

# La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 44, N° 26

19 avril 2021

ML  
1620

**DANS CE NUMERO** (commence à la page suivante)

La FDA autorise le vaccin contre la COVID-19 de Johnson & Johnson .....p. 201  
Médicaments contre la sclérose en plaques.....p. 202

## 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 clientèle: 800-211-2769**

# La Lettre Médicale®

## Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 44, N° 26 (ML 1620)

19 avril 2021

ML  
1620

### DANS CE NUMÉRO

La FDA autorise le vaccin contre la COVID-19 de Johnson & Johnson .....	p. 201
Médicaments contre la sclérose en plaques .....	p. 202

## ▶ La FDA autorise le vaccin contre la COVID-19 de Johnson & Johnson

Le 27 février 2021, la FDA a émis une autorisation d'urgence pour le vaccin à base d'adénovirus de Johnson & Johnson en prévention de la COVID-19 chez les personnes de  $\geq 18$  ans; Santé Canada a homologué le vaccin avec conditions le 5 mars 2021. Il s'agit du troisième (quatrième au Canada) vaccin contre la COVID-19 à être commercialisé aux États-Unis et le premier à ne nécessiter qu'une dose. Les vaccins à deux doses à base d'ARNm fabriqués par Pfizer-BioNTech et Moderna ont reçu une autorisation d'urgence (et ont été homologués avec conditions par Santé Canada) en décembre 2020<sup>1,2</sup>. Le 26 février 2021, Santé Canada a également homologué avec conditions le vaccin à vecteur viral d'AstraZeneca.

**ÉTUDES CLINIQUES** – L'autorisation d'urgence reposait sur une étude à double insu (ENSEMBLE; résumée sur la fiche technique et le document d'information de la FDA) durant laquelle 44 325 adultes ont été répartis aléatoirement à une dose unique du vaccin de Johnson & Johnson ou à un placebo. L'efficacité globale du vaccin pour prévenir les cas modérés à graves de COVID-19 à compter du jour 28 était de 66,1 %; elle était de 72,0 % aux États-Unis, de 68,1 % au Brésil, où un variant de la lignée P.2 du SRAS-CoV-2 a causé 69,3 % de tous les cas séquencés, et de 64,0 % en Afrique du Sud, où un variant de la lignée B.1.351 a causé 94,5 % de tous les cas séquencés. Chez les adultes de  $\geq 60$  ans, l'efficacité du vaccin était de 66,2 %.

Pour la prévention de la COVID-19 grave à compter du jour 28, l'efficacité globale du vaccin était de 85,4 %; elle était de 85,9 % aux États-Unis, de 87,6 % au Brésil et de 81,7 % en Afrique du Sud. Les hospitalisations en raison de la COVID-19 étaient significativement moins fréquentes chez les personnes vaccinées que chez celles qui avaient reçu un placebo (2 c. 29 cas  $\geq 14$  jours après l'injection; 0 c. 16 cas  $\geq 28$  jours après l'injection). Aucun décès lié à la COVID-19 n'est survenu dans le groupe vacciné, alors que 7 décès ont été observés dans le groupe placebo (tous en Afrique du Sud)<sup>3,4</sup>.

Une étude qui évalue un calendrier à deux doses du vaccin de Johnson & Johnson (ENSEMBLE 2) est en cours<sup>5</sup>.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Céphalée, fatigue, myalgies, nausées, fièvre, ainsi que douleur, érythème et enflure au

Tableau 1. Vaccin contre la COVID-19 de Johnson & Johnson<sup>1</sup>

Présentation	Suspension en flacons multidoses
Dose	5 x 10 <sup>10</sup> particules virales (0,5 mL) i.m. x 1 dose
Efficacité <sup>2</sup>	66,1 % (66,2 % chez les sujets de $\geq 60$ ans)
Effets indésirables graves <sup>3</sup>	Myalgies (1,4 %), fatigue (1,2 %)
Conservation	Jusqu'à 3 mois, sous réfrigération (2-8 °C)

1. FDA. Fact sheet for healthcare providers administering vaccine (vaccination providers). Emergency Use Authorization (EUA) of the Janssen COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). February 2021. Accessible à: <https://www.fda.gov/media/146304/download>. Consulté le 4 mars 2021.
2. Pour prévenir la COVID-19 modérée à grave dès le 28<sup>e</sup> jour après la vaccination. L'efficacité du vaccin était de 72,0 % aux États-Unis, de 68,1 % au Brésil et de 64,0 % en Afrique du Sud.
3. Chez des personnes de 18 à 59 ans. Les effets indésirables étaient moins fréquents et moins graves chez les personnes âgées.

point d'injection ont été signalés dans l'étude ENSEMBLE sur le vaccin de Johnson & Johnson. Les effets indésirables étaient plus fréquents et plus graves chez les personnes de 18 à 59 ans que chez les personnes âgées. Les effets indésirables graves ont été observés plus fréquemment dans le groupe sous placebo que dans le groupe sous vaccin<sup>3</sup>.

Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris l'anaphylaxie, ont été rapportées à l'emploi du vaccin de Johnson & Johnson<sup>4</sup>, qui est contre-indiqué chez les personnes qui présentent des antécédents de réaction allergique grave à l'un de ses composants, dont le polysorbate<sup>6</sup>. Les CDC ont publié des directives sur la gestion du risque d'anaphylaxie lié au vaccin contre la COVID-19<sup>7</sup>.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** – Les femmes enceintes atteintes de la COVID-19 sont exposées à un risque accru de morbidité et de mortalité. Selon la FDA, les données sur le vaccin de Johnson & Johnson sont insuffisantes pour éclairer le risque associé au vaccin pendant la grossesse. Aucune donnée sur les effets du vaccin sur le nourrisson allaité ou la production de lait n'est disponible<sup>8</sup>. L'*American College of Obstetricians and Gynecologists* recommande de ne pas refuser le vaccin aux femmes enceintes ou qui allaitent qui sont admissibles au vaccin<sup>8</sup>.

**ENTREPOSAGE ET ADMINISTRATION** – Le vaccin de Johnson & Johnson est conditionné en boîtes de 10 flacons contenant 5 doses de 0,5 mL chacun. Il est administré en une seule injection intramusculaire. Le vaccin est initialement entreposé congelé par le fabricant puis expédié sous réfrigération à

2-8 °C. Les vaccins encore congelés à la livraison doivent être décongelés au réfrigérateur ou, si nécessaire, à température ambiante pendant 1 heure (si l'on décongèle un seul flacon) ou 2 heures (si l'on décongèle une boîte). Les vaccins décongelés ne doivent pas être recongelés<sup>3</sup>.

Les flacons non perforés peuvent être conservés entre 2 et 8 °C pendant jusqu'à 3 mois ou entre 9 et 25 °C pendant jusqu'à 12 heures. Une fois la première dose prélevée, les flacons peuvent être conservés entre 2 et 8 °C pendant jusqu'à 6 heures ou entre 9 et 25 °C pendant jusqu'à 2 heures. Johnson & Johnson prévoit livrer 100 millions doses du vaccin aux États-Unis durant les six premiers mois de 2021<sup>3,9</sup>.

**PRIORITÉ EN MATIÈRE D'IMMUNISATION** – L'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) des CDC recommande de vacciner d'abord le personnel de santé et les résidents des établissements de soins de longue durée. Les travailleurs essentiels de première ligne et les personnes de  $\geq 75$  ans constituent le deuxième groupe prioritaire, et les personnes de 65 à 74 ans, les personnes de 16 à 64 ans atteintes d'une affection médicale sous-jacente et les autres travailleurs essentiels constituent le troisième groupe<sup>10</sup>. Au Canada, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) recommande de donner la priorité aux populations suivantes durant le stade 1 : les résidents et le personnel des lieux d'hébergement collectif qui dispensent des soins aux personnes âgées, les personnes de  $\geq 70$  ans (en commençant par les personnes de  $\geq 80$  ans; la limite d'âge est ensuite abaissée par paliers de 5 ans), les travailleurs de la santé et les adultes des communautés autochtones. Les populations du stade 2 sont les travailleurs de la santé non inclus dans le stade 1, les résidents et le personnel de tous les autres lieux d'hébergement collectif et les travailleurs essentiels.

Les CDC ont demandé aux États et aux gouvernements locaux d'élaborer des plans de vaccination pour les différentes phases d'approvisionnement. Les vaccins seront généralement distribués aux États et aux autres gouvernements locaux en fonction de leur population. Les gouverneurs des États et les départements de santé seront chargés d'interpréter les directives de l'ACIP et de déterminer où les vaccins doivent être expédiés et qui les recevra<sup>11</sup>. Au Canada, les provinces et territoires ont élaboré des plans détaillés de mise en œuvre. ■

1. Santé Canada et la FDA autorisent le vaccin de Pfizer-BioNTech contre la COVID-19. *Lettre Médicale* 2021; 44:161.
2. Santé Canada et la FDA autorisent le vaccin de Moderna contre la COVID-19. *Lettre Médicale* 2021; 44:169.
3. FDA. Fact sheet for healthcare providers administering vaccine (vaccination providers). Emergency Use Authorization (EUA) of the Janssen COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). February 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3e6KEaD>. Consulté le 4 mars 2021.
4. FDA Briefing Document. Janssen Ad26.COV2.S vaccine for the prevention of COVID-19. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee meeting. February 26, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/2PnDjIV>. Consulté le 4 mars 2021.
5. NIH. A study of Ad26.COV2.S for the prevention of SARS-CoV-2-mediated COVID-19 in adults (ENSEMBLE 2). Accessible à : <http://bit.ly/3tjvYdm>. Consulté le 4 mars 2021.
6. Interim clinical considerations for use of COVID-19 vaccines currently authorized in the United States. March 3, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/38i7CIH>. Consulté le 4 mars 2021.

7. CDC. Interim considerations: preparing for the potential management of anaphylaxis after COVID-19 vaccination. February 10, 2021. Accessible à : <http://bit.ly/3bRK6Tu>. Consulté le 4 mars 2021.
8. ACOG. Vaccinating pregnant and lactating patients against COVID-19. February 4, 2021. Accessible à : <http://bit.ly/2Kt7AnS>. Consulté le 4 mars 2021.
9. Johnson & Johnson Press Release. Johnson & Johnson COVID-19 vaccine authorized by U.S. FDA for emergency use - first single-shot vaccine in fight against global pandemic. February 27, 2021. Accessible à : <http://bit.ly/384VnhX>. Consulté le 4 mars 2021.
10. CDC. CDC's COVID-19 vaccine rollout recommendations. February 19, 2021. Accessible à : <http://bit.ly/3e3dadm>. Consulté le 4 mars 2021.
11. CDC. COVID-19 vaccination program operational guidance. February 16, 2021. Accessible à : <http://bit.ly/2PtMok7>. Consulté le 4 mars 2021.

#### Tableau en ligne : Traitements à envisager contre la COVID-19

Veuillez consulter notre site Web pour connaître les derniers renseignements sur la COVID-19, y compris notre tableau (en anglais) continuellement mis à jour intitulé Traitements à envisager contre la COVID-19. Accessible à : [www.medicalletter.org/drugs-for-covid-19](http://www.medicalletter.org/drugs-for-covid-19).

## Médicaments contre la sclérose en plaques

La plupart des patients atteints de sclérose en plaques (SP) présentent la forme cyclique de la maladie (aussi appelée SP rémittente-récurrente). Le traitement pharmacologique comprend habituellement un médicament modificateur de la maladie, des corticostéroïdes contre les exacerbations aiguës et d'autres médicaments pour prendre en charge les symptômes tels que la fatigue, la dépression et la douleur. Un traitement modificateur de la maladie précoce améliore les résultats cliniques<sup>1,2</sup>.

### MÉDICAMENTS PARENTÉRAUX

**INTERFÉRONS** – L'interféron bêta a été le premier médicament modificateur de la maladie à avoir reçu l'homologation de Santé Canada et de la FDA pour traiter la SP. Les interférons sont dotés d'effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires. Ils réduisent de 30 à 35 % le taux de rechute clinique et diminuent sensiblement le nombre de nouvelles lésions cérébrales à l'IRM en T2 ou rehaussées au gadolinium en T1. Les interférons causent fréquemment des réactions au point d'injection et un syndrome d'allure grippale. L'interféron pégylé bêta-1a (*Plegridy*), qui est injecté en s.c. ou i.m. toutes les deux semaines, semble être tout aussi efficace et bien toléré que les anciennes préparations d'interféron à injecter en s.c. tous les deux jours ou en i.m. chaque semaine<sup>3</sup>.

**Grossesse et allaitement** – L'interféron bêta est généralement considéré être sécuritaire chez les femmes enceintes et qui allaitent. Dans une vaste étude de cohorte de population menée en Finlande et en Suède, on n'a observé aucun lien entre l'interféron bêta et les issues défavorables de la grossesse chez les femmes atteintes de SP<sup>4</sup>. L'interféron bêta semble être sécrété minimalement dans le lait maternel.

**ACÉTATE DE GLATIRAMÈRE** – L'acétate de glatiramère (*Copaxone* et autres) est un mélange de chaînes polypeptidiques synthétiques homogènes contenant quatre acides aminés naturels (acide glutamique, alanine, tyrosine et lysine). Il exerce plusieurs effets immunomodulateurs, notamment suppression de l'activation des lymphocytes T, et induction et activation des lymphocytes T suppresseurs. L'acétate de glatiramère réduit le taux de rechute clinique d'environ 30 % et freine l'accumulation de lésions cérébrales en T2 ou rehaussée au gadolinium en T1<sup>5</sup>. Il est l'un des médicaments les plus sûrs pour traiter la SP, mais il doit être injecté sous la peau une fois par jour ou trois fois par semaine.

**Grossesse et allaitement** – De nombreuses données laissent croire que l'acétate de glatiramère est sûr pendant la grossesse<sup>6</sup>. Les données sur l'emploi d'acétate de glatiramère chez les femmes qui allaitent sont limitées; le médicament est rapidement dénaturé par l'acide gastrique du nourrisson allaité.

**NATALIZUMAB** – L'anticorps humanisé recombinant dirigé contre la chaîne  $\alpha 4$  de l'intégrine natalizumab (*Tysabri*) empêche les leucocytes de migrer à travers la barrière hémato-encéphalique, ce qui pourrait interrompre la cascade inflammatoire de la SP. Le natalizumab, qui est administré en perfusion i.v. d'une heure toutes les quatre semaines, est l'un des médicaments les plus efficaces pour traiter la SP. Il a permis de réduire de 68 % le taux de rechute, de 83 % l'apparition de nouvelles lésions cérébrales ou l'expansion des lésions en T2 et de 42 % la vitesse de progression de la maladie<sup>7,8</sup>.

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), une infection potentiellement mortelle causée par le virus JC, peut survenir chez les patients sous le natalizumab; les patients qui ont déjà reçu des immunosuppresseurs ou qui présentent un taux élevé d'anticorps anti-virus JC présentent le risque le plus élevé<sup>9</sup>. Le risque augmente avec la durée du traitement; il est très faible (0,02 %) pendant les 2 ou 3 premières années du traitement chez les patients qui n'ont jamais pris d'immunosuppresseurs et dont le taux d'anticorps anti-virus JC est faible (indice anticorps anti-JCV  $\leq 0,9$ )<sup>10</sup>. En raison du risque de LEMP, le natalizumab n'est accessible que par le biais d'un programme REMS (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*) qui limite son utilisation aux fournisseurs et établissements certifiés de soins de santé<sup>11</sup>. Au Canada, le natalizumab est accessible par l'entremise d'un programme de distribution contrôlée appelé Programme de soutien Biogen UNI. Il faut éviter d'utiliser le natalizumab avec d'autres immunosuppresseurs.

**Grossesse et allaitement** – Dans une étude d'observation, l'exposition au natalizumab au premier trimestre n'était pas associée à un risque accru d'issue défavorable de la grossesse<sup>12</sup>. Dans d'autres études d'observation, l'exposition au troisième trimestre était associée à l'anémie, à la thrombopénie et à un faible poids à la naissance<sup>13,14</sup>. Bien que le natalizumab ait été associé à des fausses-couches dans certaines études d'observation, il a été démontré que le taux de fausses-couches ne dépassait pas le taux observé dans la population générale<sup>15</sup>. On ne s'attend pas à ce que le nourrisson allaité absorbe significativement le natalizumab, et son emploi chez les femmes qui allaitent est jugé être sûr<sup>14,16</sup>.

#### Résumé : Médicaments contre la sclérose en plaques

- ▶ Les patients atteints de SP récidivante très évolutive doivent recevoir en traitement initial un médicament modificateur de la maladie très efficace, comme le natalizumab ou un anticorps anti-CD20.
- ▶ Dans les cas moins évolutifs, un médicament moins efficace et moins toxique comme l'interféron bêta ou l'acétate de glatiramère serait approprié.
- ▶ L'acétate de glatiramère est mieux toléré que l'interféron tout en étant aussi efficace, mais il doit être injecté plus fréquemment.
- ▶ Le natalizumab est très efficace, mais en raison du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive, il faut l'éviter dans la mesure du possible chez les patients qui présentent des antécédents d'immunosuppression ou dont le taux d'anticorps anti-virus JC est élevé.
- ▶ Parmi les médicaments par voie orale contre la SP, les modulateurs des récepteurs S1P et le fumarate de diméthyle semblent être plus efficaces que le tériflunomide.
- ▶ L'anticorps anti-CD20 ocrélizumab est le seul médicament à avoir montré pouvoir retarder la progression de la maladie chez les patients atteints de SP primaire progressive.

**ALEMTUZUMAB** – L'anticorps humanisé anti-CD52 alemtuzumab (*Lemtrada*) cause la déplétion rapide des lymphocytes B et T CD52+. Il est plus efficace que l'interféron bêta-1a s.c. pour prévenir les rechutes<sup>17</sup>. L'alemtuzumab est administré en perfusions i.v. quotidiennes pendant 5 jours consécutifs suivies, 12 mois plus tard, d'un traitement supplémentaire de 3 jours. Comme il pourrait causer des réactions auto-immunes graves, des réactions liées à la perfusion et des cancers, Santé Canada et la FDA recommandent que l'alemtuzumab soit réservé aux patients ayant eu une réponse sous-optimale à au moins deux autres médicaments modificateurs de la maladie contre la SP et la FDA en a limité l'accès par un programme REMS (l'accès n'est pas restreint au Canada).

**Grossesse et allaitement** – L'utilisation de l'alemtuzumab pendant la grossesse cause des troubles thyroïdiens; des cas de transfert placentaire d'anticorps antithyroïdiens entraînant une maladie de Graves néonatale ont été signalés. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par l'alemtuzumab et pendant 4 mois après l'arrêt du traitement. En raison de son poids moléculaire élevé, il est peu probable que l'alemtuzumab passe significativement dans le lait maternel et soit subséquemment absorbé dans la grande circulation du nourrisson allaité<sup>18</sup>.

**ANTICORPS ANTI-CD20** – L'anticorps anti-CD20 humanisé ocrélizumab (*Ocrevus*)<sup>19</sup> et l'anticorps anti-CD20 recombinant humain ofatumumab (*Kesimpta*)<sup>20</sup> sont homologués par Santé Canada et la FDA pour traiter la SP récidivante chez les adultes. L'ocrélizumab est administré en perfusion i.v. tous les 6 mois; l'ofatumumab est injecté en s.c. une fois par mois. Dans les études à double insu menées auprès de patients atteints de SP récidivante, la réduction du taux de rechute et de progression de l'invalidité était significativement plus marquée sous l'ocrélizumab que sous l'interféron bêta-1a sous-cutané, et sous l'ofatumumab que sous le tériflunomide<sup>21,22</sup>.

L'ocrélizumab est également homologué pour le traitement de la SP progressive primaire; il est le seul médicament

modificateur de la maladie à être homologué dans cette indication au Canada et aux États-Unis. Dans une étude à double insu et une étude de prolongation menée subséquemment en mode ouvert auprès de patients atteints de SP progressive primaire, l'ocrelizumab a ralenti la progression du handicap et l'accumulation des lésions comparativement au placebo<sup>23,24</sup>.

La LEMP a été observée à l'emploi de l'ocrelizumab; elle s'est également produite à l'emploi de l'ofatumumab chez des patients atteints de cancer ou de maladie hématologique qui recevaient des doses plus fortes que les doses utilisées pour le traitement de la SP.

L'anticorps chimérique anti-CD20 **rituximab** (*Rituxan* et biosimilaires), qui est homologué par Santé Canada et la FDA pour le traitement du lymphome non hodgkinien, de la leucémie lymphoïde chronique et de la polyarthrite rhumatoïde, a été utilisé hors indication pour le traitement de la SP à titre de solution de rechange moins coûteuse à l'ocrelizumab et à l'ofatumumab<sup>25</sup>. Il est administré tous les 6 mois par perfusion i.v. Dans une étude à double insu menée auprès de 104 adultes atteints de SP récidivante, le rituximab a significativement réduit le taux de rechutes et l'accumulation de lésions cérébrales par rapport au placebo<sup>26</sup>. Dans une étude d'observation menée auprès de 256 patients qui avaient mis fin au traitement par le natalizumab parce qu'ils étaient porteurs du virus JC, les patients qui étaient passés au rituximab ont présenté un taux inférieur de rechutes, moins d'accumulation de lésions cérébrales et moins d'effets indésirables que les patients qui étaient passés au fingolimod<sup>27</sup>. La LEMP est survenue à l'emploi du rituximab, généralement chez des patients qui prenaient le médicament en association avec la chimiothérapie ou dans le cadre d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

**Grossesse et allaitement** – Aucune étude adéquate n'a porté sur l'utilisation de l'ocrelizumab ou de l'ofatumumab chez les femmes enceintes. Une déplétion transitoire des lymphocytes B périphériques et la lymphopénie ont été rapportées chez les nourrissons de mères ayant été exposées au rituximab pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par un anticorps anti-CD20 et pendant 6 mois après y avoir mis fin (12 mois après l'arrêt du rituximab). Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés aux nouveau-nés ni aux nourrissons ayant été exposés *in utero* à des anticorps anti-CD20 jusqu'à ce que le taux de lymphocytes B soit normalisé.

On ne dispose d'aucune donnée adéquate sur l'emploi des anticorps anti-CD20 chez les femmes qui allaitent, mais en raison de leur poids moléculaire élevé, on s'attend à ce que l'absorption des anticorps anti-CD20 dans la grande circulation du nourrisson allaité soit minime.

**MITOXANTRONE** – L'anthracènedione mitoxantrone aussi utilisée pour traiter les cancers du sang et de la prostate, inhibe la réplication de l'ADN. Elle réduit le taux de rechute et ralentit la progression de l'invalidité chez les patients atteints de SP grave, mais elle est cardiotoxique, cause l'aménorrhée persistante chez les femmes et est associée à la leucémie myéloïde aiguë ou chronique, en particulier à des doses cumulatives élevées<sup>28</sup>. La mitoxantrone est moins utilisée

pour le traitement de la SP en raison de préoccupations quant au risque à long terme. Le médicament s'administre en perfusion i.v. de 5 à 15 minutes tous les 3 mois.

**Grossesse et allaitement** – La mitoxantrone est cytotoxique et ne doit pas être utilisée chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse avant chaque dose.

## MÉDICAMENTS PAR VOIE ORALE

**MODULATEURS DES RÉCEPTEURS S1P** – Les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate **fingolimod** (*Gilenya* [et générique au Canada]<sup>29</sup>, **siponimod** (*Mayzent*)<sup>30</sup> et **ozanimod** (*Zeposia*)<sup>31</sup> sont homologués par Santé Canada et la FDA pour le traitement unique quotidien de la SP récidivante. Le siponimod et l'ozanimod sont homologués chez les adultes; le fingolimod est homologué chez les patients de  $\geq 10$  ans (au Canada, le fingolimod est homologué chez les adultes seulement). Ces médicaments se lient aux récepteurs S1P et empêchent ainsi les lymphocytes de migrer vers le sang périphérique et réduisent l'infiltration du SNC par les lymphocytes T. Au contraire du fingolimod, qui se lie aux récepteurs 1, 3, 4 et 5 de la S1P, le siponimod et l'ozanimod se lient sélectivement aux récepteurs 1 et 5 de la S1P; leur absence d'affinité pour le récepteur 3 de la S1P réduirait le potentiel d'effets indésirables de nature cardiaque.

Dans une étude à double insu d'un an, le fingolimod s'est montré être plus efficace que l'interféron bêta-1a i.m. pour réduire le taux de rechutes et l'accumulation de lésions cérébrales<sup>32</sup>. Dans une étude à double insu, le siponimod a réduit la progression de l'invalidité et le taux de rechutes par rapport au placebo<sup>33</sup>, mais il n'a pas fait l'objet d'une comparaison directe avec d'autres traitements actifs. Dans deux études à double insu, l'ozanimod a réduit de façon significativement plus marquée que l'interféron bêta-1a le taux de rechutes et l'accumulation de lésions cérébrales, mais pas la progression de l'invalidité<sup>34,35</sup>. La LEMP s'est produite rarement à l'emploi du fingolimod.

**Interactions médicamenteuses et génomiques** – Les modulateurs des récepteurs S1P diminuent l'efficacité des vaccins; il faut éviter d'administrer des vaccins vivants aux patients sous modulateur des récepteurs S1P et pendant 1 mois (siponimod), 2 mois (fingolimod) ou 3 mois (ozanimod) après l'arrêt du traitement. Les modulateurs des récepteurs S1P allongent l'intervalle QT; l'utilisation avec d'autres médicaments qui prolongent l'intervalle QT pourrait entraîner des effets additifs et des arythmies telles que des torsades de pointes<sup>36</sup>.

Le kétoconazole augmente les concentrations sériques de fingolimod. Le siponimod est un substrat des CYP2C9 et 3A4; il interagit avec les inhibiteurs ou les inducteurs de ces isoenzymes. Le génotype CYP2C9 des patients doit être déterminé avant d'entreprendre un traitement par le siponimod; ce médicament est contre-indiqué chez les patients porteurs du génotype CYP2C9\*3/\*3. L'emploi concomitant d'ozanimod et d'inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP2C8 doit être évité<sup>37</sup>. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase ne doivent pas être instaurés pendant au moins 14 jours après l'arrêt de l'ozanimod. L'emploi concomitant d'autres médicaments sérotoninergiques ou

noradrénergiques et d'ozanimod pourrait théoriquement entraîner un syndrome sérotoninergique ou une crise hypertensive et n'est donc pas recommandé. Les patients sous ozanimod doivent éviter les aliments riches en tyramine. En raison du risque d'effets immunosuppresseurs additifs, l'ozanimod et le siponimod ne doivent pas être instaurés après un traitement par l'alemtuzumab.

**Grossesse et allaitement** – Les modulateurs des récepteurs S1P entraînent la toxicité fœtale. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant un traitement par modulateur des récepteurs S1P et 10 jours (siponimod), 2 mois (fingolimod) ou 3 mois (ozanimod) après l'arrêt du traitement. Ces médicaments ont été détectés dans le lait d'animaux qui allaitent; leur emploi chez les femmes qui allaitent doit en général être évité.

**CLADRIBINE** – Le métabolite purique cladribine (*Mavenclad*) est homologué par Santé Canada et la FDA contre les formes récidivantes de SP (mais pas le syndrome clinique isolé) chez les patients qui ne tolèrent pas les autres médicaments contre la SP ou qui n'y ont pas répondu adéquatement. Elle cause la déplétion sélective de lymphocytes B, surtout les lymphocytes B à mémoire, qui joueraient un rôle majeur dans la physiopathologie de la SP. Administrée en 4 brefs cycles de traitement pendant 2 ans à des patients atteints de SP cyclique, la cladribine a réduit le taux de rechutes par rapport au placebo. Le médicament cause la lymphopénie et des infections graves, et il pourrait augmenter le risque de cancer<sup>38,39</sup>.

**Interactions médicamenteuses** – Il n'est pas recommandé d'utiliser simultanément la cladribine orale et d'autres immunomodulateurs ou immunosuppresseurs. L'emploi de cladribine et d'interféron bêta pourrait augmenter le risque de lymphopénie et n'est pas non plus recommandé. Les antiviraux qui nécessitent la phosphorylation pour s'activer (p. ex. la ribavirine) pourraient interférer avec la phosphorylation intracellulaire de la cladribine; leur emploi concomitant doit donc être évité. La coadministration d'inhibiteurs puissants de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), du transporteur du nucléoside équilibrant de type 1 (ENT1) ou du nucléoside concentrant de type 3 (CNT3) pendant les cycles de traitement pourrait ralentir le transport de la cladribine à travers les membranes biologiques et n'est pas recommandée. L'utilisation simultanée d'inducteurs puissants de la BCRP ou de la glycoprotéine P pourrait réduire l'exposition à la cladribine et son efficacité<sup>37,40</sup>.

**Grossesse et allaitement** – La cladribine est contre-indiquée chez les femmes enceintes et qui allaitent. Les femmes et les hommes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant un traitement par la cladribine et pendant au moins 6 mois après la dernière dose. Puisque la cladribine pourrait réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux, une méthode barrière doit être ajoutée durant le traitement et pendant au moins 4 semaines après la dernière dose de chaque cycle. Les femmes ne doivent pas allaiter durant un traitement par la cladribine et pendant 10 jours après la dernière dose.

**FUMARATES** – Le fumarate de diméthyle (*Tecfidera* et génériques [pas de génériques au Canada]) et le fumarate de diroximel (*Vumerity*; non homologué au Canada) sont

rapidement métabolisés en fumarate de monométhyle (FMM), un antioxydant qui induit l'expression de protéines anti-inflammatoires. Le fumarate de diméthyle a significativement réduit le taux de rechutes et l'apparition de nouvelles lésions cérébrales ou l'expansion des lésions en T2 par rapport au placebo. Bien qu'il n'existe aucune comparaison directe suffisamment puissante, il semble être au moins aussi efficace que l'acétate de glatiramère et plus efficace que le tériflunomide<sup>41,42</sup>. Par rapport au fumarate de diméthyle, le fumarate de diroximel produit une exposition équivalente au FMM et cause moins d'effets indésirables gastro-intestinaux<sup>43</sup>. Ces deux médicaments se prennent deux fois par jour. La LEMP a été rapportée à l'emploi du fumarate de diméthyle, le plus souvent chez des patients présentant une lymphopénie pendant plus de six mois.

**Grossesse et allaitement** – Il n'existe pas de données adéquates relatives à l'utilisation de fumarate de diméthyle ou de fumarate de diroximel chez les femmes enceintes. L'administration de doses cliniquement pertinentes de ces médicaments à des animaux gravides a entraîné une toxicité développementale et a réduit la survie chez les petits. Le FMM est sécrété dans le lait maternel à des taux très faibles (dose relative chez les nourrissons < 0,1 %) <sup>44</sup>.

**TÉRIFLUNOMIDE** – L'inhibiteur de la synthèse des pyrimidines tériflunomide (*Aubagio*) réduit l'activation et la prolifération des lymphocytes T et B. Administré une fois par jour, il a réduit certaines mesures de l'activité de la maladie à l'IRM, mais des comparaisons entre études laissent penser qu'il serait moins efficace que le fingolimod ou que le fumarate de diméthyle pour réduire le taux de rechutes<sup>17</sup>.

**Interactions médicamenteuses** – Le tériflunomide réduit les concentrations sériques de warfarine et des substrats du CYP1A2. Il augmente les concentrations sériques des contraceptifs oraux et des substrats du CYP2C8, de la BCRP et des polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) 1B1 et 1B3. La dose quotidienne de rosuvastatine (*Crestor* et génériques) ne doit pas dépasser 10 mg chez les patients sous tériflunomide.

**Grossesse et allaitement** – Le tériflunomide est tératogène chez les animaux; il est contre-indiqué pendant la grossesse. Le médicament est éliminé très lentement; les femmes et les hommes qui souhaitent avoir un enfant doivent arrêter de prendre le médicament et utiliser un procédé d'élimination accélérée (cholestyramine ou charbon activé pendant 11 jours) avant de tenter de concevoir un enfant. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par le tériflunomide.

**COVID-19** – Le traitement modificateur de la maladie contre la SP n'est pas lié à un risque accru d'infection par le SRAS-CoV-2 ni de COVID-19 grave, mais les données sont limitées. Dans une étude rétrospective menée auprès de 347 patients atteints de SP et de la COVID-19, l'âge avancé, une invalidité plus prononcée et l'obésité, mais pas l'exposition au traitement modificateur de la maladie, étaient associés à des cas plus graves de COVID-19<sup>45</sup>.

Les vaccins contre la COVID-19 sont sûrs et recommandés chez les patients atteints de SP<sup>46</sup>. La *National Multiple Sclerosis Society* (NMSS) a publié des directives sur le moment d'administrer les vaccins contre la COVID-19 à

Tableau 1. Médicaments pour traiter la SP cyclique					
Médicament	Réduction des rechutes <sup>1</sup>	Posologie d'entretien habituelle	Effets indésirables fréquents ou graves	Coût aux É.-U. <sup>2</sup>	Coût au Canada <sup>26</sup>
<b>Voie parentérale</b>					
Interféron bêta-1a – <i>Avonex</i> (Biogen) <i>Rebif</i> (EMD Serono)	30 %-35 % <sup>3</sup>	30 µg IM 1 f.p.s. 44 µg SC 3 f.p.s.	► Réactions au point d'injection, symptômes d'allure grippale, hausse des transaminases, toxicité cardiaque possible, troubles auto-immuns, réactions allergiques, hépatotoxicité, convulsions, idées suicidaires, lymphopénie avec l'interféron bêta-1b	374 688,10	25 403,20
Interféron bêta-1a pégylé – <i>Plegridy</i> (Biogen)		125 µg SC ou IM q2 sem.		115 358,90	29 340,50
Interféron bêta-1b – <i>Betaseron</i> (Bayer) <i>Extavia</i> (Novartis)		250 µg SC tous les deux jours		187 344,00	48 595,00
Acétate de glatiramère – <i>Copaxone</i> (Teva) <i>Glatopa</i> (Sandoz) <sup>4</sup> générique <i>Glactec</i> <sup>4</sup> (Pharmascience)	~30 % <sup>3</sup>	20 mg SC 1 f.p.j. ou 40 mg 3 f.p.s.	► Réactions au point d'injection, réactions systémiques transitoires après l'injection (bouffées vasomotrices, douleur thoracique, palpitations et dyspnée)	75 816,00	18 010,20
Natalizumab – <i>Tysabri</i> (Biogen-Idec)	68 % <sup>5</sup>	300 mg IV q4 sem.		19 500,00	N.H.C.
Alemtuzumab – <i>Lemtrada</i> (Genzyme)	~55 % (c. INF) <sup>6</sup>	12 mg IV 1 f.p.j. x 5 jours suivis 1 an plus tard de 12 mg IV 1 f.p.j. x 3 jours	► Réactions liées à la perfusion, rhinopharyngite, troubles auto-immuns (cytopénies immunitaires [surtout thrombopénie], néphropathies glomérulaires, troubles thyroïdiens), infections, pneumonite, cholécystite alithiasique aiguë, cancers	25 350,00	N.H.C.
Ocrélizumab <sup>8</sup> – <i>Ocrevus</i> (Hoffmann-La Roche; Genentech aux É.-U.)	46-47 % (c. INF, AG) <sup>9</sup>	600 mg IV q6 mois		97 031,90	47 866,00 <sup>27</sup>
Ofatumumab – <i>Kesimpta</i> (Novartis)	51-59 % (c. tériflunomide) <sup>10</sup>	20 mg SC 1 f.p.m.	► Réactions liées à la perfusion, infections, baisse du taux d'immunoglobuline, réactivation du VHB, cancers, LEMP	75 751,20 <sup>7</sup>	35 892,00 <sup>7,28</sup>
Rituximab <sup>11</sup> – <i>Rituxan</i> (Hoffmann-La Roche; Genentech aux É.-U.)	~50 % <sup>12</sup>	500-1000 mg IV q6 mois		83 000,00	28 000,00 <sup>29</sup>
Rituximab-abbs <sup>11,13,30</sup> – <i>Truxima</i> (Celltrion; Cephalon aux É.-U.)			► Réactions liées à la perfusion et mucocutanées, infections, réactivation du VHB, cytopénies, arythmies cardiaques, sueurs nocturnes, toux, rhinite, œdème de Quincke, nausées, étourdissements, vomissements, diarrhée, myalgie, arthralgie, LEMP	8455,50	3133,40
Rituximab-arrx <sup>11,13,30</sup> – <i>Riabni</i> (Amgen)				7168,00	N.H.C.
Rituximab-pvvr <sup>11,13,30</sup> – <i>Ruxience</i> (Pfizer) <i>Riximyo</i> (Sandoz)				7168,00	3133,40
Mitoxantrone – générique	~60 % <sup>14</sup>	12 mg/m <sup>2</sup> IV q3 mois	► Nausées, alopecie, aménorrhée, cardiotoxicité à doses cumulatives > 100 mg/m <sup>2</sup> , myélosuppression, leucémie myéloblastique aiguë et chronique	N.D.	3133,40
				1396,50 <sup>15</sup>	2521,50 <sup>15,27</sup>

AG : acétate de glatiramère; VHB : virus d'hépatite B; INF : interféron; LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive; N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non commercialisé aux É.-U.; f.p.j. : fois par jour; f.p.s. : fois par semaine; f.p.m. : fois par mois

- Réduction du taux annualisé de rechute clinique chez les patients atteints de SP récidivante comparativement au placebo, à moins d'indication contraire.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement d'un an à la posologie d'entretien habituelle la plus faible; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly, 5 février 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. [www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy](http://www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy).
- Lettre Médicale 2015; 39:25.
- Un générique de marque de *Copaxone*.
- CH Polman et coll. N Engl J Med 2006; 354:899.
- JA Cohen et coll. Lancet 2012; 380:1819; AJ Coles et coll. Lancet 2012; 380:1829.
- Prix pour la 2<sup>e</sup> année de traitement; le prix pour la 1<sup>re</sup> année de traitement est de : 126 252,10 \$US (59 820,00 \$CA).
- Aussi homologué par la FDA pour le traitement de la SP primaire progressive. Autorisé avec conditions au Canada pour le traitement de la sclérose en plaques progressive primaire.
- SL Hauser et coll. N Engl J Med 2017; 376:221.
- SL Hauser et coll. N Engl J Med 2020; 383:546.
- Non homologué par Santé Canada ou la FDA pour le traitement de la sclérose en plaques. Autorisé avec conditions au Canada pour le traitement de la sclérose en plaques progressive primaire.
- SL Hauser et coll. N Engl J Med 2008; 358:676.
- Biosimilaires du rituximab.
- HP Hartung et coll. Lancet 2002; 360:2018.
- Prix du traitement pour un patient dont la surface corporelle est de 1,7 m<sup>2</sup> avec des flacons multidoses de 12,5 mL contenant 25 mg (2 mg/mL) (avec des flacons de 20 mg/10 mL au Canada).

Tableau 1. Médicaments pour traiter la SP cyclique (suite)

Médicament	Réduction des rechutes <sup>1</sup>	Posologie d'entretien habituelle	Effets indésirables fréquents ou graves	Coût aux É.-U. <sup>2</sup>	Coût au Canada <sup>26</sup>
<b>Voie orale</b>					
Fingolimod – générique <i>Gilenya</i> (Novartis) aux É.-U.	~50 % (c. INF) <sup>16</sup> ~55 % (c. placebo) <sup>17</sup>	0,5 mg PO 1 f.p.j.	▶ Hépatotoxicité, bradycardie, bloc AV, œdème maculaire, hypertension, lymphopénie, baisse de la fonction respiratoire, réactions d'hypersensibilité, infections, cancers, SP tuméfactive, LEMP, SEPR	N.D. 109 144,10 \$	26 977,00 \$ 33 483,30
Siponimod – <i>Mayzent</i> (Novartis)	55 % <sup>18</sup>	2 mg PO 1 f.p.j. <sup>19</sup>	▶ Bradycardie/bradyarythmie, lymphopénie, hausse des transaminases, œdème maculaire, hypertension, réactivation du VVZ, convulsions, infections, baisse de la fonction respiratoire, carcinome basocellulaire	96 692,90	34 393,00
Ozanimod – <i>Zeposia</i> (Celgene)	40-50 % (c. INF) <sup>20</sup>	0,92 mg PO 1 f.p.j.	▶ Baisse de la numération lymphocytaire, infections, bradycardie, arythmies, hausse des transaminases, hypertension, œdème maculaire, baisse de la fonction respiratoire, SEPR	88 638,80	26 377,60
Cladribine <sup>21</sup> – <i>Mavenclad</i> (EMD Serono)	~50 % <sup>22</sup>	3,5 mg/kg/année répartis en deux cycles de 4 ou 5 jours x 2 ans	▶ Infections, céphalées, réactions d'hypersensibilité, cytopénies, cancers, réactivation du VHB, insuffisance cardiaque aiguë	215 610,80	80 300,00 <sup>27</sup>
Fumarate de diméthyle – générique <i>Tecfidera</i> (Biogen)	~45 % <sup>23</sup>	240 mg PO 2 f.p.j.	▶ Bouffées vasomotrices, douleur abdominale, nausées, diarrhée, lymphopénie, infections, anaphylaxie, œdème de Quincke, hépatotoxicité, LEMP	14 826,80 99 310,70	N.H.C. 27 496,20
Fumarate de diroximel – <i>Vumerity</i> (Biogen)	~45 % <sup>24</sup>	462 mg PO 2 f.p.j.	▶ Semblables à ceux du fumarate de diméthyle, mais avec moins d'effets indésirables GI	90 266,30	N.H.C.
Térfilunomide – <i>Aubagio</i> (Genzyme)	~30 % <sup>25</sup>	7 ou 14 mg PO 1 f.p.j.	▶ Diarrhée, nausées, alopecie, réactions d'hypersensibilité, hépatotoxicité, leucopénie, neuropathie périphérique, hyperkaliémie, hypophosphatémie, hypertension, insuffisance hépatique, insuffisance rénale aiguë, réactions cutanées graves, maladie pulmonaire interstitielle	97 785,10	18 599,60 <sup>31</sup>

VHB : virus d'hépatite B; INF : interféron; LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive; SEPR : syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, VVZ : virus varicella-zoster; N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non commercialisé aux É.-U.; f.p.j. : fois par jour

16. JA Cohen et coll. N Engl J Med 2010; 362:402.

17. L Kappos et coll. N Engl J Med 2010; 362:387.

18. L Kappos et coll. Lancet 2018; 391:1263.

19. La posologie recommandée chez les patients porteurs du génotype CYP2C9\*1/\*3 ou \*2/\*3 est de 1 mg par voie orale une fois par jour. Contre-indiqué chez les patients porteurs du génotype CYP2C9\*3/\*3.

20. G Comi et coll. Lancet Neurol 2019; 18:1009; JA Cohen et coll. Lancet Neurol 2019; 18:1021.

21. La cladribine est aussi commercialisée en solution générique de 10 mg/10 mL pour perfusion i.v. La solution n'est pas homologuée par Santé Canada ou la FDA pour le traitement de la SP, mais elle est utilisée hors indication dans cette indication. Prix d'un cycle de traitement avec la solution : environ 8750 \$US.

22. G Giovannoni et coll. N Engl J Med 2010; 362:416.

23. RJ Fox et coll. N Engl J Med 2012; 367:1087.

24. D'après les données du fumarate de diméthyle; l'exposition au métabolite actif fumarate de monométhyle est équivalente avec le fumarate de diméthyle et le fumarate de diroximel.

25. P O'Connor et coll. N Engl J Med 2011; 365:1293.

26. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement d'un an à la posologie d'entretien habituelle la plus faible en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, mars 2021).

27. Prix selon le fabricant.

28. Prix selon la Société canadienne de SP.

29. Prix selon le Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS 2021.

30. Les suffixes à quatre lettres « abbs », « arrx » et « pvvv » ne se prononcent pas et sont dénués de signification; de tels suffixes sont désormais ajoutés aux agents biologiques aux États-Unis pour distinguer les produits de référence de leur biosimilaire. Les suffixes ne sont pas utilisés au Canada.

31. Prix selon la liste provinciale des médicaments du Québec, RAMQ (Régie de l'assurance maladie du Québec).

ARNm (Pfizer-BioNTech, Moderna) par rapport à certains médicaments modificateurs de la maladie contre la SP afin de maximiser l'efficacité du vaccin. Le Réseau canadien des cliniques de sclérose en plaques a émis des recommandations semblables à celles de la NMSS sur les vaccins à ARNm par rapport aux médicaments modificateurs de la maladie. La NMSS recommande de terminer si possible la série de vaccins  $\geq 4$  semaines avant l'instauration d'un modulateur des récepteurs S1P, d'un anticorps anti-CD20, de l'alemtuzumab ou de la cladribine. Les patients déjà sous un modulateur des récepteurs S1P qui doivent recevoir un vaccin doivent poursuivre le traitement. Pour ceux qui prennent déjà un anticorps anti-CD20, l'alemtuzumab ou

la cladribine, la série de vaccins doit être commencée  $\geq 12$  semaines après la dose la plus récente ( $\geq 4$  semaines dans le cas de l'ofatumumab) et terminée si possible  $\geq 4$  semaines avant la prochaine dose. Au Canada, il est recommandé de repousser la vaccination de 4 à 6 mois après la dernière perfusion d'anticorps anti-CD20 ou d'ocrelizumab, et de repousser les perfusions subséquentes d'au moins 4 semaines après la dose de rappel du vaccin (deuxième dose). Les recommandations concernant le calendrier du vaccin contre la COVID-19 à base d'adénovirus de Johnson & Johnson par rapport aux médicaments modificateurs de la maladie contre la SP n'étaient pas disponibles au moment de mettre sous presse<sup>47</sup>. ■

1. A Rae-Grant et coll. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90:777.
2. MP McGinley et coll. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: a review. *JAMA* 2021; 325:765.
3. Peginterféron bêta-1a (Plegridy) pour traiter la sclérose en plaques. *Lettre Médicale* 2015; 39:25.
4. KM Hakkarainen et coll. Pregnancy outcomes after exposure to interferon beta: a register-based cohort study among women with MS in Finland and Sweden. *Ther Adv Neurol Disord* 2020 October 7 (epub).
5. A Boster et coll. Efficacy, safety, and cost-effectiveness of glatiramer acetate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4:319.
6. PK Coyle. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9:198.
7. Natalizumab (Tysabri) contre la sclérose en plaques en rechute. *Lettre Médicale* 2005; 28:91.
8. CH Polman et coll. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354:899.
9. PS Sørensen et coll. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Mult Scler* 2012; 18:143.
10. AQ Reuwer et coll. The clinical utility of JC virus antibody index measurements in the context of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2017; 136(Suppl 201):37.
11. En bref – Natalizumab (Tysabri) revient. *Lettre Médicale* 2006; 30:52.
12. N Ebrahimi et coll. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler* 2015; 21:198.
13. JD Triplett et coll. Pregnancy outcomes amongst multiple sclerosis females with third trimester natalizumab use. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 40:101961.
14. Al Ciplea et coll. Monoclonal antibody treatment during pregnancy and/or lactation in women with MS or neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7:e723.
15. E Portaccio et coll. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: I: fetal risks. *Neurology* 2018; 90:e823.
16. R Matro et coll. Exposure concentrations of infants breastfed by women receiving biologic therapies for inflammatory bowel diseases and effects of breastfeeding on infections and development. *Gastroenterology* 2018; 155:696.
17. E Fogarty et coll. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 9:23.
18. S Almas et coll. Management of multiple sclerosis in the breastfeeding mother. *Mult Scler Int* 2016 February 4 (epub).
19. Ocrélizumab (Ocrevus) dans le traitement de la sclérose en plaques. *Lettre Médicale* 2017; 41:50.
20. Ofatumumab (Kesimpta) pour le traitement de la SP. *Lettre Médicale* 2021; 44:155.
21. SL Hauser et coll. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376:221.
22. SL Hauser et coll. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2020; 383:546.
23. X Montalban et coll. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376:209.
24. JS Wolinsky et coll. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2020; 19:998.
25. CG Chisari et coll. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J Neurol* 2021 January 8 (epub).
26. SL Hauser et coll. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358:676.
27. P Alping et coll. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2016; 79:950.
28. VM Rivera et coll. Results from the 5-year, phase IV RENEW (Registry to Evaluate Novantrone Effects in Worsening Multiple Sclerosis) study. *BMC Neurol* 2013; 13:80.
29. Fingolimod par voie orale (Gilenya) contre la sclérose en plaques. *Lettre Médicale* 2011; 34:74.
30. Siponimod (Mayzent) – Un nouveau médicament contre la sclérose en plaques. *Lettre Médicale* 2019; 43:22.
31. Ozanimod (Zeposia) pour traiter la sclérose en plaques. *Lettre Médicale* 2020; 44:84.
32. JA Cohen et coll. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362:402.
33. L Kappos et coll. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018; 391:1263.
34. G Comi et coll. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18:1009.
35. JA Cohen et coll. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18:1021.
36. RL Woosley et coll. QT drugs list. Accessible à : [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org). Consulté le 4 mars 2021.
37. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2020 September 10 (epub). Accessible à : [medicalletter.org/downloads/CYP\\_PGP\\_Tables.pdf](http://medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf).
38. Cladribine (Mavenclad) dans les cas de sclérose en plaques. *Lettre Médicale* 2019; 43:70.
39. G Giovannoni et coll. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362:416.
40. R Hermann et coll. The clinical pharmacology of cladribine tablets for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Clin Pharmacokinet* 2019; 58:283.
41. RJ Fox et coll. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367:1087.
42. Diméthyle-fumarate (Tecfidera) pour traiter la sclérose en plaques. *Lettre Médicale* 2013; 37:21.
43. RT Naismith et coll. Diroximel fumarate demonstrates an improved gastrointestinal tolerability profile compared with dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study. *CNS Drugs* 2020; 34:185.
44. Al Ciplea. Dimethyl fumarate transfer into human milk. *Ther Adv Neurol Disord* 2020 October 31 (epub).
45. C Louapre et coll. Clinical characteristics and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 and multiple sclerosis. *Jama Neurol* 2020; 77:1079.
46. M Farez et coll. Practice guideline update summary: vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2019; 93:584.
47. National Multiple Sclerosis Society. Timing MS medications with COVID-19 mRNA vaccines. Accessible à : <http://bit.ly/3sN8Mq>. Consulté le 4 mars 2021.

# The Medical Letter®

## Continuing Medical Education Program

[medicalletter.org/cme-program](http://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 post-activity questions, and submit answers online. 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 upon successful completion of a 130-question post-activity exam. Comprehensive activities are offered every January and July (total 52 credits per year). \$79.50/activity or \$74.50/activity with AutoRenew.

#### 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 01/01/2020. Term of approval is for one year from this date. Approval for 2021 is pending at this time. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity.



**AAPA:** This activity has been reviewed by the AAPA Review Panel and is compliant with AAPA CME Criteria. Term of approval begins 01/01/2020. Term of approval is for one year from this date. Approval for 2021 is pending at this time. This activity is designated for 52.00 AAPA Category 1 CME credits. PAs should only claim credit commensurate with the extent of their participation.



**ACPE:** The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education as a provider of continuing pharmacy education.



**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.

#### 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.

#### DISCLOSURE:

##### Principal Faculty for this Activity:

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

In addition to the Principal Faculty above, the following have also contributed to this activity:  
Michael P. Viscusi, Pharm.D., Associate Editor: no disclosure or potential conflict of interest to report.

#### LEARNING OBJECTIVES FOR THIS ACTIVITY:

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. Review the efficacy and safety of the Johnson & Johnson COVID-19 vaccine.
2. Discuss the pharmacologic options available for treatment of multiple sclerosis and compare them based on their efficacy, adverse effects, safety in pregnancy, drug interactions, and dosage and administration.
3. Determine the most appropriate therapy given the clinical presentation of an individual patient with multiple sclerosis.

#### CREDIT:

Participants who complete this activity and achieve a score of 70% or higher on the post-activity exam will be awarded 2 credits.

**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 version 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](mailto: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](http://medicalletter.org/CMEstatus)

Note: The participant should read the post-activity questions prior to beginning the activity. After careful review of the text, tables, and cited references, the participant should take time to reflect on how the newly acquired knowledge will be applied to clinical practice, affect patient care, and improve outcomes.

### Issue 1620 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #51-60 in Comprehensive Activity #84, available July 2021)

#### FDA Authorizes Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine

- In the ENSEMBLE trial, the overall efficacy rate of the Johnson & Johnson COVID-19 vaccine for prevention of severe COVID-19 from day 28 was:
  - 69.5%
  - 78.6%
  - 85.4%
  - 94.9%
- In the ENSEMBLE trial, how many people who received the Johnson & Johnson COVID-19 vaccine were hospitalized for severe COVID-19  $\geq 14$  days after vaccination?
  - 2
  - 25
  - 57
  - 74

#### Drugs for Multiple Sclerosis

- Both interferon beta and glatiramer acetate:
  - can be injected subcutaneously
  - have been shown to reduce relapse rates by about 30% in clinical trials
  - appear to be safe for use during pregnancy
  - all of the above
- Natalizumab:
  - is administered SC every other day
  - should not be used with other immunosuppressive drugs
  - is contraindicated for use during pregnancy
  - all of the above
- Alemtuzumab:
  - is less effective than SC interferon beta-1a in preventing relapses
  - can cause serious autoimmune reactions
  - is recommended for first-line treatment of patients with relapsing forms of MS
  - is considered safe for use during pregnancy

- In clinical trials in patients with relapsing forms of MS, ofatumumab has been shown to be more effective than which of the following drugs in reducing relapse rates?
  - alemtuzumab
  - ocrelizumab
  - teriflunomide
  - dimethyl fumarate
- Which of the following is the only drug that has been shown to delay disease progression in patients with primary progressive MS?
  - glatiramer acetate
  - rituximab
  - ocrelizumab
  - teriflunomide
- Which of the following parenteral drugs has been associated with the greatest reduction in relapse rates in clinical trials in patients with relapsing forms of MS?
  - interferon beta
  - natalizumab
  - glatiramer acetate
  - ocrelizumab
- Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) has been reported with use of:
  - natalizumab
  - ocrelizumab
  - rituximab
  - all of the above
- Fingolimod:
  - was more effective than IM interferon beta-1a in reducing relapse rates in a one-year trial
  - is less likely than siponimod to cause cardiac adverse effects
  - is only FDA-approved for use in patients  $\geq 18$  years old
  - all of the above

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-21-620-H01-P; Release: March 11, 2021, Expire: March 10, 2022  
Comprehensive Activity 84: 0379-0000-21-084-H01-P; Release: July 2021, Expire: July 2022

PRÉSIDENT: Mark Abramowicz, M.D.; VICE-PRÉSIDENT/DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA RÉDACTION : Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School; RÉDACTRICE EN CHEF : Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.; RÉDACTEURS ADJOINTS: Susan M. Daron, Pharm.D., Amy Faucard, M.L.S., Corinne Z. Morrison, Pharm.D., Michael P. Viscusi, Pharm.D.; RÉDACTEURS CONSULTATIFS: Joanna Esterow, PA-C, Mordechai Sacks, DMSc, PA-C, 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  
Télex.: 914-632-1733  
Courriel: [custserv@medicalletter.org](mailto:custserv@medicalletter.org)  
[www.medicalletter.org](http://www.medicalletter.org)

**Permissions:**  
Pour reproduire une portion de ce numéro, demandez une autorisation préalable à: [permissions@medicalletter.org](mailto: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](mailto:SubQuote@medicalletter.org)  
Tél.: 800-211-2769  
Tarif special pour les groupes  
d'abonnement.

Connectez-vous:  

Copyright 2021. ISSN 1532-8120

La  
Lettre  
Médicale