

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 20

27 janvier 2020

ML
1588

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Médicaments contre le rhumatisme psoriasiquep. 155

Message Important à propos du Copyright

Les publications du Medical Letter sont protégés 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 clientele: 800-211-2769

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 20 (ML 1588)

27 janvier 2020

ML
1588

DANS CE NUMÉRO

Médicaments contre le rhumatisme psoriasiquep. 155

Bonne et heureuse année!

N'oubliez pas de visiter régulièrement notre site Web et notre appli pour appareils mobiles pour y trouver du contenu exclusif en ligne.

Médicaments contre le rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une arthropathie inflammatoire chronique associée au psoriasis. Une revue récente a révélé qu'environ 20 % des patients atteints de psoriasis souffrent de rhumatisme psoriasique¹. Une mise à jour des lignes directrices sur le traitement du rhumatisme psoriasique est parue récemment².

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

AINS – Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) atténuent les symptômes du rhumatisme psoriasique. Ils s'utilisent en monothérapie chez les personnes dont l'atteinte est légère.

Dyspepsie, de même qu'ulcération, perforation et saignements gastro-intestinaux surviennent à l'emploi des AINS. Les AINS non sélectifs perturbent la fonction plaquettaire et prolongent le temps de saignement. L'AINS sélectif de la COX-2 célécoxib (*Celebrex* et génériques) n'affecte pas les plaquettes de façon significative et a moins tendance que les AINS non sélectifs à causer la toxicité gastro-intestinale, mais il pourrait avoir un effet prothrombotique³. Tous les AINS inhibent les prostaglandines rénales, réduisent le débit sanguin rénal, causent la rétention liquidienne et pourraient causer l'hypertension et l'insuffisance rénale chez certains patients.

CORTICOSTÉROÏDES – Lorsque seules quelques articulations sont atteintes, l'injection intra-articulaire d'un corticostéroïde permet de soulager les symptômes. De faibles doses de corticostéroïdes à action générale (5-10 mg/jour) ont également été utilisées brièvement pour soulager les symptômes. La corticothérapie à action générale prolongée augmente le risque d'infection et cause rétention liquidienne, ostéoporose, ostéonécrose, cataractes, glaucome, troubles de la cicatrisation, acné, insomnie, troubles de l'humeur, syndrome de Cushing, hyperglycémie et suppression surrénalienne; elle n'est donc pas recommandée.

Résumé : Traitement du rhumatisme psoriasique

- ▶ Les AINS soulagent les symptômes articulaires et s'utilisent en monothérapie chez les patients dont l'atteinte est légère.
- ▶ Lorsque seules quelques articulations sont atteintes, l'injection intra-articulaire d'un corticostéroïde soulage les symptômes d'arthrite. De faibles doses de corticostéroïdes à action générale peuvent également être utilisées à court terme pour soulager les symptômes.
- ▶ Les ARMM classiques sont utilisés en traitement de première intention du rhumatisme psoriasique léger à modéré; le méthotrexate, le léflunomide (*Arava* et génériques) et la sulfasalazine (*Salazopyrin* et générique; *Azulfidine* et génériques aux É.-U.) sont les ARMM classiques les plus souvent utilisés.
- ▶ L'aprémilast (*Otezla*) est sûr et légèrement efficace; il serait une solution de rechange aux ARMM chez les patients souffrant de rhumatisme psoriasique léger à modéré, mais il n'a pas montré ralentir la formation de lésions articulaires et il est coûteux.
- ▶ Les inhibiteurs du TNF sont recommandés dans le traitement de première intention du rhumatisme psoriasique modéré à sévère. Ils sont préférables chez les patients n'ayant pas répondu adéquatement aux ARMM classiques. Les patients qui ne répondent pas à un inhibiteur du TNF pourraient répondre à un autre.
- ▶ L'inhibiteur des interleukines 12 et 23 ustékinumab (*Stelara*) ou les inhibiteurs de l'IL-17A sécukinumab (*Cosentyx*) et ixékizumab (*Taltz*) sont utilisés chez les patients n'ayant pas répondu à un ou à plusieurs inhibiteurs du TNF.
- ▶ Le modulateur de costimulation des lymphocytes T abatacept (*Orencia*) est une option possible chez les patients qui n'ont pas répondu à d'autres agents biologiques.
- ▶ L'inhibiteur de la JAK tofacitinib (*Xeljanz*) peut être envisagé chez les patients n'ayant pas répondu aux ARMM classiques ou à un inhibiteur du TNF et qui préfèrent un traitement oral.
- ▶ Les agents biologiques et les inhibiteurs de la JAK s'utilisent en association avec les ARMM classiques, mais ils ne doivent pas être associés à d'autres agents biologiques ni inhibiteurs de la JAK.

ARMM CLASSIQUES

Les antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) classiques (non biologiques) sont utilisés dans le traitement des atteintes légères à modérées ou des atteintes modérées à sévères chez les patients qui sont incapables de prendre les inhibiteurs du TNF ou qui préfèrent un traitement par voie orale. Ils n'ont pas montré pouvoir prévenir la progression des lésions articulaires chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique.

MÉTHOTREXATE – Le méthotrexate (*Metosject* et génériques; *Trexall* et autres aux É.-U.) est probablement l'ARMM classique le plus utilisé dans le traitement du psoriasis et du rhumatisme psoriasique (homologué par Santé Canada

dans les deux indications; non homologué par la FDA contre le rhumatisme psoriasique). Des études d'observation ont rapporté des effets cliniques bénéfiques, mais les données issues d'études contrôlées sont limitées⁴. Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu menée auprès de 851 patients atteints de rhumatisme psoriasique évolutif qui n'avaient jamais reçu de traitement biologique et n'avaient jamais utilisé le méthotrexate dans cette indication, 51 % des patients sous le méthotrexate en monothérapie (dose cible de 20 mg/semaine) ont obtenu une réponse ACR20 (amélioration de 20 % à l'échelle de l'*American College of Rheumatology*) après 24 semaines par rapport à 61 % des patients sous l'étanercept en monothérapie et 65 % des patients sous l'association méthotrexate et étanercept⁵.

Effets indésirables – Aux doses recommandées contre le rhumatisme psoriasique, le méthotrexate est habituellement bien toléré, mais il cause stomatites, anorexie, nausées, vomissements, crampes abdominales, fatigue, hausse des aminotransférases et fibrose hépatique. Les effets indésirables gastro-intestinaux associés au méthotrexate par voie orale ont moins tendance à se produire lorsqu'il est administré par voie parentérale. L'hépatotoxicité est l'effet indésirable grave le plus fréquent; le méthotrexate est contre-indiqué chez les sujets atteints du trouble de consommation d'alcool. Le méthotrexate est immunosuppresseur et ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une infection évolutive. La pneumonite induite par le méthotrexate est rare, mais potentiellement mortelle. L'anémie macrocytaire, la leucopénie et la thrombopénie sont possibles. Il faut surveiller la fonction hépatique et la numération globulaire. Un ralentissement de la fonction rénale et une surdose accidentelle (prise quotidienne plutôt qu'hebdomadaire) sont des causes fréquentes de toxicité hématologique.

Interactions médicamenteuses – Le triméthoprime et d'autres médicaments qui perturbent le métabolisme de l'acide folique intensifient la suppression de la moelle osseuse 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'emploi concomitant de méthotrexate et d'alcool ou de médicaments hépatotoxiques, comme l'acitrétine (*Soriatane* et génériques), pourrait augmenter le risque d'hépatotoxicité.

Grossesse et allaitement – Le méthotrexate est tératogène et abortif; il est donc contre-indiqué pendant la grossesse. Après l'avoir arrêté, les hommes doivent attendre au moins 3 mois et les femmes probablement jusqu'à 6 mois avant de tenter de concevoir un enfant⁶. Le méthotrexate est détecté dans le lait maternel; il est par conséquent contre-indiqué chez les femmes qui allaitent.

LÉFLUNOMIDE – L'inhibiteur oral de la synthèse de la pyrimidine léflunomide (*Arava* et générique) est souvent utilisé dans le traitement du rhumatisme psoriasique chez les patients qui n'ont pas répondu au méthotrexate ou qui ne le tolèrent pas. Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu de 24 semaines menée auprès de 190 patients, la réponse selon le PsARC (*psoriatic arthritis response criteria*) a été de 59 % sous le léflunomide et de 30 % sous le placebo⁷.

Effets indésirables – Le léflunomide est immunosuppresseur. La diarrhée est fréquente. L'alopecie réversible, les éruptions cutanées, l'hypertension, la myélosuppression et la hausse des taux d'aminotransférases ont également été signalées. Le syndrome de Stevens-Johnson, la perte pondérale, la maladie pulmonaire interstitielle, la neuropathie périphérique et la vasculite leucocytoclastique sont rares. En cas de toxicité grave justifiant de mettre un terme au traitement par le léflunomide, il faut administrer la cholestyramine (*Olestyr* et génériques; *Questran* et autres aux É.-U.) pour lier et éliminer le médicament; sans cholestyramine, il faut jusqu'à deux ans pour que les concentrations sériques du médicament deviennent indétectables.

Interactions médicamenteuses – *In vitro*, le léflunomide est métabolisé par les CYP1A2, 2C19 et 3A4. L'emploi concomitant de l'inducteur des isoenzymes du cytochrome P450 rifampine et du léflunomide augmente les concentrations sériques du tériflunomide, le métabolite actif du léflunomide; la prudence est de mise lorsque ces médicaments sont coadministrés. Le tériflunomide abaisse le RIN chez les patients sous warfarine. L'emploi de léflunomide avec des contraceptifs oraux augmente les concentrations sériques d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel. Le tériflunomide est un inhibiteur du CYP2C8 ainsi que des transporteurs de médicaments comme le transporteur d'anions organiques 3 (OAT), la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) et les polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) 1B1 et 1B3; l'emploi du léflunomide avec des substrats du CYP2C8, de l'OAT3, de la BCRP ou des OATP1B1/3 augmente leurs concentrations sériques.

Grossesse et allaitement – Les études animales indiquent que le léflunomide pris pendant la grossesse aurait des effets tératogènes ou augmenterait le risque de mort fœtale. Le médicament est contre-indiqué pendant la grossesse. Il faut mettre fin au traitement avant la conception et les femmes doivent prendre la cholestyramine pour lier le médicament et l'éliminer; sans cholestyramine, il faut jusqu'à deux ans pour que les concentrations sériques du médicament deviennent indétectables. On ne dispose d'aucune donnée relative à la présence du léflunomide dans le lait maternel ni à ses effets sur la production de lait ou sur le nourrisson allaité; en raison du risque d'effets indésirables graves, les femmes sous le léflunomide ne doivent pas allaiter.

SULFASALAZINE – Dans les études cliniques, la sulfasalazine (*Salazopyrin* et génériques; *Azulfidine* et génériques aux É.-U.) a permis de soulager légèrement les symptômes de rhumatisme psoriasique⁸.

Effets indésirables – La sulfasalazine cause fréquemment des troubles gastro-intestinaux. Leucopénie, agranulocytose, oligospermie réversible, syndrome lupoïde et hépatotoxicité ont été signalés.

Interactions médicamenteuses – La sulfasalazine abaisse les concentrations sériques de digoxine (*Toloxin*; *Lanoxin* et autres aux É.-U.). Elle inhibe la thiopurine méthyltransférase (TPMT) et pourrait ralentir le métabolisme de l'azathioprine (*Imuran* et autres; et génériques au Canada) et de la 6-mercaptopurine (6-MP), ce qui augmente leur toxicité, particulièrement chez les patients qui présentent un déficit congénital en TPMT.

Grossesse et allaitement – La sulfasalazine est généralement considérée comme sûre pendant la grossesse, mais des anomalies du tube neural ont été signalées chez des nouveau-nés de femmes qui l'avaient prise pendant la grossesse. La sulfasalazine inhibe l'absorption et le métabolisme de l'acide folique; les femmes enceintes sous sulfasalazine ont besoin de doses plus fortes d'acide folique. La sulfasalazine est sécrétée en petites quantités dans le lait maternel et est considérée comme sûre chez la plupart des femmes qui allaitent, mais en raison d'un risque accru d'hémolyse, les femmes sous sulfasalazine ne devraient pas allaiter les bébés prématurés ou les nourrissons qui présentent une hyperbilirubinémie ou un déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

CYCLOSPORINE – Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, la cyclosporine (*Neoral* et autres; et génériques au Canada) a soulagé légèrement la douleur et autres symptômes dans le cadre de petites études en mode ouvert⁹. Dans une étude de 12 mois, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo menée auprès de 72 patients qui avaient répondu partiellement au méthotrexate, l'ajout de cyclosporine a significativement réduit les signes d'inflammation articulaire, mais n'a pas soulagé la douleur ni amélioré la qualité de vie¹⁰. L'emploi de la cyclosporine est limité par le risque de néphrotoxicité¹¹.

Effets indésirables – Les doses de cyclosporine utilisées dans le traitement du rhumatisme psoriasique sont généralement sûres, mais l'hypertension et la néphrotoxicité sont possibles. La cyclosporine cause également diarrhée, nausées, vomissements, infection, hirsutisme, hyperplasie gingivale, prurit, céphalées, paresthésie et hypertriglycéridémie. L'hyperuricémie et la goutte sont courantes à l'emploi prolongé. Le médicament augmente également le risque de cancer de la peau chez les patients déjà traités par psoralènes et rayons UVA (puvathérapie).

Interactions médicamenteuses – La cyclosporine utilisée avec d'autres médicaments néphrotoxiques comme les aminoglycosides entraîne des effets néphrotoxiques additifs. L'emploi avec des diurétiques d'épargne potassique comme la spironolactone (*Aldactone* et génériques; et générique au Canada) augmente le risque d'hyperkaliémie.

La cyclosporine est à la fois un substrat et un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp); son emploi avec les inhibiteurs du CYP3A4 augmente sa toxicité et son emploi avec les inducteurs du CYP3A4 diminue son efficacité¹².

Grossesse et allaitement – La cyclosporine semble relativement sûre pendant la grossesse, mais elle est associée à un déficit pondéral à la naissance et à la prématurité¹³. Elle est présente dans le lait maternel et des concentrations décelables ont été rapportées chez les nourrissons allaités dont la mère prenait le médicament.

INHIBITEUR DE LA PDE4

APRÉMILAST – L'inhibiteur de la phosphodiesterase-4 (PDE4) par voie orale aprémilast (*Otezla*) est homologué par la FDA dans le traitement du rhumatisme psoriasique évolutif et du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes¹⁴. Il est homologué par Santé Canada, seul ou en association avec le

méthotrexate, dans le traitement du rhumatisme psoriasique évolutif et du psoriasis en plaques modéré à sévère dans les cas de réponse inadéquate, d'intolérance ou de contre-indication aux ARMM utilisés antérieurement. Dans des études à répartition aléatoire et à double insu menées auprès de patients atteints de rhumatisme psoriasique évolutif malgré un traitement par ARMM classiques ou biologiques, le taux de réponse ACR20 après 16 semaines était de 32 à 41 % sous l'aprémilast et de 18 à 19 % sous le placebo; la réponse des patients inclus dans ces études était sensiblement la même qu'ils aient ou non poursuivi leur traitement initial par ARMM classiques¹⁵⁻¹⁷. Dans une phase de prolongation en mode ouvert, 67 % des patients ayant poursuivi le traitement par l'aprémilast avaient obtenu une réponse ACR20 après 5 ans¹⁸. L'aprémilast a également été efficace chez les patients qui n'avaient pas reçu un traitement antérieur par ARMM classiques ou biologiques (réponse ACR20 : 31 c. 16 % sous le placebo et 38 c. 20 %)^{19,20}. Il n'existe aucune étude ayant directement comparé l'aprémilast à un inhibiteur du TNF; dans des études comparatives en mode croisé, le taux de réponse semble être plus faible sous l'aprémilast, et il n'existe pour l'heure aucune preuve qu'il freine les lésions articulaires.

Effets indésirables – Les effets indésirables le plus couramment liés à l'aprémilast dans les études cliniques étaient diarrhée, nausées et céphalées. Ces effets sont survenus le plus souvent au cours des deux premières semaines du traitement et avaient tendance à disparaître avec la poursuite du traitement. Aucun risque accru de cancer ou d'infection grave, y compris la réactivation de la tuberculose (TB) n'a été signalé à ce jour. L'aprémilast augmente le risque de dépression. Une perte de 5 à 10 % du poids corporel a été rapportée.

Interactions médicamenteuses – L'aprémilast est métabolisé principalement par le CYP3A4. L'emploi concomitant d'aprémilast et d'inducteurs puissants des isoenzymes du cytochrome P450 comme la rifampine ou la carbamazépine réduit l'efficacité de l'aprémilast et n'est pas recommandé¹².

Grossesse et allaitement – Il n'existe pas d'études adéquates ayant porté sur l'utilisation de l'aprémilast chez les femmes enceintes. Des fausses-couches, anomalies du squelette, dystocie et déficit pondéral à la naissance ont été rapportés chez les animaux ayant reçu l'aprémilast à des doses supérieures à celles recommandées chez l'homme. L'aprémilast a été détecté dans le lait de souris allaitantes. On ne dispose d'aucune donnée relative à la présence de l'aprémilast dans le lait maternel ni à ses effets sur la production de lait ou sur le nourrisson allaité.

ARMM BIOLOGIQUES

INHIBITEURS DU TNF – Cinq inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF), soit l'**adalimumab** (*Humira* et biosimilaires; un biosimilaire au Canada), le **certolizumab pégol** (*Cimzia*), l'**étanercept** (*Enbrel* et biosimilaires), le **golimumab** (*Simponi*) et l'**influximab** (*Remicade* et biosimilaires) sont homologués par Santé Canada et la FDA dans le traitement du rhumatisme psoriasique évolutif; à l'exception du golimumab, ils sont également homologués dans le traitement du psoriasis. Les inhibiteurs du TNF sont recommandés dans le traitement des atteintes modérées à sévères chez les patients n'ayant

Tableau 1. Quelques médicaments à action générale contre le rhumatisme psoriasique

Médicament	Posologie habituelle (adultes) ¹	Coût au É.-U. ²	Coût au Canada ¹⁷
ARMM classiques			
Cyclosporine ³ – générique <i>Neoral</i> (Novartis) <i>Gengraf</i> (Abbvie)	2,5-4 mg/kg/jour PO en 2 doses fractionnées	1582,70 \$ 3072,00 2518,70	1304,20 \$ 2095,70 N.H.C.
Léflunomide ³ – générique <i>Arava</i> (Sanofi)	10-20 mg PO 1 f.p.j.	501,90 7376,50	444,10 1961,70
Méthotrexate, oral ^{3,18} – générique	7,5-25 mg/semaine PO en une seule dose ou en 3 doses fractionnées sur 36 heures	164,60	45,50
Méthotrexate, par injection ^{3,18} – générique <i>Otrexup</i> ⁴ (Antares) <i>Rasuvo</i> ⁴ (Medac) <i>RediTrex</i> ⁴ (Cumberland) <i>Metobject</i> (Medexus)	10-25 mg SC ou IM 1 fois par semaine 10-25 mg SC 1 fois par semaine 10-25 mg SC 1 fois par semaine 10-25 mg SC 1 fois par semaine 10-25 mg IM 1 fois par semaine	17,50 3898,80 2958,00 P.E.C. N.D.	177,40 N.H.C. N.H.C. N.H.C. 750,70
Sulfasalazine ³ – générique <i>Salazopyrin</i> ; <i>Azulfidine</i> aux É.-U. (Pfizer) entérosolubles – générique <i>Salazopyrin EN-tabs</i> ; <i>Azulfidine EN-tabs</i> aux É.-U.	2-3 g/jour PO en doses fractionnées	133,90 1087,00 191,20 1419,70	127,90 239,40 199,70 365,20
Inhibiteur de la phosphodiesterase-4			
Aprémilast – <i>Otezla</i> (Celgene)	30 mg PO 2 fois par jour ⁵	20 388,00	7147,40
Inhibiteurs du TNF			
Adalimumab – <i>Humira</i> (Abbvie) ^{6,7}	40 mg SC q2 semaines ⁸	31 044,50	9747,80
Certolizumab pégol – <i>Cimzia</i> (UCB)	400 mg SC à 0, 2 et 4 semaines, puis 200 mg q2 semaines ou 400 mg q4 semaines ⁸	25 964,60	8412,70
Étanercept – <i>Enbrel</i> (Amgen) ⁹ biosimilaires <i>Brenzys</i> (Samsung Bioepis) <i>Erelzi</i> (Sandoz)	50 mg SC 1 fois par semaine ⁸	31 044,50 N.D. ⁹ P.E.C. ⁹	10 279,60 6102,10 6102,10
Golimumab – <i>Simponi</i> (Janssen) <i>Simponi IV</i> ; <i>Simponi Aria</i> aux É.-U.	50 mg SC 1 fois par mois 2 mg/kg IV à 0 et 4 semaines, puis q8 semaines	28 854,10 21 822,10	9844,30 11 875,70
Infliximab – <i>Remicade</i> (Janssen) biosimilaires ¹¹ Infliximab; Infliximab-abda aux É.-U. – <i>Renflexis</i> (Merck) Infliximab; Infliximab-dyyb aux É.-U. – <i>Inflectra</i> (Pfizer)	5 mg/kg IV à 0, 2 et 6 semaines, puis q8 semaines ¹⁰	14 013,80 9040,70 11 355,40	12 502,60 5916,00 ¹⁹ 6646,60
Inhibiteur de l'IL-12 et 23			
Ustékinumab – <i>Stelara</i> (Janssen)	45 mg SC à 0 et 4 semaines, puis q12 semaines ⁸	22 004,60	9691,50
Inhibiteurs de l'IL-17A			
Ixékizumab – <i>Taltz</i> (Lilly)	160 mg SC à la semaine 0, puis 80 mg q4 semaines ⁸	32 208,00	10 015,60
Sécukinumab – <i>Cosentyx</i> (Novartis)	150 mg SC aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis q4 semaines ou 150 mg q4 semaines ^{8,12}	31 073,50 ¹³	5261,00
Modulateur de la costimulation des lymphocytes T			
Abatacept – <i>Orencia</i> (BMS)	125 mg SC 1 fois par semaine ou 500-1000 mg ¹⁴ IV à 0, 2 et 4 semaines, puis q4 semaines	26 273,30 ¹⁵	9464,30 ¹⁵
Inhibiteur de la janus kinase (JAK)			
Tofacitinib – <i>Xeljanz</i> (Pfizer) <i>Xeljanz XR</i>	5 mg PO 2 fois par jour ¹⁶ 11 mg PO 1 fois par jour ¹⁶	26 883,80 26 883,80	8493,00 8493,00

P.E.C. : pas encore commercialisé; N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non disponible aux É.-U.

- Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
- 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 chez les adultes (le prix des doses initiales est exclu). Le prix de la cyclosporine, de l'infliximab et de *Simponi Aria* est calculé pour un patient de 80 kg; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly, 5 décembre 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. © 2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Non homologué par Santé Canada ou la FDA dans le traitement du rhumatisme psoriasique.
- Otrexup* et *Rasuvo* sont présentés en auto-injecteurs à usage unique. *RediTrex* est présenté en seringues préremplies à dose unique.
- La dose initiale recommandée est de 10 mg une fois par jour; elle doit être progressivement augmentée jusqu'à 30 mg deux fois par jour sur une période de 5 jours pour réduire le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux. La dose doit être réduite à 30 mg 1 fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min).
- Cinq biosimilaires de l'adalimumab sont homologués aux États-Unis par la FDA, mais ne sont pas encore commercialisés : *Abrilada*, *Amjevita*, *Cyltezo*, *Hadlima* et *Hyrimoz*. Au Canada, un biosimilaire de l'adalimumab (*Hadlima*) a été homologué par Santé Canada, mais n'est pas encore commercialisé.
- Humira Citrate-free* (non commercialisé au Canada) ne contient pas de tampons citrate, qui sont associés à des douleurs au point d'injection (P Nash et coll. *Rheumatol Ther* 2016; 3:257). Les autres différences par rapport à *Humira* original sont une aiguille plus fine et un moins grand volume d'injection.
- La posologie est différente dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave. Chez les patients atteints à la fois de psoriasis et de rhumatisme psoriasique, il faut utiliser la posologie pour le psoriasis. Les médicaments et les posologies pour le traitement du psoriasis sont disponibles à : <https://secure.medicalletter.org/TML-article-1574a>.
- Erelzi* et *Éticovo*, des biosimilaires de l'étanercept, ont reçu l'homologation de la FDA, mais ne sont pas encore commercialisés; au Canada, *Erelzi* et *Brenzys* sont commercialisés.
- Il pourrait être nécessaire d'administrer la dose plus fréquemment (toutes les 4 ou 6 semaines) et/ou une dose plus forte (10 mg/kg) chez certains patients pour bien maîtriser la maladie.
- Deux autres biosimilaires de l'infliximab (*Ixifi*, *Avsola*; ni l'un ni l'autre homologué au Canada) sont homologués par la FDA, mais ne sont pas encore commercialisés.
- Envisager d'augmenter la dose à 300 mg chez les patients dont l'atteinte est toujours active.
- Aux États-Unis, un emballage contenant une dose de 300 mg (deux stylos ou seringues de 150 mg/mL) coûte le même prix qu'un emballage contenant une dose de 150 mg (un stylo ou une seringue de 150 mg/mL).
- La dose intraveineuse est de 500 mg chez les patients de moins de 60 kg, de 750 mg pour les patients de 60 à 100 kg, et de 1000 mg chez les patients de plus de 100 kg.
- Prix pour une dose sous-cutanée.
- La dose doit être réduite à 5 mg 1 fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à grave ou d'insuffisance hépatique modérée ou encore chez les patients sous un inhibiteur puissant du CYP3A4, ou un inhibiteur modéré du CYP3A4 et un inhibiteur puissant du CYP2C19. La dose devrait aussi être réduite chez les patients atteints de lymphopénie, de neutropénie ou d'anémie.
- 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 chez les adultes (le prix des doses initiales est exclu) en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, décembre 2019).
- Au Canada, le méthotrexate est homologué par Santé Canada dans le traitement du rhumatisme psoriasique.
- Prix obtenu auprès de la liste des médicaments du Programme de médicaments de l'Ontario : www.formulary.health.gov.on.ca/formulary/.

jamais été traités et sont préférables chez les patients dont la réponse aux ARMM classiques était inadéquate². Ils ont montré réduire l'activité des atteintes articulaires, prévenir les dommages structuraux et améliorer la fonction; ils auraient également des effets favorables sur les os^{21,22}. Comparativement au méthotrexate, les inhibiteurs du TNF ralentissent la progression de la maladie confirmée par radiographie^{5,23}. Certains patients qui n'ont pas répondu à un inhibiteur du TNF ont répondu à un autre²⁴.

Dans les études cliniques, les taux de réponse ACR20 chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique étaient de 58 % sous l'adalimumab, de 52 à 58 % sous le certolizumab pégol, de 59 % sous l'étanercept, de 58 % sous l'infliximab et de 51 % sous le golimumab après 12 à 14 semaines de traitement^{9,25-27}. Il n'existe aucune étude ayant directement comparé les différents inhibiteurs du TNF dans le traitement du rhumatisme psoriasique.

Traitement d'association – On ignore si l'association d'un ARMM classique et d'un inhibiteur du TNF améliore davantage le taux de réponse chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique qu'un inhibiteur du TNF seul. Dans les études cliniques ayant porté sur les inhibiteurs du TNF qui autorisaient le méthotrexate en concomitance, l'association n'a pas semblé améliorer l'efficacité²⁸. Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu, l'ajout de méthotrexate à l'étanercept n'a pas amélioré l'efficacité de l'étanercept en monothérapie⁵.

Dans une autre étude à répartition aléatoire et à double insu menée auprès de 51 patients n'ayant jamais été traités et qui étaient atteints de rhumatisme psoriasique précoce, significativement plus de patients ont obtenu une rémission après 22 semaines sous le méthotrexate et le golimumab que sous le méthotrexate seul (81 c. 42 %)²⁹. Dans une phase de prolongation en mode ouvert, chez 18 patients qui avaient initialement atteint la rémission sous l'association golimumab/méthotrexate et étaient passés au méthotrexate seul après 22 semaines, 10 étaient toujours en rémission à la semaine 50³⁰.

Le méthotrexate pourrait réduire la formation d'anticorps anti-médicaments chez les patients sous l'infliximab ou l'adalimumab². On ignore si cela prolonge l'efficacité du traitement par un inhibiteur du TNF³¹⁻³³.

Effets indésirables – Infections graves, y compris bactériennes (en particulier pneumonies et cellulites), histoplasmose et réactivation de la tuberculose et du virus de l'hépatite B ont été rapportées avec tous les inhibiteurs du TNF³⁴. Ces médicaments ne doivent pas être administrés aux patients qui présentent une infection évolutive ou chronique. Il est recommandé d'effectuer le dépistage de l'exposition à la tuberculose avant d'entreprendre le traitement par anti-TNF, puis annuellement. Des lymphomes et d'autres cancers ont été rapportés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sous ces médicaments, 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. Des exacerbations et de nouveaux cas d'insuffisance cardiaque, une pancytopenie et des atteintes démyélinisantes comme la sclérose en plaques ont été rapportés³⁵. Les anti-TNF sont associés à

la formation d'auto-anticorps et à l'induction du syndrome lupoïde. Les anticorps anti-médicaments sont associés à des concentrations plus faibles de médicament et parfois à une réponse réduite³⁶.

INHIBITEUR DES IL-12 et 23 – L'inhibiteur des interleukines humaines (IL)-12 et 23 **ustékinumab** (*Stelara*) est homologué par Santé Canada et la FDA dans le traitement du psoriasis et du rhumatisme psoriasique²⁵. Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu menée auprès de 615 patients atteints de rhumatisme psoriasique évolutif malgré un traitement par un ARMM classique ou un AINS, 42 % des patients sous l'ustékinumab ont obtenu une réponse ACR20 à la semaine 24 comparativement à 23 % des patients sous le placebo³⁷. L'ustékinumab a également ralenti la progression de la maladie confirmée par radiographie comparativement au placebo³⁸.

Effets indésirables – L'ustékinumab est associé à des infections graves (y compris la tuberculose), à des cancers, à des réactions d'hypersensibilité et au syndrome réversible de leucoencéphalopathie postérieure. Il est recommandé d'effectuer le dépistage de la tuberculose avant d'instaurer le traitement par l'ustékinumab. Des anticorps anti-médicaments se sont formés; reste à déterminer s'ils réduisent la réponse au traitement chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique.

INHIBITEURS DE L'IL-17A – L'anticorps IgG1 humain sécukinumab (*Cosentyx*) et l'anticorps IgG4 humanisé ixékizumab (*Taltz*), tous deux déjà homologués dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère, ont également reçu l'homologation de Santé Canada et la FDA dans le traitement du rhumatisme psoriasique (au Canada, seul ou en association avec le méthotrexate lorsque la réponse à un ARMM antérieur est inadéquate). Dans trois études à répartition aléatoire et à double insu, le taux de réponse ACR20 était significativement supérieur chez les patients sous le **sécukinumab** que chez les patients sous le placebo (51 c. 15 %, 50,0 c. 17,3 % et 56 c. 27 %)³⁹⁻⁴¹. Le sécukinumab a aussi significativement inhibé la progression de la maladie confirmée par radiographie⁴¹. Il s'est révélé efficace aussi bien chez les patients n'ayant jamais pris un inhibiteur du TNF que chez ceux qui en avaient déjà pris un.

Dans une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo et témoin actif menée auprès de 417 patients qui n'avaient jamais reçu un agent biologique, les taux de réponse ACR20 à 24 semaines étaient de 58 % sous l'**ixékizumab**, de 57 % sous l'adalimumab et de 30 % sous le placebo; l'ixékizumab et l'adalimumab ont inhibé la progression des dommages structurels⁴². Dans une autre étude menée auprès de 363 patients qui n'avaient pas répondu à un traitement par un inhibiteur du TNF, les taux de réponse ACR20 étaient de 53 % sous l'ixékizumab contre 20 % sous le placebo⁴³. Dans une étude de comparaison directe en mode ouvert de 24 semaines avec évaluateur à l'insu, menée auprès de patients aux prises avec une atteinte cutanée et articulaire dont la réponse aux ARMM classiques avait été inadéquate, l'ixékizumab s'est révélé supérieur à l'adalimumab pour ce qui est de l'atteinte simultanée des réponses ACR50 et PASI100 (amélioration de 100 % du score à l'indice *Psoriasis Area and Severity Index*) (35 c.

28 %). Lorsque les réponses ont été évaluées séparément, l'ixékizumab n'a pas été inférieur à l'adalimumab pour ce qui est de la réponse ACR50 (51 c. 47 %) et il a été supérieur pour ce qui est de la réponse PASI100 (60 c. 47 %)⁴⁴.

Effets indésirables – Les effets indésirables observés le plus fréquemment sous le sécukinumab et l'ixékizumab dans le cadre des études cliniques étaient réactions au point d'injection, nausées, teignes et infections des voies respiratoires supérieures. Ces médicaments sont aussi liés à un risque supérieur d'infections mucocutanées à *Candida*. Le dépistage de la tuberculose doit être effectué avant d'instaurer le traitement. Des exacerbations de la maladie de Crohn ont été rapportées dans le cadre des essais cliniques. Des cas d'urticaire et d'anaphylaxie se sont produits. Des anticorps neutralisants se sont formés sous le sécukinumab et l'ixékizumab.

INHIBITEUR DE L'ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T – L'abatcept (Orencia), une protéine de fusion génétiquement modifiée qui perturbe l'activation des lymphocytes T et qui s'est révélée efficace dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde réfractaire au méthotrexate ou aux inhibiteurs du TNF, est maintenant homologué par Santé Canada et la FDA dans le traitement du rhumatisme psoriasique évolutif chez les adultes (au Canada, avec ou sans autre ARMM non biologique, lorsque la réponse aux ARMM antérieurs est inadéquate). L'homologation de l'abatcept dans cette indication reposait sur les résultats de deux études à répartition aléatoire et à double insu. Dans la première étude, les patients ayant eu une réponse inadéquate aux ARMM classiques ou à un inhibiteur du TNF ont été répartis aléatoirement à un placebo ou à des doses i.v. variées d'abatcept. Une réponse ACR20 a été observée chez 47,5 % des patients sous la dose de 10 mg/kg comparativement à 19,0 % des patients sous le placebo⁴⁵. La deuxième étude comptait des patients n'ayant pas répondu à ≥ 1 ARMM non biologique et environ 60 % avaient déjà été exposés à un inhibiteur du TNF; une réponse ACR20 a été observée chez 39,4 % des patients sous abatcept en injection sous-cutanée comparativement à 22,3 % des patients sous le placebo⁴⁶.

Effets indésirables – Les effets indésirables les plus graves associés à l'abatcept étaient des infections graves, comme la pneumonie ou la septicémie, et des cancers, dont des cancers du poumon et des lymphomes. L'hypertension, les céphalées, les étourdissements et, rarement, les réactions anaphylactoïdes sont possibles dans l'heure qui suit le début de la perfusion d'abatcept. Des effets indésirables tels qu'exacerbation de la MPOC, ronchis et dyspnée sont survenus plus souvent chez les patients atteints de MPOC sous l'abatcept que chez les patients sous le placebo. Dans les études cliniques menées auprès de patients atteints de rhumatisme psoriasique, les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures et bronchite.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – L'emploi simultané de plusieurs agents biologiques augmente le risque d'infection grave et n'est donc pas recommandé. Les patients sous agents biologiques ne doivent pas recevoir de vaccins vivants. Les cytokines proinflammatoires altèrent la formation

des isoenzymes du cytochrome P450; l'instauration d'un traitement par inhibiteur du TNF ou des interleukines pourrait normaliser la formation des isoenzymes du cytochrome P450 et perturber le métabolisme des substrats de ce dernier. Il pourrait par conséquent être nécessaire d'ajuster la posologie des substrats dont l'indice thérapeutique est étroit, comme la warfarine ou la cyclosporine. L'ustékinumab pourrait diminuer l'effet protecteur de l'immunothérapie anti-allergénique.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Les inhibiteurs du TNF sont généralement considérés comme sûrs pendant la grossesse. Le transfert transplacentaire des anticorps anti-TNF est plus élevé à la fin du deuxième trimestre et au troisième trimestre. Le transfert transplacentaire est minime sous le certolizumab pégol. Les anticorps IgG humains traversent le placenta (surtout au troisième trimestre). Il n'existe pas de données adéquates relatives à l'administration de l'ustékinumab, des inhibiteurs de l'IL-17A ou de l'abatcept aux femmes enceintes¹³.

Les inhibiteurs du TNF sont généralement considérés comme sûrs chez les femmes qui allaitent; on s'attend à ce que les concentrations sériques des inhibiteurs du TNF soient minimales dans le lait maternel⁴⁷. On ne dispose d'aucune donnée relative à la présence d'ustékinumab, d'antagonistes de l'IL-17A ou d'abatcept dans le lait maternel ni à leurs effets sur la production de lait ou sur le nourrisson allaité.

INHIBITEURS DE LA JAK

TOFACITINIB – L'inhibiteur synthétique de la janus kinase (JAK) par voie orale tofacitinib (*Xeljanz*, *Xeljanz XR*) est un important médiateur de la signalisation de diverses voies d'activation immunitaire⁴⁸. Il est homologué par Santé Canada et la FDA dans le traitement du rhumatisme psoriasique évolutif chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate au méthotrexate ou à d'autres ARMM ou qui ne les tolèrent pas (au Canada, en association avec le méthotrexate ou d'autres ARMM classiques). Dans une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo et témoin actif menée auprès de patients atteints de rhumatisme psoriasique évolutif qui n'avait pas répondu adéquatement à un traitement par ARMM classique, les taux de réponse ACR20 étaient de 50 % sous le tofacitinib, de 52 % sous l'adalimumab et de 33 % sous le placebo. Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu menée auprès de patients pour lesquels un traitement antérieur par inhibiteur du TNF avait échoué, les taux de réponse ACR20 à 3 mois étaient de 50 % sous le tofacitinib contre 24 % sous le placebo⁵⁰.

Effets indésirables – Diarrhée, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, céphalées et hypertension sont les effets indésirables courants du tofacitinib. L'élévation des aminotransférases, la dyslipidémie et la cytopénie ont été rapportées; la surveillance régulière est recommandée. Des infections, en particulier le zona et la tuberculose, peuvent survenir. Onze tumeurs cancéreuses solides et un lymphome ont été diagnostiqués chez 3328 patients sous le tofacitinib avec ou sans ARMM pendant ≤ 12 mois, comparativement à aucune tumeur solide ni lymphome chez 809 patients sous le placebo avec ou sans ARMM pendant 3 à 6 mois; la signification de cette observation n'a pas été élucidée. La

notice d'emballage du tofacitinib contient un avertissement encadré relatif au risque accru de thrombose et de décès sous la dose de 10 mg deux fois par jour et souligne que cette dose ou la dose de *Xeljanz XR* à 22 mg une fois par jour n'est pas recommandée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ou du rhumatisme psoriasique⁵¹.

Interactions médicamenteuses – Le tofacitinib ne doit pas être administré en concomitance avec des agents biologiques ou des immunosuppresseurs puissants comme la cyclosporine. Les patients qui prennent le tofacitinib ne doivent pas recevoir de vaccins vivants. Le tofacitinib est métabolisé par le CYP3A4. Les inhibiteurs puissants du CYP3A4¹² comme le kétoconazole augmentent les concentrations sériques de tofacitinib; la posologie doit être réduite si un inhibiteur puissant du CYP3A4 est pris simultanément. Les médicaments à la fois inhibiteurs modérés du CYP3A4 et inhibiteurs puissants du CYP2C19, comme le fluconazole, augmentent également les concentrations sériques du tofacitinib; leur emploi concomitant nécessite de réduire la dose de tofacitinib. L'emploi avec des inducteurs puissants du CYP3A4 comme la rifampine diminue les concentrations du tofacitinib et doit être évitée.

Grossesse et allaitement – Il n'existe pas de données adéquates relatives à l'administration du tofacitinib aux femmes enceintes. Dans les études animales, des effets fœtotoxiques et tératogènes ont été observés lorsque des rates et des lapines gravides ont reçu le tofacitinib à fortes doses. Le tofacitinib est présent dans le lait des rates qui allaitent. Il n'existe pas de donnée relative à la présence du tofacitinib dans le lait maternel ni à ses effets sur la production de lait ou sur le nourrisson allaité. L'allaitement n'est pas recommandé durant le traitement et pendant au moins 18 heures après la dernière dose de *Xeljanz* ou encore 36 heures après la dernière dose de *Xeljanz XR*.

UPADACITINIB – L'inhibiteur sélectif de la JAK-1 upadacitinib (*Rinvoq*; non homologué au Canada) a récemment reçu l'homologation de la FDA dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde⁵². Dans une étude non publiée, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (présentée dans un communiqué de presse de la compagnie pharmaceutique) menée auprès de 641 adultes atteints de rhumatisme psoriasique évolutif qui n'avaient pas répondu à ≥ 1 ARMM biologique, significativement plus de patients ont obtenu une réponse ACR20 après 12 semaines sous l'upadacitinib par rapport au placebo (57 % sous 15 mg et 64 % sous 30 mg contre 24 % sous le placebo). ■

1. F Alinaghi et coll. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80:251.
2. JA Singh et coll. Special article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71:5.
3. L'innocuité du célécoxib revisitée. *Lettre Médicale* 2017; 40:121.
4. L Gossec et coll. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:499.
5. PJ Mease et coll. Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis: primary results from a randomized, controlled phase III trial. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71:1112.

6. C Bazzani et coll. Antirheumatic drugs and reproduction in women and men with chronic arthritis. *RMD Open* 2015; 1:e000048.
7. JP Kaltwasser et coll. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1939.
8. A Gottlieb et coll. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 2. psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:851.
9. D Alessa et coll. Safety and efficacy of cyclosporine in psoriatic arthritis. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis* 2014; 20:74.
10. AD Fraser et coll. A randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus cyclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:859.
11. PJ Mease et AW Armstrong. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs* 2014; 74:423.
12. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2019 November 6 (epub). Accessible à : www.medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.
13. MB Hoffman et coll. Psoriasis during pregnancy: characteristics and important management recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 11:709.
14. Aprémilast (Otezla) pour traiter l'arthrite psoriasique. *Lettre Médicale* 2014; 38:17.
15. A Kavanaugh et coll. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:1020.
16. M Cutolo et coll. A phase III, randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis: results of the PALACE 2 trial. *J Rheumatol* 2016; 43:1724.
17. CJ Edwards et coll. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis* 2016; 75:1065.
18. A Kavanaugh et coll. Long-term experience with apremilast in patients with psoriatic arthritis: 5-year results from a PALACE 1-3 pooled analysis. *Arthritis Res Ther* 2019; 21:118.
19. AF Wells et coll. Apremilast monotherapy in DMARD-naïve psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo-controlled PALACE 4 trial. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57:1253.
20. P Nash et coll. Early and sustained efficacy with apremilast monotherapy in biological-naïve patients with psoriatic arthritis: a phase IIIB, randomised controlled trial (ACTIVE). *Ann Rheum Dis* 2018; 77:690.
21. R Goulabchand et coll. Effect of tumour necrosis factor blockers on radiographic progression of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:414.
22. D Simon et coll. Effect of disease-modifying anti-rheumatic drugs on bone structure and strength in psoriatic arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2019; 21:162.
23. L Eder et coll. Tumour necrosis factor α -blockers are more effective than methotrexate in the inhibition of radiographic joint damage progression among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:1007.
24. AS Soubrier et coll. Treatment response, drug survival and safety of anti-tumour necrosis factor α therapy in 193 patients with psoriatic arthritis: a twelve-year "real life" experience. *Joint Bone Spine* 2015; 82:31.
25. Certolizumab pégol (Cimzia) et ustékinumab (Stelara) pour traiter l'arthrite psoriasique. *Lettre Médicale* 2014; 37:90.
26. PJ Mease et coll. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis* 2014; 73:48.
27. A Kavanaugh et coll. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week

- efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009; 60:976.
28. F Behrens et coll. Tumor necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: a systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54:915.
 29. LJJ van Mens et coll. Achieving remission in psoriatic arthritis by early initiation of TNF inhibition: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of golimumab plus methotrexate versus placebo plus methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:610.
 30. HMY de Jong et coll. Sustained remission with methotrexate monotherapy after 22-week induction treatment with TNF-alpha inhibitor and methotrexate in early psoriatic arthritis: an open-label extension of a randomized placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2019; 21:208.
 31. EG Favalli et coll. Eight-year retention rate of first-line tumor necrosis factor inhibitors in spondyloarthritis: a multicenter retrospective analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69:867.
 32. KM Fagerli et coll. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:132.
 33. PJ Mease et coll. Comparative effectiveness of biologic monotherapy versus combination therapy for patients with psoriatic arthritis: results from the Corona registry. *RMD Open* 2015; 1:e000181.
 34. 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.
 35. 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.
 36. Strand et coll. Immunogenicity of biologics in chronic inflammatory diseases: a systematic review. *BioDrugs* 2017; 31:299.
 37. I McInnes et coll. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013; 382:780.
 38. A Kavanaugh et coll. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:1000.
 39. IB McInnes et coll. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE-2); a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 386:1137.
 40. PJ Mease et coll. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2015; 373:1329.
 41. P Mease et coll. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis* 2018; 7:890.
 42. PJ Mease et coll. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:79.
 43. P Nash et coll. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet* 2017; 89:2317.
 44. PJ Mease et coll. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naive patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis* 2019 Sept 28 (epub).
 45. P Mease et coll. Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Arthritis Rheum* 2011; 63:939.
 46. PJ Mease et coll. Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:1550.
 47. DC Butler et coll. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation. part II: lactation. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70:417.
 48. Tofacitinib (Xeljanz) contre la polyarthrite rhumatoïde. *Lettre Médicale* 2013; 36:81.
 49. P Mease et coll. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2017; 377:1537.
 50. D Gladman et coll. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377:1525.
 51. En bref – Risque de thromboembolie pulmonaire et de décès avec le tofacitinib. *Lettre Médicale* 2019; 43:88.
 52. Upadacitinib (Rinvoq) – Un nouvel inhibiteur de la JAK dans la polyarthrite rhumatoïde. *Lettre Médicale* 2019; 43:135.

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!

- ▶ **Issue-based CME** – Each activity is based on a single issue of *The Medical Letter*. Read the issue, answer 10 questions, and submit answers online. A score of 70% or greater is required to pass the exam. Earn 2 credits/activity. Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Nonsubscribers: \$15/2 credits.
- ▶ **Comprehensive Activities** – Available online or in print to Medical Letter subscribers. Earn 26 credits immediately upon successful completion of the 130-question post-activity exam. 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.

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 a patient with psoriatic arthritis.
2. Discuss the pharmacologic options available for treatment of psoriatic arthritis and compare them based on their efficacy, dosage and administration, and potential adverse effects.
3. Determine the most appropriate therapy given the clinical presentation of an individual patient with psoriatic arthritis.

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 PAGE

To earn credit, go to:

medicalletter.org/CMEstatus

Issue 1588 Questions

(Correspond to questions #121-130 in Comprehensive Activity #81, available January 2020)

Drugs for Psoriatic Arthritis

1. Methotrexate:
 - a. is FDA-approved for treatment of psoriatic arthritis
 - b. has been shown to prevent progression of joint damage in psoriatic arthritis
 - c. is safe for use during pregnancy
 - d. can be taken orally once a week for treatment of psoriatic arthritis
2. Which of the following occurs frequently with the use of leflunomide?
 - a. weight loss
 - b. constipation
 - c. diarrhea
 - d. Stevens-Johnson syndrome
3. In clinical trials in patients with active psoriatic arthritis despite conventional or biologic DMARD therapy, 16 weeks of treatment with apremilast produced ACR20 response rates of about:
 - a. 20-30%
 - b. 30-40%
 - c. 40-50%
 - d. >50%
4. A 35-year-old woman with psoriatic arthritis that is well controlled on methotrexate tells you that she is planning to become pregnant. Which of the following could you recommend?
 - a. continue methotrexate
 - b. switch to leflunomide
 - c. switch to a TNF inhibitor
 - d. switch to a high-dose systemic corticosteroid
5. In patients with psoriatic arthritis, TNF inhibitors have produced ACR20 response rates of:
 - a. 40-50%
 - b. 50-60%
 - c. 60-70%
 - d. >70%
6. TNF inhibitors can:
 - a. increase the risk of serious infections
 - b. cause new-onset heart failure
 - c. exacerbate multiple sclerosis
 - d. all of the above
7. In patients with psoriatic arthritis, combination therapy with infliximab and methotrexate:
 - a. may reduce formation of antibodies against infliximab
 - b. could decrease the effectiveness of infliximab
 - c. has been shown in clinical trials to significantly increase the efficacy of infliximab
 - d. has been shown to decrease the risk of infection with infliximab
8. Ustekinumab:
 - a. is only FDA-approved for treatment of psoriatic arthritis
 - b. is administered orally
 - c. has been shown to slow radiographic progression of disease
 - d. has produced ACR20 response rates in about 80% of patients treated with the drug in clinical trials
9. Exacerbation of Crohn's disease has been reported with use of:
 - a. TNF inhibitors
 - b. ustekinumab
 - c. secukinumab and ixekizumab
 - d. abatacept
10. Adverse effects associated with the JAK inhibitor tofacitinib have included:
 - a. serious infections
 - b. an increased risk of thrombosis and death in patients treated with a dosage of 10 mg twice daily
 - c. cytopenias
 - d. all of the above

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-19-588-H01-P; Release: December 30, 2019, Expire: December 30, 2020
Comprehensive Activity 81: 0379-0000-20-081-H01-P; Release: January 2020, Expire: January 2021

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; 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; **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DES VENTES:** Elaine Reaney-Tomaselli **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA COMMUNICATION COMMERCIALE:** Joanne F. Valentino; **ÉDITRICE INTÉRIMAIRE:** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.

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.