

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 6

15 juillet 2019

ML
1574

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Médicaments contre le psoriasis..... p. 41

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 43, N° 6 (ML 1574)

15 juillet 2019

ML
1574

DANS CE NUMÉRO

Médicaments contre le psoriasis

► Médicaments contre le psoriasis

TABLEAUX DANS CE NUMÉRO

Quelques médicaments non stéroïdiens topiques contre le psoriasis	p. 42
Quelques médicaments à action générale contre le psoriasis	p. 44
Tableau comparateur : Quelques corticostéroïdes topiques (en anglais)	en ligne
Tableau développé : Quelques médicaments contre le psoriasis (en anglais)	en ligne

Le psoriasis léger à modéré se traite avec des médicaments topiques ou la photothérapie. Les patients dont l'atteinte est modérée à sévère nécessitent généralement un traitement à action générale.

TRAITEMENT TOPIQUE

Les onguents sont généralement les présentations topiques les plus efficaces pour traiter le psoriasis. Les mousses et les vaporisateurs sont utiles sur les grandes surfaces, mais l'alcool qui sert de base à beaucoup de ces préparations peut causer des brûlures chez les patients ayant la peau sensible.

CORTICOSTÉROÏDES – Les corticostéroïdes topiques seuls ou en association avec la photothérapie ou un traitement à action générale sont grandement utilisés pour traiter le psoriasis.

Effets indésirables – Des effets indésirables cutanés locaux tels qu'atrophie dermique et épidermique, télangiectasies et vergetures irréversibles peuvent survenir lorsque ces agents sont utilisés longtemps ou sous occlusion, en trop grande quantité ou lorsque des zones sensibles aux corticostéroïdes comme le visage ou les plis cutanés sont traités, mais ils ne se produisent habituellement pas lorsque les produits sont appliqués sur des lésions psoriasiques évolutives. Les corticostéroïdes topiques superpuissants, comme le propionate de clobétasol à 0,05 % inhibent les surrénales lorsqu'ils sont appliqués sur de grandes surfaces, mais l'insuffisance surrénalienne cliniquement significative est rare.

Grossesse et allaitement – Les corticostéroïdes à puissance faible ou modérée semblent sûrs pendant la grossesse et chez les femmes qui allaitent¹.

Résumé

- ▶ Les corticostéroïdes topiques sont généralement utilisés dans le traitement des atteintes légères à modérées.
- ▶ Les analogues de la vitamine D topiques ou le tazarotène topique sont utilisés à la place ou en complément des corticostéroïdes topiques.
- ▶ La photothérapie UV peut être utilisée dans les cas légers à modérés qui sont étendus ou n'ont pas répondu aux agents topiques.
- ▶ Un traitement à action générale est recommandé dans les cas modérés à sévères.
- ▶ Le méthotrexate est efficace dans le traitement des cas modérés à sévères.
- ▶ La cyclosporine semble être au moins aussi efficace que le méthotrexate, mais il n'est pas recommandé de l'utiliser pendant plus d'un an.
- ▶ L'acitrétine est efficace, mais elle peut causer une toxicité mucocutanée significative.
- ▶ L'aprémilast est une autre possibilité de traitement oral, mais il est coûteux.
- ▶ Les agents biologiques semblent être le traitement le plus efficace dans les cas modérés à sévères, mais ils perdent de leur efficacité avec le temps et ils sont coûteux.
- ▶ Les antagonistes de l'IL-17A et les antagonistes de l'IL-23 sont plus efficaces que certains inhibiteurs du TNF ou que l'antagoniste des IL-12/23 ustékinumab.

CALCIPOTRIÈNE – L'analogue synthétique de la vitamine D calcipotriol (calcipotriène aux É.-U.) (*Dovonex* [et autres aux É.-U.]) est à peu près aussi efficace qu'un corticostéroïde de puissance moyenne pour le traitement topique du psoriasis en plaques. L'exposition aux rayons UVA peut inactiver le calcipotriène².

Effets indésirables – Le calcipotriène est généralement bien toléré, mais des brûlures et des démangeaisons peuvent survenir. L'hypercalcémie a été rarement rapportée.

Grossesse et allaitement – Aucune étude adéquate n'a porté sur l'emploi du calcipotriène chez les femmes enceintes. Des anomalies squelettiques sont survenues chez les petits d'animaux ayant reçu le calcipotriène oral. Il n'existe pas de données relatives à la présence du calcipotriène dans le lait maternel après l'application topique, ni à ses effets sur le nourrisson allaité ou la production du lait.

Tableau 1. Quelques médicaments non stéroïdiens topiques contre le psoriasis¹

Médicament	Quelques présentations	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ¹⁰
Calcipotriol (calcipotriène aux É.-U.) à 0,005 % – générique	onguent, crème de 60, 120 g; sol. de 60 mL	297,60 \$	N.H.C.
Dovonex (Leo)	crème de 60, 120 g ¹¹	732,10	91,20 \$
Sorilux (Mayne)	mousse de 60, 100 g	770,70	N.H.C.
Calcipotriol (calcipotriène aux É.-U.)/propionate de bétaméthasone à 0,005 %/0,064 % ^{4,5,12} – générique	onguent de 60, 100 g	644,30	N.H.C.
Dovobet; Taclonex aux É.-U. (Leo)	onguent de 60, 100 g; susp. de 60, 120 g ¹³	1037,00	201,70
Enstilar (Leo)	mousse de 60 g	1050,30	99,80
Calcitriol à 3 µg/g ⁶ – Silkis; Vectical aux É.-U. (Galderma)	onguent de 100 g ¹⁴	908,60	86,20
Tazarotène à 0,05 % et 0,1 % ⁷ – générique ⁸	crème de 30, 60, 100 g	252,80	N.H.C.
Tazorac (Allergan)	crème de 30, 60 g; gel de 30, 100 g ¹⁵	398,50	44,00
Tazarotène/propionate d'halobétasol à 0,045 %/0,01 % ⁹ – Duobrii (Bausch)	lotion de 100 g	825,00	N.H.C.

N.H.C. : non homologué au Canada

- Pour obtenir de l'information sur les corticostéroïdes topiques, voir le tableau comparateur : Quelques corticostéroïdes topiques (en anglais). Accessible à : secure.medicalletter.org/downloads/1420d_table.pdf.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un tube ou un flacon à la concentration et au format les plus faibles; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly, 5 juin 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Appliqué 2 fois par jour.
- Appliqué 1 fois par jour. Les adultes ne doivent pas utiliser l'onguent ou la suspension à raison de plus de 100 g par semaine, ou la mousse à raison de plus de 60 g tous les 4 jours.
- L'onguent et la mousse peuvent être appliqués pendant jusqu'à 4 semaines, et la suspension topique peut être appliquée pendant jusqu'à 8 semaines.
- Appliqué 2 fois par jour. La dose maximale est de 200 g/semaine. Au Canada, la dose maximale est de 30 g/jour.
- Appliqué 1 fois par jour le soir.
- Le générique n'est commercialisé qu'en concentration de 0,1 %.
- Appliqué 1 fois par jour. La dose totale ne doit pas dépasser 50 g/semaine.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un tube ou un flacon à la concentration et au format les plus faibles en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, juin 2019).
- Commercialisé au Canada en onguent de 100 g.
- Commercialisé au Canada sous forme de dipropionate de bétaméthasone à 0,05 %.
- Commercialisé au Canada en onguent de 120 g et gel pour cuir chevelu de 60 g.
- Commercialisé au Canada en onguent de 60 g.
- Commercialisé au Canada en crème et gel de 30 g.

Calcipotriol (calcipotriène aux É.-U.)/dipropionate de bétaméthasone – Cette association (Dovobet [Taclonex aux É.-U.] et autres) est plus efficace que les deux éléments administrés seuls dans le traitement du psoriasis en plaques et elle est bien tolérée³.

CALCITRIOL – Le calcitriol (Silkis; Vectical aux É.-U.), un autre analogue de la vitamine D, serait aussi efficace dans le traitement topique du psoriasis en plaques léger à modéré chez les adultes⁴.

Effets indésirables – Le calcitriol irrite moins la peau que le calcipotriène. Inconfort cutané, prurit et érythème peuvent se produire, mais ils sont généralement légers.

Grossesse et allaitement – Comme c'est le cas avec le calcipotriol, aucune étude adéquate n'a porté sur l'emploi du

calcitriol durant la grossesse. Des anomalies squelettiques ont été rapportées dans le cadre d'études animales. Il n'existe pas de données relatives à la présence du calcitriol dans le lait maternel après l'application topique.

TAZAROTÈNE – Le rétinoïde acétylénique tazarotène (Tazorac [et génériques aux É.-U.]) est efficace dans le traitement topique du psoriasis. L'effet thérapeutique persiste après l'arrêt du traitement; dans une étude de 8 semaines, l'effet s'est maintenu pendant au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement⁵.

Effets indésirables – Érythème, brûlure, prurit, desquamation et risque accru de coup de soleil peuvent se produire avec le tazarotène. La crème est plus efficace et mieux tolérée que le gel, mais la desquamation serait plus fréquente.

Grossesse et allaitement – Bien que l'absorption générale du tazarotène soit minime après l'application topique, le médicament est tératogène et il est contre-indiqué pendant la grossesse. Il faut confirmer l'absence de grossesse avant d'instaurer le traitement. Il n'existe aucune donnée relative à la présence du tazarotène dans le lait maternel ni à ses effets sur le nourrisson allaité ou la production du lait.

Tazarotène/corticostéroïdes – Le tazarotène en association avec un corticostéroïde topique est plus efficace et mieux toléré⁶.

INHIBITEURS DE LA CALCINEURINE – Le **tacrolimus** (Protopic [et génériques aux É.-U.]) et le **pimécrolimus** (Elidel [et génériques aux É.-U.]) topiques ne sont pas homologués par Santé Canada et la FDA dans le traitement du psoriasis, mais ils se sont montrés efficaces dans le traitement du psoriasis du visage et des plis cutanés⁷. Ils peuvent remplacer les corticostéroïdes topiques chez les patients présentant ce type d'atteinte.

Effets indésirables – Les effets indésirables les plus fréquents liés aux inhibiteurs de la calcineurine topiques sont érythème, brûlures et prurit; ils surviennent moins fréquemment avec le pimécrolimus. Lymphome et cancer de la peau ont été rapportés rarement chez les patients ayant utilisé les inhibiteurs de la calcineurine topiques; un avertissement encadré dans la monographie indique que l'emploi prolongé continu n'est pas recommandé.

Grossesse et allaitement – Aucune étude adéquate n'a porté sur l'emploi du tacrolimus ou du pimécrolimus topiques chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Le potentiel d'absorption générale de ces médicaments par la mère après application topique est faible^{1,8}.

PHOTOTHÉRAPIE

La photothérapie UV est utilisée dans les cas d'atteinte étendue ou lorsque le psoriasis est réfractaire aux agents topiques. La photothérapie UVB à spectre étroit est plus sûre et plus efficace que la photothérapie à large spectre et l'a pour la plupart remplacée. L'association de psoralènes oraux ou topiques et de rayons UVA (PUVAthérapie) est également efficace dans le traitement du psoriasis, mais elle peut augmenter le risque de cancer de la peau. Des études ayant comparé la photothérapie UVB à spectre étroit à la PUVAthérapie orale ou topique n'ont pas montré que l'une

soit plus efficace que l'autre pour traiter le psoriasis⁹. Le laser excimère est sûr et efficace dans le traitement des atteintes localisées et est homologué par Santé Canada et la FDA dans cette indication¹⁰.

Effets indésirables – Démangeaisons, brûlures, cloques, picotements, sécheresse et érythème peuvent se produire.

Grossesse et allaitement – La photothérapie UVB à spectre étroit et le laser excimère sont considérés comme sûrs pendant la grossesse¹. L'allaitement doit être évité pendant au moins 24 heures après la PUVAthérapie; la photothérapie UVB est préférable chez les femmes qui allaitent⁸.

TRAITEMENT À ACTION GÉNÉRALE

De nombreux médicaments, y compris immunosuppresseurs, rétinoïdes et agents biologiques sont utilisés dans le traitement à action générale du psoriasis. Dans les études cliniques, leur efficacité est habituellement mesurée par les réponses PASI 75 ou PASI 90 (amélioration $\geq 75\%$ ou $\geq 90\%$ du score PASI [*Psoriasis Area and Severity Index*]). Les agents biologiques semblent être les plus efficaces, mais ils sont aussi les plus coûteux et les comparaisons directes sont peu nombreuses¹¹.

MÉTHOTREXATE – Pour maîtriser le psoriasis modéré à sévère réfractaire au traitement topique, de faibles doses (7,5-25 mg/semaine) de méthotrexate par voie orale ou en injection s.c. ou i.m. sont souvent utilisées. Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu portant sur le méthotrexate s.c. (17,5-22,5 mg/semaine) auprès de 120 patients, une réponse PASI 75 a été obtenue à la semaine 16 chez 41 % des patients sous le médicament, comparativement à 10 % des patients sous le placebo¹².

Effets indésirables – À faibles doses, le méthotrexate est habituellement bien toléré, mais il peut causer stomatite, anorexie, nausées, vomissements, crampes abdominales, fatigue, hausse des transaminases hépatiques et fibrose hépatique. Les effets indésirables gastro-intestinaux associés aux présentations orales de méthotrexate ont moins tendance à se produire durant l'administration parentérale. L'hépatotoxicité est l'effet indésirable grave le plus fréquent; le médicament est contre-indiqué chez les patients alcooliques. La pneumonite induite par le méthotrexate est rare, mais elle peut être mortelle. L'anémie macrocytaire, la leucopénie et la thrombopénie peuvent survenir. Le ralentissement de la fonction rénale et la surdose par inadvertance (prise quotidienne plutôt qu'hebdomadaire) sont des causes fréquentes de toxicité hématologique.

Le méthotrexate est immunosuppresseur et ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une infection évolutive. Dans une étude de cohorte observationnelle ayant inclus 107 707 nouveaux utilisateurs de médicaments à action générale contre le psoriasis, le taux global d'infections graves était plus élevé sous le méthotrexate que sous l'aprémilast, l'éta nercept ou l'ustékinumab, mais il n'était pas différent aux taux observés sous l'acitrétine, l'adalimumab ou l'infliximab, à l'exception d'un risque accru de cellulite sous l'acitrétine¹³.

Interactions médicamenteuses – Le triméthoprime et les autres médicaments qui interfèrent avec le métabolisme de l'acide folique aggravent la dépression médullaire causée par

le méthotrexate. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et les médicaments qui ralentissent la fonction rénale, en particulier les AINS, augmentent les concentrations sériques du méthotrexate et peut-être sa toxicité. L'administration concomitante de méthotrexate et d'alcool ou de médicaments hépatotoxiques comme l'acitrétine augmente le risque d'hépatotoxicité.

Grossesse et allaitement – Le méthotrexate est tératogène et abortif; il est contre-indiqué durant la grossesse. Après l'arrêt du médicament, les hommes doivent attendre au minimum 3 mois et les femmes probablement 6 mois avant de tenter de concevoir un enfant. Le méthotrexate est détecté dans le lait maternel; il est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent.

CYCLOSPORINE – De faibles doses (3-5 mg/kg/jour) de cyclosporine (*Neoral* et génériques [et autres aux É.-U.]) se sont montrées être au moins aussi efficaces que le méthotrexate dans le traitement du psoriasis modéré à sévère^{14,15}.

Effets indésirables – Les doses de cyclosporine utilisées dans le traitement du psoriasis sont généralement sûres, mais néphrotoxicité et hypertension peuvent survenir; il n'est pas recommandé d'utiliser le médicament pendant plus d'un an. La cyclosporine peut aussi causer des troubles gastro-intestinaux, des infections, l'hirsutisme, le prurit, des céphalées, la paresthésie, l'hypertriglycéridémie et des douleurs musculosquelettiques ou articulaires. Elle peut augmenter le risque de cancers de la peau chez les patients ayant déjà reçu une PUVAthérapie.

Interactions médicamenteuses – La cyclosporine administrée en concomitance avec d'autres médicaments néphrotoxiques, comme les aminoglycosides, entraîne des effets néphrotoxiques additifs. L'emploi en concomitance de cyclosporine et d'un diurétique d'épargne potassique comme la spironolactone (*Aldactone* et génériques) accroît le risque d'hyperkaliémie. La cyclosporine est un substrat et un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp); son utilisation avec des inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la P-gp peut en augmenter la toxicité et son usage avec des inducteurs peut en diminuer l'efficacité¹⁶.

Grossesse et allaitement – La cyclosporine semble relativement sûre pendant la grossesse, mais elle est associée à un faible poids à la naissance et à la prématurité¹. La cyclosporine est présente dans le lait maternel et des taux détectables ont été rapportés chez des nourrissons allaités dont la mère prenait le médicament.

ACITRÉTINE – Le rétinoïde oral acitrétine (*Soriatane* et génériques) administré à des doses de 25 à 50 mg/jour peut réduire l'étendue et la sévérité du psoriasis, mais elle peut causer une toxicité mucocutanée significative. Certains experts cliniciens recommandent d'utiliser de faibles doses afin d'éviter les effets indésirables. L'acitrétine est souvent utilisée en association avec la photothérapie UVB ou la PUVAthérapie⁹.

Effets indésirables – Comme les autres rétinoïdes oraux, l'acitrétine peut causer chéilite, perte capillaire, sécheresse cutanée et desquamation de façon proportionnelle à la dose. Une hausse du taux de transaminases hépatiques survient

Tableau 2. Quelques médicaments à action générale contre le psoriasis

Médicament	Posologie habituelle (adultes) ¹	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ²⁰
Rétinoïde			
Acitrétine – générique <i>Soriatane</i> (Allergan; Stiefel aux É.-U.)	10-50 mg PO 1 f.p.j. ³	1 778,40 \$ 3954,10	116,70 \$ 246,20
Inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE4)			
Aprémilast – <i>Otezla</i> (Celgene)	30 mg PO 2 f.p.j. ⁴	10 194,00	3829,00
Immunosuppresseurs			
Cyclosporine – générique <i>Neoral</i> (Novartis) <i>Gengraf</i> (Abbvie)	2,5-5 mg/kg/jour PO en 2 doses fractionnées	1 416,20 1 536,00 1 253,30	698,70 1 122,70 N.H.C.
Méthotrexate, oral – générique	7,5-25 mg/sem. PO en dose unique ou en 3 doses fractionnées sur 36 h	86,30	22,80
Méthotrexate, par injection – générique	10-25 mg SC ou IM 1 fois par semaine	17,50	88,70
<i>Otrexup</i> ⁵ (Antares)	10-25 mg SC 1 fois par semaine	1 949,40	N.H.C.
<i>Rasuvo</i> ⁵ (Medac)	10-25 mg SC 1 fois par semaine	1 479,00	N.H.C.
<i>Metosject</i> (Medexus)	10-25 mg SC ou IM 1 fois par semaine	N.D.	375,40
Inhibiteurs du TNF			
Adalimumab – <i>Humira</i> ^{6,7} (Abbvie)	80 mg SC à la sem. 0, 40 mg à la sem. 1, puis 40 mg q2 sem. ⁸	15 522,30	4873,90
Certolizumab pégol – <i>Cimzia</i> (UCB)	400 mg SC q2 sem. ⁹	25 964,60	8412,70
Étanercept – <i>Enbrel</i> ¹⁰ (Amgen) <i>Brenzys</i> ²¹ (Samsung Bioepis) <i>Erelzi</i> ²¹	50 mg SC 2 fois par semaine x 12 semaines, puis 1 fois par semaine	15 522,20 N.D. N.D.	5139,80 3228,30 3228,30
Infliximab – <i>Remicade</i> (Janssen)	5 mg/kg IV aux semaines 0, 2 et 6, puis q8 semaines ¹¹	9342,60 ¹²	6251,30 ¹²
Infliximab; Infliximab-abda aux É.-U. – <i>Renflexis</i> ¹³ (Merck)		5843,10 ¹²	3944,00 ^{12,22}
Infliximab; Infliximab-dyyb aux É.-U. – <i>Inflectra</i> ¹³ (Pfizer)		7570,20 ¹²	3323,30 ¹²
Antagoniste de l'IL-12/23			
Ustékinumab – <i>Stelara</i> (Janssen)	45 ou 90 mg ¹⁴ SC aux semaines 0 et 4, puis q12 semaines	11 002,30	4845,80
Antagonistes de l'IL-17A¹⁵			
Brodalumab ¹⁶ – <i>Siliq</i> (Valeant; Bausch Health aux É.-U.)	210 mg SC aux sem. 0, 1 et 2, puis q2 semaines	10 500,00	3870,00 ²²
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.	16 104,00	5007,80
Sécukinumab – <i>Cosentyx</i> (Novartis)	300 mg ¹⁷ SC aux sem. 0, 1, 2, 3 et 4, puis q4 semaines	15 534,00 ¹⁸	5261,00
Antagonistes de l'IL-23			
Guselkumab – <i>Tremfya</i> (Janssen)	100 mg SC aux sem. 0 et 4, puis q8 semaines	21 718,90 ¹²	6456,10 ¹²
Risankizumab; Risankizumab-rzaa aux É.-U. – <i>Skyrizi</i> (Abbvie)	150 mg SC aux semaines 0 et 4, puis q12 semaines	14 750,00	5206,40
Tildrakizumab-asnm – <i>Ilumya</i> (Sun)	100 mg SC aux sem. 0 et 4, puis q12 semaines ¹⁹	13 256,00	N.H.C.

N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non commercialisé aux É.-U.

1. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

2. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 3 mois à la dose d'entretien habituelle la plus faible chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 juin 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

3. Certains experts cliniciens recommandent de ne pas dépasser 25 mg/jour pour éviter les effets indésirables.

4. La dose initiale recommandée est de 10 mg; elle doit être augmentée à 30 mg sur 5 jours pour réduire le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux. Après l'augmentation graduelle de la dose, la dose d'entretien est de 30 mg 2 fois par jour; laquelle doit être réduite à 30 mg 1 fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min).

5. Présenté en auto-injecteurs à dose unique.

6. Trois biosimilaires, soit l'adalimumab-atto (*Amjevita*), l'adalimumab-adbm (*Cyltezo*) et l'adalimumab-adaz (*Hyrmoz*) ont reçu l'homologation de la FDA, mais ne sont pas encore commercialisés. *Amjevita*, *Cyltezo* et *Hyrmoz* ne sont pas homologués au Canada. Un biosimilaire de l'adalimumab (*Hadlima*) a reçu l'homologation de Santé Canada, mais n'est pas encore commercialisé.7. *Humira Citrate-free* ne contient pas de citrate comme tampon, lequel a été lié à des douleurs au point d'injection (Nash P et coll. Rheumatol Ther 2016; 3:257). Les autres différences par rapport à *Humira* original sont une aiguille plus fine et un volume plus faible à injecter. Au Canada, *Humira* à 100 mg/mL ne contient pas de citrate comme tampon et le volume d'injection est réduit par rapport à *Humira* à 50 mg/mL.

8. Certains patients pourraient nécessiter 40 mg par semaine pour bien maîtriser la maladie.

9. Un autre schéma posologique possible chez les patients de ≤ 90 kg consiste en 400 mg s.c. aux semaines 0, 2 et 4, puis 200 mg toutes les 2 semaines.

10. Deux biosimilaires, soit l'étanercept-szss (*Erelzi*) et étanercept-ykro (*Etico*; non homologué au Canada) ont été homologués par la FDA, mais ne sont pas encore commercialisés.

11. Certains patients pourraient nécessiter des doses plus fréquentes (toutes les 4 ou 6 semaines) et/ou plus fortes (10 mg/kg) pour bien maîtriser la maladie.

12. Prix basé sur deux doses de 400 mg d'infliximab et sur deux doses de 100 mg de guselkumab.

13. Biosimilaire de l'infliximab.

14. La dose est de 45 mg chez les patients de ≤ 100 kg et de 90 mg chez les patients de > 100 kg.

15. Le brodalumab cible le récepteur de l'IL-17A tandis que l'ixékizumab et le sécukinumab ciblent l'IL-17A.

16. Le brodalumab est disponible seulement dans le cadre d'un programme de soutien aux patients de SILIQ (un programme REMS [Risk Evaluation Mitigation Strategy] aux É.-U.) puisque des idées et des comportements suicidaires, y compris des suicides, ont été observés chez les patients sous ce médicament.

17. Pour certains patients, 150 mg seraient suffisants.

18. Une boîte contenant une dose de 300 mg (deux stylos ou seringues de 150 mg/mL) coûte le même prix qu'une boîte contenant une dose de 150 mg/mL (un stylo ou une seringue de 150 mg/mL).

19. La monographie recommande que le tildrakizumab soit administré par un professionnel de santé.

20. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 3 mois à la dose d'entretien habituelle la plus faible chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, juin 2019). Le prix de la cyclosporine et de l'infliximab est calculé pour un patient de 80 kg.

21. Biosimilaires de l'étanercept.

22. Prix obtenu auprès de la liste du Programme de médicaments de l'Ontario : www.formulary.health.gov.on.ca/formulary/.

chez environ le tiers des patients; le taux se normalise habituellement même si le traitement se poursuit, mais l'hépatite symptomatique due aux rétinoïdes peut survenir et elle évolue rarement vers la cirrhose. Baisse du cholestérol HDL, hypertriglycéridémie, hyperostose, conjonctivite, érosion et opacité cornéennes, iritis et perte de l'acuité visuelle sont aussi observées.

Interactions médicamenteuses – L'alcool en concomitance avec l'acitrétine peut entraîner la formation d'étrétinate, un rétinolide tératogène dont la demi-vie d'élimination est plus longue que celle de l'acitrétine; les femmes en âge de procréer ne doivent pas consommer d'alcool durant un traitement par l'acitrétine et pendant deux mois après l'arrêt. L'acitrétine diminue l'efficacité des contraceptifs oraux à base de progestatifs (minipilules); ces contraceptifs ne sont pas recommandés chez les femmes sous acitrétine. L'emploi concomitant d'acitrétine et de méthotrexate augmente le risque d'hépatotoxicité et est contre-indiqué. La coadministration d'acitrétine et de tétracyclines peut accroître la pression intracrânienne et le risque d'hypertension intracrânienne bénigne, elle est donc contre-indiquée. La coadministration d'acitrétine et de suppléments contenant de la vitamine A peut augmenter le risque de toxicité de la vitamine A.

Grossesse et allaitement – L'acitrétine est un tératogène à action prolongée; les patientes ne doivent pas débuter une grossesse ni donner du sang pendant qu'elles prennent le médicament et pendant au moins 3 ans après avoir arrêté le traitement. L'acitrétine est sécrétée dans le lait maternel et ne doit pas être utilisée chez les femmes qui allaitent.

APRÉMILAST – L'inhibiteur de la phosphodiesterase 4 aprémilast (*Otezla*) est homologué par Santé Canada et la FDA dans le traitement oral du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes. Dans deux études à répartition aléatoire et à double insu totalisant 1257 patients, significativement plus de sujets ont obtenu une réponse PASI 75 après 16 semaines sous l'aprémilast que sous le placebo (33 et 29 % c. 5 et 6 %) ^{17,18}. Dans une phase de prolongation de l'étude, 45,9 % des patients qui avaient poursuivi le traitement par l'aprémilast ont maintenu la réponse après deux ans de traitement ¹⁹.

Effets indésirables – Les effets indésirables les plus fréquents liés à l'aprémilast durant les études cliniques étaient diarrhée, nausées, infection des voies respiratoires supérieures et céphalées. Ces effets ont été rapportés plus fréquemment durant les deux premières semaines du traitement et avaient tendance à disparaître avec la poursuite du traitement; l'augmentation progressive de la dose initiale améliore la tolérabilité. L'aprémilast augmente le risque de dépression. Une perte pondérale de 5 à 10 % a été rapportée.

Interactions médicamenteuses – L'aprémilast est métabolisé principalement par le CYP3A4; l'emploi concomitant avec des inducteurs puissants des isoenzymes du cytochrome P450 comme la rifampine ou la carbamazépine réduit l'efficacité de l'aprémilast; il n'est par conséquent pas recommandé ¹⁶.

Grossesse et allaitement – Aucune étude adéquate n'a porté sur l'aprémilast chez les femmes enceintes. Des fausses-couches, des anomalies squelettiques, la dystocie

et de faibles poids à la naissance ont été rapportés chez les animaux ayant reçu l'aprémilast à des doses supérieures à celles recommandées chez l'humain. L'aprémilast a été détecté dans le lait de souris allaitantes. Il n'existe pas de données relatives à la présence d'aprémilast dans le lait maternel ni à ses effets sur le nourrisson allaité ou la production du lait.

AGENTS BIOLOGIQUES

Une mise à jour des lignes directrices sur le traitement du psoriasis avec les agents biologiques a récemment été publiée ²⁰. Les agents biologiques semblent être le traitement le plus efficace contre le psoriasis modéré à sévère, mais ils peuvent perdre de leur efficacité avec le temps et les données tirées d'études comparatives directes avec ajustement posologique minutieux sont limitées ^{11,21}. Chez les patients dont la réponse était inadéquate sous la monothérapie, l'association d'un agent biologique et de la photothérapie ou d'un traitement classique à action générale peut améliorer les résultats, mais les données sont limitées et l'innocuité prolongée de ces associations est inconnue. Le passage d'un agent biologique à un autre lorsque la réponse au premier était insatisfaisante s'est montré efficace chez certains patients.

INHIBITEURS DU TNF – Quatre inhibiteurs du TNF, soit l'**étanercept** (*Enbrel* et biosimilaires), l'**infliximab** (*Remicade* et biosimilaires), l'**adalimumab** (*Humira* et biosimilaire [biosimilaires aux É.-U.]) et le **certolizumab pégol** (*Cimzia*) sont homologués par Santé Canada et la FDA dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère. Dans une revue d'études à répartition aléatoire et à double insu ayant comparé l'efficacité de ces médicaments dans cette indication, les taux de réponse PASI 75 sous l'infliximab, l'adalimumab et l'étanercept sur 12 semaines étaient respectivement de 78,6, 70,5 et 48,1 % ²². Dans deux études à répartition aléatoire, les taux de réponse PASI 75 sous le certolizumab pégol étaient de 66,5 et 81,4 % par rapport à 6,5 et 11,6 % sous le placebo ²³. Le méthotrexate en association avec les inhibiteurs du TNF améliore l'efficacité et réduit le risque de formation d'anticorps dirigés contre les médicaments ²⁰.

Effets indésirables – Des infections graves, y compris infections bactériennes (surtout pneumonies et cellulites), histoplasmoses, réactivation du virus de l'hépatite B et de la tuberculose (TB) ont été rapportées sous tous les inhibiteurs du TNF, en particulier durant les 2 à 7 premiers mois du traitement ²⁴. Ces médicaments ne doivent pas être administrés aux patients atteints d'une infection évolutive localisée ou chronique. Il faut procéder au dépistage de la TB avant d'instaurer un traitement par anti-TNF, puis annuellement. Des lymphomes et autres cancers ont été rapportés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant reçu un inhibiteur du TNF, mais une relation de cause à effet n'a pas été établie. Les inhibiteurs du TNF ne doivent généralement pas être utilisés chez les patients ayant eu un cancer récent. L'exacerbation ou l'apparition d'insuffisance cardiaque, de pancytopenie et de troubles démyélinisants comme la sclérose en plaques ont été rapportées ²⁵. Les anti-TNF sont associés au développement d'auto-anticorps et à l'induction d'un syndrome lupoïde.

Une revue d'études cliniques a montré que les anticorps anti-médicaments réduisent l'efficacité de l'infliximab et de l'adalimumab, mais pas celle de l'étanercept²⁶.

ANTAGONISTE DE L'IL-12/23 – L'ustékinumab (Stelara), un anticorps monoclonal humain dirigé contre la sous-unité p40 partagée par les interleukines (IL)-12 et 23, est homologué par Santé Canada et la FDA dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère²⁷. Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu, une réponse PASI 75 a été observée chez 66,7 % des patients sous l'ustékinumab à 45 mg et chez 75,7 % des patients sous 90 mg, comparativement à 3,7 % des patients sous le placebo²⁸. Dans une autre étude à répartition aléatoire, l'ustékinumab s'est montré plus efficace que l'étanercept (réponses PASI 75 sous l'ustékinumab à 45 et 90 mg respectivement : 67,5 et 73,8 % c. 56,8 % sous l'étanercept)²⁹.

Effets indésirables – Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le cadre des études cliniques ayant porté sur l'ustékinumab étaient rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures et céphalées. L'ustékinumab est lié à des infections graves (y compris la TB) et à des cancers, mais les évaluations d'innocuité à long terme n'ont pas fait ressortir une hausse du risque³⁰. Il faut procéder au dépistage de la TB avant d'instaurer le traitement. Des réactions d'hypersensibilité (y compris la pneumonite) et (chez un patient) une leucoencéphalopathie postérieure réversible ont été rapportées. Des anticorps anti-médicaments se sont développés; ils pourraient réduire l'efficacité de l'ustékinumab.

ANTAGONISTES DE L'IL-17A – Trois antagonistes de l'IL-17A, soit le **sécukinumab (Cosentyx)**, l'**ixékizumab (Taltz)** et le **brodalumab (Siliq)** ont reçu l'homologation de Santé Canada et de la FDA dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes. L'anticorps IgG1 humain sécukinumab et l'anticorps IgG4 humanisé ixékizumab ciblent l'IL-17A. L'anticorps IgG2 humain brodalumab se lie plutôt au récepteur de l'IL-17A. Aucune étude de comparaison directe portant sur ces trois agents n'a été menée dans cette indication, mais leurs taux de réponse PASI 75 sont comparables : 77-87 % sous le sécukinumab, 87-89 % sous l'ixékizumab et 83-86 % sous le brodalumab³¹⁻³³. Dans les études cliniques, le sécukinumab et l'ixékizumab ont été plus efficaces que l'étanercept et les trois antagonistes de l'IL-17A se sont montrés plus efficaces que l'ustékinumab³⁴⁻³⁸.

Effets indésirables – Les antagonistes de l'IL-17A sont associés à un risque accru de candidoses mucocutanées^{39,40}. Des infections plus graves ont aussi été rapportées à l'emploi des antagonistes de l'IL-17A. Il faut procéder au dépistage de la TB avant d'instaurer le traitement. Il existe des rapports de survenue et d'exacerbation de la maladie de Crohn et de colite ulcéreuse avec ces médicaments.

Des anticorps neutralisants se sont développés chez certains patients sous le sécukinumab, mais ils ne semblent pas être associés à une perte d'efficacité. La formation d'anticorps neutralisants associée à une perte d'efficacité a été rapportée pour l'ixékizumab et le brodalumab.

Les effets indésirables les plus fréquents liés au **sécukinumab** durant les études cliniques étaient rhinopharyngite, diarrhée et infection des voies respiratoires supérieures. Les effets

indésirables les plus fréquents liés à l'**ixékizumab** étaient rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures et réactions au point d'injection, lesquelles ont été observées chez 10 à 15 % des patients. Les effets indésirables fréquents liés au **brodalumab** étaient arthralgie, céphalées, fatigue, diarrhée, douleur oropharyngée, nausées, myalgie, réaction au point d'injection, grippe, neutropénie et infection à teignes. Des idées et des comportements suicidaires, y compris quatre suicides ont été rapportés durant les études cliniques portant sur le brodalumab auprès de patients atteints de psoriasis en plaques. En raison de ce risque, le brodalumab est restreint à un programme de soutien aux patients de *SILIQ* (un programme REMS [Risk Evaluation Mitigation Strategy] aux É.-U.). Aucune association entre l'ixékizumab ou le sécukinumab et des comportements suicidaires n'a été rapportée à ce jour⁴¹.

ANTAGONISTES DE L'IL-23 – L'anticorps IgG1 humain **guselkumab (Tremfya)** et les anticorps monoclonaux IgG1 humanisés **tildrakizumab (Ilumya)**; non homologué au Canada) et **risankizumab (Skyrizi)** sont homologués par Santé Canada et la FDA dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes. Ils se lient sélectivement à la sous-unité p19 de l'IL-23 et l'empêchent de se lier aux récepteurs de l'IL-23, ce qui prévient la libération en aval des cytokines proinflammatoires (comme l'IL-17A) et des chimiokines⁴²⁻⁴⁴.

Le **guselkumab** s'est montré plus efficace qu'un placebo, l'ustékinumab ou l'adalimumab dans le cadre d'études à répartition aléatoire et à double insu. Dans une étude, significativement plus de patients ont obtenu une réponse PASI 90 après 16 semaines sous le guselkumab (73,3 %) que sous l'adalimumab (49,7 %) ou un placebo (2,9 %)⁴⁵. Dans une autre étude menée auprès de patients dont le psoriasis n'avait pas adéquatement répondu à l'ustékinumab, le passage au guselkumab a été significativement plus efficace que la poursuite du traitement par l'ustékinumab⁴⁶. Le guselkumab s'est aussi montré efficace chez les patients qui n'avaient pas répondu à l'adalimumab⁴⁷.

Dans deux études à répartition aléatoire et à double insu, significativement plus de patients ont obtenu une réponse PASI 75 après 12 semaines sous le **tildrakizumab** comparativement à un placebo (64 et 61 % c. 6 %) ou à l'étanercept (61 c. 48 %)⁴⁸.

Dans les études cliniques, le **risankizumab** s'est montré plus efficace qu'un placebo, l'ustékinumab ou l'adalimumab. Dans deux études à répartition aléatoire et à double insu, significativement plus de patients ont obtenu une réponse PASI 90 après 16 semaines sous le risankizumab (75,3 et 74,8 %) que sous un placebo (4,9 et 2,0 %) ou l'ustékinumab (42,0 et 47,5 %)⁴⁹. Dans une autre étude, significativement plus de patients ont obtenu une réponse PASI 90 après 16 semaines sous le risankizumab par rapport à l'adalimumab (72,4 c. 47,4 %). Chez les patients qui avaient initialement obtenu une réponse intermédiaire (PASI 50-< 90) à l'adalimumab après 16 semaines, le passage au risankizumab s'est montré plus efficace que la poursuite de l'adalimumab⁵⁰.

Effets indésirables – Les effets indésirables les plus fréquents liés au **guselkumab** sont infection à teignes, infection à virus herpès simplex et gastro-entérite. Des réactions

d'hypersensibilité et des infections graves, y compris des infections fongiques profondes se sont produites chez les patients sous le médicament. La formation d'anticorps a été rapportée à l'emploi du guselkumab, mais on ignore s'ils réduisent l'efficacité du médicament.

Dans les études cliniques, les effets indésirables les plus fréquents liés au **tildrakizumab** étaient infection des voies respiratoires supérieures, réactions au point d'injection et diarrhée. Les réactions d'hypersensibilité (œdème de Quincke et urticaire) étaient rares. Des anticorps neutralisants se sont développés chez 2,5 % des patients sous le tildrakizumab pendant jusqu'à 64 semaines, mais on ignore s'ils réduisent l'efficacité du médicament.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous le **risankizumab** étaient infection des voies respiratoires supérieures, fatigue, réactions au point d'injection et infection à teignes. Après 52 semaines, des anticorps neutralisants s'étaient développés chez 14 % des patients sous le risankizumab; chez certains d'entre eux, les titres élevés d'anticorps étaient associés à de faibles concentrations du médicament et à une diminution de la réponse clinique.

Il faut procéder au dépistage de la TB avant d'entreprendre un traitement par un antagoniste de l'IL-23.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Les patients sous un **agent biologique** ne doivent pas recevoir de vaccins vivants. Les cytokines proinflammatoires altèrent la formation des isoenzymes du cytochrome P450. Le fait d'entreprendre le traitement avec un inhibiteur du TNF, de l'IL-17A, de l'IL-12 ou de l'IL-23 normalise la formation des isoenzymes du cytochrome P450 et modifie le métabolisme des substrats du CYP; il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des substrats dont l'indice thérapeutique est étroit, comme la warfarine ou la cyclosporine. L'**ustékinumab** peut diminuer l'effet protecteur des immunothérapies anti-allergéniques.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Les **inhibiteurs du TNF** sont généralement considérés comme sûrs pendant la grossesse. Le transfert placentaire des anticorps anti-TNF est plus important à la fin du deuxième trimestre et durant le troisième trimestre, surtout dans le cas de l'infliximab et de l'adalimumab. Le transfert placentaire est minime sous le certolizumab pégol. Les anticorps IgG humains traversent le placenta (surtout pendant le troisième trimestre). Il n'existe pas de données adéquates relatives à l'emploi de l'**ustékinumab**, des **antagonistes de l'IL-17A** ou des **antagonistes de l'IL-23** chez les femmes enceintes¹.

Les **inhibiteurs du TNF** sont généralement considérés sûrs chez les femmes qui allaitent; on s'attend à ce que les concentrations sériques des inhibiteurs du TNF dans le lait maternel soient minimales⁸. L'**ustékinumab** a été détecté dans le lait des guenons allaitantes. Il n'existe aucune donnée relative à la présence de l'**ustékinumab**, des **antagonistes de l'IL-17A** ou des **antagonistes de l'IL-23** dans le lait maternel, ni à leurs effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait. ■

Contenu additionnel à consulter en ligne

Tableau comparateur : Quelques corticostéroïdes topiques (en anglais)

<http://medicalletter.org/TML-article-1520d>

Tableau développé : Quelques médicaments contre le psoriasis (en anglais)

<http://medicalletter.org/TML-article-1574b>

1. MB Hoffman et coll. Psoriasis during pregnancy: characteristics and important management recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 11:709.
2. Calcipotriene for psoriasis. *Med Lett Drugs Ther* 1994; 36:70.
3. Mousse de calcipotriène/bétaméthasone (Enstilar) pour traiter le psoriasis. *Lettre Médicale* 2016; 40:10.
4. Calcitriol (Vectical) pour traiter le psoriasis en plaques léger à modéré. *Lettre Médicale* 2009; 33:46.
5. DM Pariser et coll. Halobetasol 0.01%/tazarotene 0.045% lotion in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: maintenance of therapeutic effect after cessation of therapy. *J Drugs Dermatol* 2018; 17:723.
6. A Menter et coll. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:643.
7. A Dattola et coll. Update of calcineurin inhibitors to treat inverse psoriasis: A systematic review. *Dermatol Ther* 2018; 31:e12728.
8. DC Butler et coll. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation. Part II: lactation. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70:417.
9. X Chen et coll. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10:CD009481.
10. MB Totonchy et MW Chiu. UV-based therapy. *Dermatol Clin* 2014; 32:399.
11. E Sbidian et coll. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12: CD011535.
12. RB Warren et coll. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389:528.
13. ED Dommasch et coll. Risk of serious infection in patients receiving systemic medications for the treatment of psoriasis. *JAMA Dermatol* 2019 May 10 (epub).
14. VM Heydendael et coll. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349:658.
15. I Flytström et coll. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008; 158:116.
16. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2017 September 18 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.
17. K Papp et coll. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol* 2015; 73:37.
18. C Paul et coll. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized con-

- trolled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol* 2015; 173:1387.
19. K Reich et coll. Safety and efficacy of apremilast through 104 weeks in patients with moderate to severe psoriasis who continued on apremilast or switched from etanercept treatment: findings from the LIBERATE study. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2018; 32:397.
20. A Menter et coll. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80:1029.
21. A Egeberg et coll. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2018; 78:509.
22. IH Kim et coll. Comparative efficacy of biologics in psoriasis: a review. *Am J Clin Dermatol* 2012; 13:365.
23. AB Gottlieb et coll. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *J Am Acad Dermatol* 2018; 79:302.
24. 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.
25. AL Semble et coll. Safety and tolerability of tumor necrosis factor- α inhibitors in psoriasis: a narrative review. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15:37.
26. L Hsu et coll. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2014; 170:261.
27. Ustékinumab (Stelara) pour traiter le psoriasis. *Lettre Médicale* 2010; 33:87.
28. KA Papp et coll. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371:1675.
29. CE Griffiths et coll. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010; 362:118.
30. KA Papp et coll. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol* 2013; 168:844.
31. Sécukinumab (Cosentyx) contre le psoriasis. *Lettre Médicale* 2015; 39:3.
32. Ixékizumab (Taltz) – Un deuxième inhibiteur de l'IL-17A pour traiter le psoriasis. *Lettre Médicale* 2016; 40:21.
33. Brodalumab (Siliq) – Un autre antagoniste de l'IL-17A contre le psoriasis. *Lettre Médicale* 2017; 41:70.
34. M Lebwohl et coll. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med* 2015; 373:1318.
35. J Bagel et coll. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin in patients with moderate to severe plaque psoriasis (16-week CLARITY results). *Dermatol Ther (Heidelb)* 2018; 8:571.
36. K Reich et coll. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. *Br J Dermatol* 2017; 177:1014.
37. RG Langley et coll. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014; 371:326.
38. CE Griffiths et coll. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 2015; 386:541.
39. A Deodhar et coll. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther* 2019; 21:111.
40. KA Papp et coll. Infections from seven clinical trials of ixekizumab, an anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2017; 177:1537.
41. A Chiricozzi et coll. No meaningful association between suicidal behavior and the use of IL-17A-neutralizing or IL-17RA-blocking agents. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15:1653.
42. Guselkumab (Tremfya) contre le psoriasis. *Lettre Médicale* 2017; 41:131.
43. Tildrakizumab (Ilumya) – Un autre antagoniste de l'IL-23 dans le traitement du psoriasis. *Lettre Médicale* 2019; 42:164.
44. Risankizumab (Skyrizi) contre le psoriasis. *Lettre Médicale* 2019; 43:33.
45. A Blauvelt et coll. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76:405.
46. RG Langley et coll. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol* 2018; 178:114.
47. K Reich et coll. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76:418.
48. 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.
49. KB Gordon et coll. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet* 2018; 392:650.
50. K Reich et coll. Efficacy and safety of continuous risankizumab or switching from adalimumab to risankizumab treatment in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from the phase 3 IMMvent trial. American Academy of Dermatology Annual Meeting, Washington, DC, March 1-5, 2019. Poster 10218.

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 Activities** – Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Answer 10 questions per issue and submit answers online. Earn 2 credits/activity. A score of 70% or greater is required to pass the exam.
- **Comprehensive Activity** – 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 activities allow you to learn at your own pace in the comfort of your home or office. Comprehensive activities are offered every January and July enabling you to earn up to 52 credits per year. \$79.50/activity.
- **Paid Individual Activities** – Available to nonsubscribers. Answer 10 questions per activity and submit answers online. Earn 2 credits/activity. \$15/activity. 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:

Jeffrey Weinberg, M.D., has disclosed that he has received clinical research grants from, participated in speakers' bureaus for, and/or served on advisory boards for Abbvie, Amgen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Galderma, Leo, Lilly, Novartis, and Valeant.

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 activity, the participant will be able to:

1. Explain the current approach to the management of plaque psoriasis.
2. Discuss the pharmacologic options available for treatment of plaque psoriasis and compare them based on their efficacy, dosage and administration, adverse effects, drug interactions, and cost.

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 1574 Questions

(Correspond to questions #111-120 in Comprehensive Exam #80, available July 2019)

Drugs for Psoriasis

- For treatment of plaque psoriasis, the most effective topical formulation is generally:
 - an ointment
 - a cream
 - a foam
 - a spray
- For topical treatment of plaque psoriasis, calcipotriene is about as effective as a:
 - low-potency corticosteroid
 - medium-potency corticosteroid
 - high-potency corticosteroid
 - super-high-potency corticosteroid
- Tazarotene:
 - has a therapeutic effect that may persist after treatment is stopped
 - may be better tolerated when used with a topical corticosteroid
 - is contraindicated for use during pregnancy
 - all of the above
- In one clinical trial, a PASI 75 response was achieved with SC methotrexate after 16 weeks in about what percentage of patients?
 - 40%
 - 60%
 - 75%
 - 90%
- Cyclosporine:
 - is at least as effective as methotrexate for treatment of moderate to severe plaque psoriasis
 - can cause nephrotoxicity
 - is considered relatively safe for use during pregnancy
 - all of the above
- In clinical trials, a PASI 75 response was achieved with apremilast after 16 weeks in about what percentage of patients?
 - 30%
 - 45%
 - 60%
 - 75%
- Use of methotrexate with a TNF inhibitor:
 - significantly decreases the risk of infection
 - increases the risk of developing Crohn's disease
 - may decrease the risk of anti-drug antibody formation
 - all of the above
- In clinical trials, the IL-17A antagonists were shown to be more effective for treatment of moderate to severe plaque psoriasis than:
 - phototherapy
 - apremilast
 - guselkumab
 - ustekinumab
- Which of the following biologic agents has been associated with an increased risk of suicidal ideation and behavior?
 - adalimumab
 - brodalumab
 - guselkumab
 - ustekinumab
- Which of the following statements about the use of biologic agents during pregnancy is true?
 - TNF inhibitors are generally considered safe
 - placental transfer of anti-TNF antibodies is highest during the first trimester
 - human IgG antibodies do not cross the placenta
 - all of the above

ACPE UPN: Per Issue Exam: 0379-0000-19-574-H01-P; Release: June 17, 2019, Expire: June 17, 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, MLS, 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.