'ont pas été associés à la tératogénicité chez les humains et sont généralement considérés être sûrs durant la grossesse¹¹.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – L'Éfavirenz est un inducteur des CYP3A, CYP2B6 et CYP2C19¹²; il réduit les concentrations sériques et l'efficacité des substrats de ces isoenzymes. L'emploi concomitant d'éfavirenz et des médicaments contre le virus de l'hépatite C (VHC) elbasvir et grazoprévir est contre-indiqué. L'emploi concomitant de l'éfavirenz et de l'anticonvulsivant carbamazépine, des antifongiques itraconazole, kétoconazole ou posaconazole, ou des anti-VHC pibrentasvir/glécaprévir, siméprévir, velpatasvir ou voxilaprévir n'est pas recommandé. L'éfavirenz réduit l'efficacité des contraceptifs oraux et des implants à libération du progestatif étonogestrel (non homologués au Canada); une méthode barrière doit être utilisée pour la contraception. Si la rifabutine doit être coadministrée avec l'éfavirenz, il faut en augmenter la dose de 50 %, ou même de 100 % chez les patients qui prennent la rifabutine 2 ou 3 fois par semaine. Selon certains rapports, l'éfavirenz réduirait les concentrations sériques des antimalariques atovaquone et proguanil; l'emploi concomitant de ces médicaments avec l'éfavirenz n'est donc pas recommandé.

L'emploi d'autres inducteurs du CYP3A avec l'éfavirenz réduit les concentrations sériques d'éfavirenz et augmente le risque d'insuffisance virologique¹². La notice d'emballage de *Symfi* et de *Symfi Lo* recommande d'augmenter à 800 mg la dose quotidienne d'éfavirenz chez les patients de ≥ 50 kg devant prendre l'inducteur du CYP3A rifampine en concomitance.

L'emploi d'éfavirenz avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT augmente le risque de torsades de pointes et doit être évité dans la mesure du possible¹³.

Les tests urinaires de dépistage de cannabinoïdes donnent parfois des faux positifs chez les patients sous éfavirenz.

La coadministration de médicaments qui ralentissent la fonction rénale ou qui entrent en compétition pour la sécrétion tubulaire active, comme les agents antiherpétiques, les aminoglycosides ou les AINS à fortes doses, augmente le risque de toxicité du FTD⁶. Le laxatif sorbitol réduit l'exposition à la lamivudine; la coadministration doit donc être évitée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – *Symfi* et *Symfi Lo* sont homologués par la FDA chez les patients de ≥ 40 kg et de ≥ 35 kg, respectivement. La dose recommandée des deux produits est d'un comprimé pris une fois par jour l'estomac vide, de préférence au coucher (pour réduire les effets indésirables sur le SNC durant les heures d'éveil). La dose recommandée de *Cimduo*, qui est homologué par la FDA chez les patients de ≥ 35 kg, est d'un comprimé une fois par jour avec ou sans aliments. Aucune de ces associations ne doit être administrée aux patients dont la ClCr est < 50 mL/min. *Symfi* et *Symfi Lo* doivent aussi être évités chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à grave (classe B ou C de Child-Pugh).

CONCLUSION – Les associations à doses fixes et à administration unique quotidienne contenant les INTI lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil seuls (*Cimduo*), avec une dose standard de l'INNTI éfavirenz (*Symfi*), et avec une dose réduite d'éfavirenz (*Symfi Lo*) sont maintenant commercialisées pour le traitement de l'infection à VIH-1 (ces médicaments ne sont pas homologués au Canada). *Symfi* et *Symfi Lo* sont considérés comme des schémas antirétroviraux complets. La dose réduite d'éfavirenz s'est montrée être non inférieure à la dose standard d'éfavirenz

dans une étude à double insu et a été associée à moins d'effets indésirables liés à l'efavirenz, mais plus de données sont nécessaires, surtout chez les femmes enceintes et les patients coinfectés par le VIH et la tuberculose. Un schéma à base d'ITBI demeure le schéma antirétroviral initial de choix chez la plupart des patients séropositifs pour le VIH. ■

1. Une association médicamenteuse contre le VIH (Atripla) administrée sous forme d'une dose unique journalière. *Lettre Médicale* 2006; 30:53.
2. Panel of Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Accessible à : aidsinfo.nih.gov. Consulté le 4 janvier 2019.
3. JE Gallant et coll. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004; 292:191.
4. ENCORE1 Study Group. Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naïve adults (ENCORE1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2014; 383:1474.
5. ENCORE1 Study Group. Efficacy and safety of efavirenz 400 mg daily versus 600 mg daily: 96-week data from the randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority ENCORE1 study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:793.
6. Drugs for HIV infection. *Treat Guidel Med Lett* 2014; 12:7.

7. FS Sarfo et coll. Pharmacogenetic associations with plasma efavirenz concentrations and clinical correlates in a retrospective cohort of Ghanaian HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:491.
8. PE Sax et coll. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2015; 385:2606.
9. A Hill et coll. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety? *J Virus Erad* 2018; 4:72.
10. N Ford et coll. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2014; 28 (Suppl 2):S123.
11. Panel of Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women with HIV infection and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Department of Health and Human Services. Accessible à : aidsinfo.nih.gov. Consulté le 4 janvier 2019.
12. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2017 September 18 (epub). Accessible à : www.medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.
13. RL Woosley et coll. QT drugs list. Accessible à : www.crediblemeds.org. Consulté le 4 janvier 2019.

PRÉSIDENT: Mark Abramowicz, M.D.; **VICE-PRÉSIDENT/DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA RÉDACTION :** Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School; **RÉDACTRICE EN CHEF :** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.; **RÉDACTEURS ADJOINTS:** Susan M. Daron, Pharm.D., Amy Faucard, M.S., Corinne Z. Morrison, Pharm.D., Michael P. Viscusi, Pharm.D.; **RÉDACTEURS CONSULTATIFS:** Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D.; **RÉDACTRICE CANADIENNE:** Sandra R. Knowles, BScPhm, Sunnybrook Health Sciences Centre; Sharon Yamashita, Pharm.D., FCSHP, Sunnybrook Health Sciences Centre; **TRADUCTRICE:** Élise Parent, Déjà Vu Translation Services

COLLABORATEURS À LA RÉDACTION: Carl W. Bazil, M.D., Ph.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons; Ericka L. Crouse, Pharm.D., B.C.P.P., C.G.P., F.A.S.H.P., F.A.S.C.P., Virginia Commonwealth University; Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H., University of Michigan Medical School; Eric J. Epstein, M.D., Albert Einstein College of Medicine; Jane P. Gagliardi, M.D., M.H.S., F.A.C.P., Duke University School of Medicine; David N. Juurlink, BPhm, M.D., Ph.D., Sunnybrook Health Sciences Centre; Richard B. Kim, M.D., University of Western Ontario; Franco M. Muggia, M.D., New York University Medical Center; Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C., Yale School of Medicine; Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt University School of Medicine; Esperance A.K. Schaefer, M.D., M.P.H., Harvard Medical School; Neal H. Steigbigel, M.D., New York University School of Medicine; Arthur M. F. Yee, M.D., Ph.D., F.A.C.R., Weill Medical College of Cornell University

DIRECTRICE-RÉDACTRICE EN CHEF ET DIRECTRICE, CONTENU: Susie Wong; **ADJOINTE À LA RÉDACTION:** Karrie Ferrara

DIRECTRICE DE L'ORGANISATION ET DE LA GESTION DES COMMANDES: Cristine Romatowski; **VENTES DE LICENCES SUR SITE:** Elaine Reaney-Tomaselli **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA COMMUNICATION COMMERCIALE:** Joanne F. Valentino; **VICE-PRÉSIDENT ET ÉDITEUR:** Yosef Wissner-Levy

Fondée en 1959 par Arthur Kallet et Harold Aaron, M.D.

Droit d'auteur avertissement: *The Medical Letter* est une organisation à but non lucratif qui fournit des recommandations impartiales sur les médicaments aux professionnels de la santé. Le processus de rédaction utilisé pour ses publications est basé sur une révision de la littérature publiée et non publiée, surtout les études cliniques contrôlées, et les opinions de ses consultants. *The Medical Letter* ne vend pas de publicité ni ne reçoit aucun soutien commercial. Aucune partie de cette publication ne peut être ni reproduite ni transmise par quelque moyen que ce soit sans une permission écrite préalable. Les rédacteurs ne garantissent pas que toutes les informations contenues dans cette publication sont entièrement exactes et complètes. Ils n'assument aucune responsabilité en ce qui concerne des dommages-intérêts provenant d'une erreur, d'une inexactitude ou d'une omission.

Services d'abonnement

Adresse:
The Medical Letter, Inc.
145 Huguenot St. Ste. 312
New Rochelle, NY 10801-7537

Service à la clientèle:
Tél: 800-211-2769 ou 914-235-0500
Télec.: 914-632-1733
Courriel: custserv@medicalletter.org
www.medicalletter.org

Permissions:
Pour reproduire une portion de ce numéro, demandez une autorisation préalable à:
permissions@medicalletter.org

Abonnements (É.-U.):
1 an - 159 \$; 2 ans - 298 \$;
3 ans - 398 \$. 65 \$ par année
pour les étudiants, internes, résidents
et associés aux É.-U. et au Canada.
Réimpressions - 45 \$/article ou
numéro

**Questions sur la licence
d'utilisation du site:**
Courriel: SubQuote@medicalletter.org
Tél.: 800-211-2769
Tarif special pour les groupes
d'abonnement.

The Medical Letter®

Continuing Medical Education Program

medicalletter.org/cme-program

Earn up to 52 Credits per Year for Free

Choose CME from The Medical Letter in the format that's right for you!

- **Free Individual Exams** – Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Answer 10 questions per issue and submit answers online. Earn 2 credits/exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam.
- **Comprehensive Exam** – Available online or in print to Medical Letter subscribers, this 130 question exam enables you to earn 26 credits immediately upon successful completion of the test. A score of 70% or greater is required to pass the exam. Our comprehensive exams allow you to test at your own pace in the comfort of your home or office. Comprehensive exams are offered every January and July enabling you to earn up to 52 credits per year. \$79.50/exam.
- **Paid Individual Exams** – Available to non-subscribers. Answer 10 questions per issue and submit answers online. Earn 2 credits/exam. \$15/exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam.

ACCREDITATION INFORMATION:

ACCME: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education to provide continuing medical education for physicians. The Medical Letter designates this enduring material for a maximum of 2 AMA PRA Category 1 Credits™. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. This CME activity was planned and produced in accordance with the ACCME Essentials and Policies.

ABIM MOC: Successful completion of this CME activity, which includes participation in the evaluation component, enables the participant to earn up to 2 MOC points in the American Board of Internal Medicine's (ABIM) Maintenance of Certification (MOC) program. Participants will earn MOC points equivalent to the amount of CME credits claimed for the activity. It is the CME activity provider's responsibility to submit participant completion information to ACCME for the purpose of granting ABIM MOC credit. Your participation information will be shared with ABIM through PARS.

AAFP: This Enduring Material activity, The Medical Letter Continuing Medical Education Program, has been reviewed and is acceptable for credit by the American Academy of Family Physicians. Term of approval begins 01/01/2019. Term of approval is for one year from this date. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. Participants who successfully complete this activity can claim 2 Prescribed credits.

AAPA: This program has been reviewed and is approved for a maximum of 52.00 AAPA Category 1 CME credits by the AAPA Review Panel. Approval is valid for one year from the issue date of 01/01/2019. Participants may submit the post-test at any time during that period. Each issue is approved for 2 AAPA Category 1 CME credits. This program was planned in accordance with AAPA CME Standards for Enduring Material Programs and for Commercial Support of Enduring Material Programs.



ACPE: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education as a provider of continuing pharmacy education. This exam is acceptable for 2.0 hour(s) of knowledge-based continuing education credit (0.2 CEU).



AOA: This activity, being ACCME (AMA) accredited, is acceptable for Category 2-B credit by the American Osteopathic Association (AOA).

The American Nurses Credentialing Center (ANCC) and the American Academy of Nurse Practitioners (AANP) accept AMA PRA Category 1 Credit™ from organizations accredited by the ACCME.

Physicians in Canada: Members of The College of Family Physicians of Canada are eligible to receive Mainpro-M1 credits (equivalent to AAFP Prescribed credits) as per our reciprocal agreement with the American Academy of Family Physicians.

PRINCIPAL FACULTY FOR THIS ACTIVITY

Mark Abramowicz, M.D., President – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.
Jean-Marie Pflomm, Pharm.D., Editor in Chief – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.
Brinda M. Shah, Pharm.D., Consulting Editor – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.
F. Peter Swanson, M.D., Consulting Editor – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.

In addition to the Principal Faculty above, the following have also contributed to this activity:

Susan Daron, Pharm.D., Associate Editor - The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.
Cynthia Covey has disclosed that her spouse is employed by a company that has pharmaceutical companies as clients and his work relates to the development of marketing materials for Merck, Pfizer, and BMS.
Michael Viscusi Pharm.D., Associate Editor - The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.

MISSION:

The mission of The Medical Letter's Continuing Medical Education Program is to support the professional development of healthcare providers including physicians, nurse practitioners, pharmacists, and physician assistants by providing independent, unbiased drug information and prescribing recommendations that are free of industry influence. The program content includes current information and unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs, their mechanisms of action, clinical trials, dosage and administration, adverse effects, and drug interactions. The Medical Letter delivers educational content in the form of self-study material.

The expected outcome of the CME program is to increase the participant's ability to know, or apply knowledge into practice after assimilating, information presented in materials contained in *The Medical Letter*.

The Medical Letter will strive to continually improve the CME program through periodic assessment of the program and activities. The Medical Letter aims to be a leader in supporting the professional development of healthcare providers through Core Competencies by providing continuing medical education that is unbiased and free of industry influence. The Medical Letter does not sell advertising or receive any commercial support.

GOAL:

Through this program, The Medical Letter expects to provide the healthcare community with unbiased, reliable, and timely educational content that they will use to make independent and informed therapeutic choices in their practice.

LEARNING OBJECTIVES:

Activity participants will read and assimilate unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs and other treatment modalities. Activity participants will be able to select and prescribe, or confirm the appropriateness of the prescribed usage of, the drugs and other therapeutic modalities discussed in *The Medical Letter* with specific attention to clinical trials, pathophysiology, dosage and administration, drug metabolism and interactions, and patient management. Activity participants will make independent and informed therapeutic choices in their practice.

Upon completion of this program, the participant will be able to:

1. Discuss the 2018-2019 recommendations for antiviral treatment and prophylaxis of seasonal influenza.
2. Review the efficacy and safety of tildrakizumab (*Ilumya*) for treatment of plaque psoriasis.
3. Review the efficacy and safety of dupilumab (*Dupixent*) for treatment of asthma.

Privacy and Confidentiality: The Medical Letter guarantees our firm commitment to your privacy. We do not sell any of your information. Secure server software (SSL) is used for commerce transactions through VeriSign, Inc. No credit card information is stored.

IT Requirements: Windows 7/8/10, Mac OS X+; current versions of Microsoft IE/Edge, Mozilla Firefox, Google Chrome, Safari, or any other compatible web browser. High-speed connection.

Have any questions? Call us at 800-211-2769 or 914-235-0500 or e-mail us at: custserv@medicalletter.org

Questions on next page

The Medical Letter®

Online Continuing Medical Education

DO NOT FAX OR MAIL THIS EXAM

To take CME exams and earn credit, go to:
medicalletter.org/CMEstatus

Issue 1563 Questions

(Correspond to questions #1-10 in Comprehensive Exam #80, available July 2019)

Antiviral Drugs for Treatment and Prophylaxis of Seasonal Influenza

1. A 78-year-old man with COPD presents with a 2-day history of fever, cough, and fatigue. You have seen at least 10 patients with positive influenza tests this week and suspect he has the flu, but his test was negative. You should:
 - a. not treat him because his influenza test was negative
 - b. ask him to come back in 2 days to be retested
 - c. begin treatment with a neuraminidase inhibitor or baloxavir
 - d. begin treatment with rimantadine
2. The antiviral drug of choice for treatment of patients with severe or complicated influenza illness is:
 - a. oral oseltamivir
 - b. inhaled zanamivir
 - c. IV peramivir
 - d. oral baloxavir
3. Compared to placebo, neuraminidase inhibitors and baloxavir reduce the duration of influenza symptoms in adults with acute, uncomplicated influenza illness by about:
 - a. 12 hours
 - b. 1 day
 - c. 2 days
 - d. 3 days
4. A 28-year-old pregnant woman presents with fever and myalgia that started about 36 hours ago. Her rapid influenza test is positive for influenza A. You should:
 - a. not treat her because antiviral drugs for influenza are teratogenic
 - b. not treat her because her symptoms started >24 hours ago
 - c. treat her with oral oseltamivir
 - d. treat her with inhaled zanamivir

Tildrakizumab (Ilumya) – Another IL-23 Antagonist for Psoriasis

5. Tildrakizumab is administered:
 - a. orally
 - b. topically
 - c. subcutaneously
 - d. intramuscularly

6. In clinical trials in patients with moderate to severe plaque psoriasis, significantly more patients achieved a PASI 75 response with tildrakizumab than with:
 - a. apremilast
 - b. etanercept
 - c. guselkumab
 - d. all of the above

7. Unlike guselkumab, tildrakizumab has not been associated to date an increased incidence of:
 - a. hypersensitivity reactions
 - b. fungal infections
 - c. hepatotoxicity
 - d. malignancy

Dupilumab (Dupixent) for Asthma

8. The most common adverse effect of dupilumab in asthma clinical trials was:
 - a. eosinophilic pneumonia
 - b. conjunctivitis
 - c. injection-site reactions
 - d. upper respiratory tract infections
9. How did baseline eosinophil count affect the efficacy of dupilumab?
 - a. dupilumab was more effective in patients with higher eosinophil counts
 - b. dupilumab was less effective in patients with higher eosinophil counts
 - c. dupilumab was only effective in patients with high eosinophil counts
 - d. there was no correlation
10. In patients with moderate to severe asthma, dupilumab:
 - a. improved lung function
 - b. reduced the number of severe exacerbations
 - c. reduced oral corticosteroid use
 - d. all of the above

ACPE UPN: Per Issue Exam: 0379-0000-19-563-H01-P; Release: January 14, 2019, Expire: January 14, 2020
Comprehensive Exam 80: 0379-0000-19-080-H01-P; Release: July 2019, Expire: July 2020

PRÉSIDENT: Mark Abramowicz, M.D.; **VICE-PRÉSIDENT/DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA RÉDACTION :** Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School; **RÉDACTRICE EN CHEF :** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.; **RÉDACTEURS ADJOINTS:** Susan M. Daron, Pharm.D., Amy Faucard, M.L.S., Corinne Z. Morrison, Pharm.D., Michael P. Viscusi, Pharm.D.; **RÉDACTEURS CONSULTATIFS:** Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D.; **RÉDACTRICE CANADIENNE:** Sandra R. Knowles, BScPhm, Sunnybrook Health Sciences Centre; **Sharon Yamashita, Pharm.D., FCSHP,** Sunnybrook Health Sciences Centre; **TRADUCTRICE:** Élise Parent, Déjà Vu Translation Services

COLLABORATEURS À LA RÉDACTION: Carl W. Bazil, M.D., Ph.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons; Ericka L. Crouse, Pharm.D., B.C.P.P., C.G.P., F.A.S.H.P., F.A.S.C.P., Virginia Commonwealth University; Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H., University of Michigan Medical School; Eric J. Epstein, M.D., Albert Einstein College of Medicine; Jane P. Gagliardi, M.D., M.H.S., F.A.C.P., Duke University School of Medicine; David N. Juurlink, BPhm, M.D., Ph.D., Sunnybrook Health Sciences Centre; Richard B. Kim, M.D., University of Western Ontario; Franco M. Muggia, M.D., New York University Medical Center; Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C., Yale School of Medicine; Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt University School of Medicine; Esperance A.K. Schaefer, M.D., M.P.H., Harvard Medical School; Neal H. Steigbigel, M.D., New York University School of Medicine; Arthur M. F. Yee, M.D., Ph.D., F.A.C.R., Weill Medical College of Cornell University

DIRECTRICE-RÉDACTRICE EN CHEF ET DIRECTRICE, CONTENU: Susie Wong; **ADJOINTE À LA RÉDACTION:** Karrie Ferrara

DIRECTRICE DE L'ORGANISATION ET DE LA GESTION DES COMMANDES: Cristine Romatowski; **VENTES DE LICENCES SUR SITE:** Elaine Reaney-Tomaselli **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA COMMUNICATION COMMERCIALE:** Joanne F. Valentino; **VICE-PRÉSIDENT ET ÉDITEUR:** Yosef Wissner-Levy

Fondée en 1959 par Arthur Kallet et Harold Aaron, M.D.

Droit d'auteur avertissement: The Medical Letter est une organisation à but non lucratif qui fournit des recommandations impartiales sur les médicaments aux professionnels de la santé. Le processus de rédaction utilisé pour ses publications est basé sur une révision de la littérature publiée et non publiée, surtout les études cliniques contrôlées, et les opinions de ses consultants. The Medical Letter ne vend pas de publicité ni ne reçoit aucun soutien commercial. Aucune partie de cette publication ne peut être ni reproduite ni transmise par quelque moyen que ce soit sans une permission écrite préalable. Les rédacteurs ne garantissent pas que toutes les informations contenues dans cette publication sont entièrement exactes et complètes. Ils n'assument aucune responsabilité en ce qui concerne des dommages-intérêts provenant d'une erreur, d'une inexactitude ou d'une omission.

Services d'abonnement

Adresse:
The Medical Letter, Inc.
145 Huguenot St. Ste. 312
New Rochelle, NY 10801-7537

Service à la clientèle:
Tél: 800-211-2769 ou 914-235-0500
Télec.: 914-632-1733
Courriel: custserv@medicalletter.org
www.medicalletter.org

Permissions:
Pour reproduire une portion de ce numéro, demandez une autorisation préalable à:
permissions@medicalletter.org

Abonnements (É.-U.):
1 an - 159 \$; 2 ans - 298 \$;
3 ans - 398 \$. 65 \$ par année
pour les étudiants, internes, résidents
et associés aux É.-U. et au Canada.
Réimpressions - 45 \$/article ou
numéro

**Questions sur la licence
d'utilisation du site:**
Courriel: SubQuote@medicalletter.org
Tél.: 800-211-2769
Tarif spécial pour les groupes
d'abonnement.