

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 5

1^{er} juillet 2019

ML
1573

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Risankizumab (<i>Skyrizi</i>) contre le psoriasis.....	p. 33
Romosozumab (<i>Evenity</i>) dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique.....	p. 35
Prucalopride (<i>Motegrity</i>) dans la constipation chronique idiopathique	p. 38

Message Important à propos du Copyright

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

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

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

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

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 5 (ML 1573)

1^{er} juillet 2019

ML
1573

DANS CE NUMÉRO

Risankizumab (<i>Skyrizi</i>) contre le psoriasis.....	p. 33
Romosozumab (<i>Evenity</i>) dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique.....	p. 35
Prucalopride (<i>Motegrity</i>) dans la constipation chronique idiopathique.....	p. 38

► Risankizumab (*Skyrizi*) contre le psoriasis

Santé Canada et la FDA ont homologué l'antagoniste de l'interleukine (IL)-23 risankizumab (risankizumab-rzaa aux É.-U.; *Skyrizi* – Abbvie) dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave chez l'adulte. Le risankizumab est le troisième antagoniste de l'IL-23 à recevoir l'homologation dans cette indication; le guselkumab (*Tremfya*) et le tildrakizumab (*Ilumya*; non homologué au Canada) sont déjà homologués^{1,2}.

Le suffixe à quatre lettres « rzaa » ne se prononce pas et est dénué de signification; de tels suffixes sont désormais ajoutés aux agents biologiques pour distinguer les produits de référence de leur biosimilaire.

TRAITEMENT STANDARD – Les corticostéroïdes topiques sont généralement utilisés en traitement initial du psoriasis en plaques léger à modéré. Le rétinoïde topique tazarotène (*Tazorac* et autres) ou un analogue topique de la vitamine D comme le calcipotriol (calcipotriène aux É.-U.; *Dovonex* et autres) sont aussi utilisés seuls ou en association avec un corticostéroïde topique. La photothérapie UVB ou la photochimiothérapie UVA (PUVAtérapie) sont des options dans les cas d'atteinte étendue ou réfractaire³. Chez les patients dont l'atteinte est modérée ou grave, les traitements à action générale sont l'inhibiteur de la phosphodiesterase de type 4 aprémilast (*Otezla*), le méthotrexate, la cyclosporine, le rétinoïde acitrétine (*Soriatane* et génériques) et les agents biologiques (voir le Tableau 3 à la page 35)^{4,5}.

MODE D'ACTION – L'IL-23 est une cytokine qui intervient dans les réponses inflammatoires et immunitaires normales. Les sous-unités p19 et p40 de l'IL-23 sont surexprimées dans les lésions psoriasiques⁶. Le risankizumab est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé qui se lie sélectivement à la sous-unité p19 de l'IL-23, ce qui l'empêche de se lier

Résumé : Risankizumab (*Skyrizi*)

- ▶ Antagoniste de l'interleukine (IL)-23 dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave chez l'adulte.
- ▶ Troisième antagoniste de l'IL-23 à recevoir l'homologation dans cette indication; les deux autres sont le guselkumab (*Tremfya*) et le tildrakizumab (*Ilumya*; non homologué au Canada).
- ▶ Plus efficace que l'antagoniste des IL-12/23 ustékinumab (*Stelara*) ou l'inhibiteur du TNF adalimumab (*Humira*) pour obtenir une réponse PASI 90 et une peau intacte ou presque intacte.
- ▶ Les effets indésirables incluent réactions au point d'injection et infection.
- ▶ Administration s.c. aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines.
- ▶ La première année de traitement coûte 31 238 \$ CA (88 500 \$ US).
- ▶ L'innocuité à long terme du médicament est inconnue.

aux récepteurs de l'IL-23 et prévient la libération en aval des cytokines proinflammatoires (comme l'IL-17A) et des chimiokines.

ESSAIS CLINIQUES – Pour homologuer le risankizumab, Santé Canada et la FDA se sont appuyées sur les résultats de 4 études cliniques menées auprès d'adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à grave (voir le Tableau 2).

Dans une étude à double insu (IMMHANCE; résumée sur la notice d'emballage), 507 patients ont été répartis aléatoirement au risankizumab ou à un placebo. Après 16 semaines, un nombre significativement plus élevé de patients sous le risankizumab avaient atteint le coparamètre d'évaluation principal d'amélioration ≥ 90 % du score à l'indice PASI (PASI 90; *Psoriasis Area and Severity Index*) et du score PGA statique (sPGA; *static Physician's Global Assessment*) de 0 (absence de lésions) ou 1 (absence quasi complète de lésions). Après 28 semaines, les patients sous le risankizumab dont le score sPGA était de 0 ou 1 ont été répartis à nouveau pour poursuivre le traitement actif ou arrêter le médicament. La peau était toujours sans lésions ou presque à la semaine 52 chez davantage de patients répartis à la poursuite du traitement par le risankizumab comparativement aux patients qui avaient arrêté le traitement (87 c. 61 %).

Dans deux autres études à double insu (ULTIMMA 1 et 2), 997 patients ont été répartis aléatoirement au risankizumab, à l'antagoniste des IL-12/23 ustékinumab ou à un placebo. Après 16 semaines, significativement plus de patients avaient atteint le coparamètre d'évaluation principal de réponse PASI 90 et absence ou absence quasi complète de lésions cutanées à l'échelle sPGA sous le risankizumab par

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Antagoniste de l'interleukine (IL)-23
Présentation	Seringues préremplies à dose unique de 75 mg/0,83 mL
Voie d'administration	Sous-cutanée
Métabolisme	Catabolisme en petits peptides et acides aminés
Demi-vie	28 jours

Tableau 2. Résultats des études cliniques sur le risankizumab

Traitement	sPGA 0 ou 1 ¹	PASI 90 ²	PASI 100 ³
IMMHANCE (N = 507; résultats à la semaine 16)⁴			
Risankizumab à 150 mg ⁵	84 %*	73 %*	47 %*
Placebo	7 %	2 %	1 %
ULTIMMA 1 (N = 506; résultats à la semaine 16)⁶			
Risankizumab à 150 mg ⁵	87,8 %*	75,3 %*	35,9 %*
Ustékinumab à 45 ou 90 mg ⁷	63,0 %	42,0 %	12,0 %
Placebo	7,8 %	4,9 %	0 %
ULTIMMA 2 (N = 491; résultats à la semaine 16)⁶			
Risankizumab à 150 mg ⁵	83,7 %*	74,8 %*	50,7 %*
Ustékinumab à 45 ou 90 mg ⁷	61,6 %	47,5 %	24,2 %
Placebo	5,1 %	2,0 %	2,0 %
IMMVENT⁸ (N = 605)			
(résultats à la semaine 16)			
Risankizumab à 150 mg ⁵	83,7 %*	72,4 %*	39,9 %*
Adalimumab à 40 mg ⁹	60,2 %	47,4 %	23,0 %
(résultats à la semaine 44)			
Risankizumab-risankizumab ^{5,10}	77,7 %	75,7 %	52,8 %
Adalimumab-adalimumab ^{9,11}	n.d.	n.d.	n.d.
(PASI 90 à la semaine 16)			
Adalimumab-risankizumab ^{5,9,12}	63,2 %	60,5 %	36,8 %
(PASI < 50 à la semaine 16)			
(nouvelle répartition aléatoire; résultats à la semaine 44)			
Adalimumab-adalimumab ^{9,13}	33,9 %	21,4 %	7,1 %
(PASI 50-< 90 à la semaine 16)			
Adalimumab-risankizumab ^{5,9,13}	73,6 %*	66,0 %*	39,6 %*
(PASI 50-< 90 à la semaine 16)⁵			

* p < 0,05 c. comparateur(s); n.d. : non disponible.

- Pourcentage de patients ayant obtenu un score PGA statique (sPGA : *static Physician's Global Assessment*) de 0 (absence de lésions) ou 1 (absence quasi complète de lésions), un coparamètre d'évaluation principal des études IMMSTANCE, ULTIMMA 1, ULTIMMA 2 et IMMVENT à la semaine 16 et un paramètre d'évaluation secondaire dans l'étude IMMVENT à la semaine 44.
- Pourcentage de patients ayant obtenu une amélioration ≥ 90 % du score PASI (PASI 90; *Psoriasis Area and Severity Index*), un coparamètre d'évaluation principal des études IMMSTANCE, ULTIMMA 1, ULTIMMA 2 et IMMVENT à la semaine 16 et paramètre d'évaluation principal dans l'étude IMMVENT à la semaine 44.
- Pourcentage de patients ayant obtenu une amélioration de 100 % du score PASI, un paramètre d'évaluation secondaire.
- Résumée sur la notice d'emballage.
- Risankizumab à 150 mg aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines.
- KB Gordon et coll. Lancet 2018; 392:650.
- 45 mg chez les patients de ≤ 100 kg ou 90 mg chez les patients de > 100 kg.
- K Reich et coll. American Academy of Dermatology Annual Meeting, Washington, DC, March 1-5, 2019. Poster 10218.
- La dose d'adalimumab était de 80 mg à la semaine 0, puis de 40 mg toutes les deux semaines à compter de la semaine suivant la dose initiale.
- Les patients ayant été initialement répartis au risankizumab pendant les 16 premières semaines ont poursuivi ce traitement.
- Les patients ayant obtenu une réponse PASI 90 sous l'adalimumab à la semaine 16 ont poursuivi ce traitement.
- Les patients n'ayant pas répondu (PASI < 50) à l'adalimumab à la semaine 16 sont passés au risankizumab.
- Les patients ayant obtenu une réponse intermédiaire (PASI 50-< 90) à l'adalimumab à la semaine 16 ont été répartis à nouveau à la poursuite du traitement par l'adalimumab ou au passage au risankizumab.

rapport à l'ustékinumab ou au placebo. Après 52 semaines, dans les deux études, significativement plus de patients ont obtenu une réponse PASI 90 sous le risankizumab que sous l'ustékinumab (82 c. 44 % et 81 c. 51 %)⁷.

Dans une autre étude à double insu (IMMVENT; disponible sous forme d'affiche seulement), 605 patients ont été répartis aléatoirement au risankizumab ou à l'inhibiteur du TNF adalimumab. À la semaine 16, significativement plus de patients sous le risankizumab que de patients sous l'adalimumab avaient obtenu une réponse PASI 90 et avaient une peau sans lésions ou presque. Après 16 semaines, les patients initialement

répartis au risankizumab ont poursuivi leur traitement et les patients répartis à l'adalimumab qui avaient obtenu une réponse PASI 90 ont poursuivi leur traitement par l'adalimumab. Cependant, les patients qui n'avaient pas répondu (PASI < 50) à l'adalimumab sont passés au risankizumab. Les patients initialement répartis à l'adalimumab qui avaient obtenu une réponse intermédiaire (PASI 50-< 90) ont été répartis à nouveau à la poursuite du traitement par l'adalimumab ou au passage au risankizumab; à la semaine 44, les réponses PASI 90 étaient significativement plus fréquentes chez les patients qui étaient passés au risankizumab⁸.

EFFETS INDÉSIRABLES – Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés à l'emploi du risankizumab durant les études cliniques étaient infection des voies respiratoires supérieures, céphalées, fatigue, réactions au point d'injection et infection à teignes. Une infection est survenue durant les 16 premières semaines des études cliniques chez 22,1 % des patients sous le risankizumab et 14,7 % des patients sous le placebo. À la semaine 52, des anticorps neutralisants s'étaient développés chez 14 % des patients sous le risankizumab; les titres d'anticorps les plus élevés étaient liés aux concentrations plus faibles du médicament et à une réponse clinique réduite chez environ 1 % des patients.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Les anticorps humains de type IgG traversent le placenta (surtout durant le troisième trimestre) et se retrouvent dans le lait maternel. Aucune étude adéquate n'a porté sur le risankizumab chez les femmes enceintes. Une augmentation des pertes fœtales et des décès des petits a été observée chez des guenons gravides ayant reçu des doses de risankizumab 20 fois plus fortes que la dose maximale recommandée chez l'humain.

Il n'existe pas de données relatives à la présence du risankizumab dans le lait maternel ni à ses effets sur le nouveau-né allaité ou la production de lait.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Skyrizi est conditionné en boîtes de 2 seringues préremplies à usage unique contenant 75 mg/0,83 mL de risankizumab. La dose recommandée est de 150 mg en deux injections sous-cutanées de 75 mg aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines. Les boîtes doivent être conservées au réfrigérateur. Avant l'injection du médicament, la boîte fermée doit être laissée pendant 15 à 30 minutes à température ambiante, à l'abri de la lumière directe du soleil.

Les patients doivent subir un test de dépistage de la tuberculose avant d'entreprendre un traitement par le risankizumab. L'administration de vaccins vivants doit être évitée après l'instauration du traitement.

CONCLUSION – L'antagoniste de l'interleukine (IL)-23 risankizumab (Skyrizi) semble être plus efficace que l'antagoniste de l'IL-12/23 ustékinumab (Stelara) ou que l'inhibiteur du TNF adalimumab (Humira) pour traiter le psoriasis en plaques modéré à grave chez l'adulte. Reste à déterminer son innocuité à long terme et à le comparer au tildrakizumab (Ilumya; non homologué au Canada) et au guselkumab (Tremfya), les autres antagonistes de l'IL-23 homologués par la FDA, ainsi qu'aux autres agents biologiques. Comme les autres agents biologiques homologués dans cette indication, le risankizumab est très coûteux. ■

Tableau 3. Agents biologiques contre le psoriasis modéré à grave

Médicament	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ¹²
Inhibiteurs du TNF			
Adalimumab ² – Humira (Abbvie)	80 mg SC x 1, puis 40 mg q2 sem. ³	31 044,60 \$	9 747,80 \$
Certolizumab pégol – Cimzia (UCB)	400 mg SC q2 sem. ⁴	51 924,00	16 825,40
Étanercept ² – Enbrel (Amgen; Amgen/Pfizer aux É.-U.)	50 mg SC 2 f.p.s. x 12 sem., puis 1 f.p.s.	31 677,80	10 279,60
Infliximab – Remicade (Janssen)	5 mg/kg IV aux sem. 0, 2 et 6, puis q8 sem.	14 013,80 ⁶	12 502,60
Infliximab-abda ⁵ – Renflexis (Merck)		9 040,70 ⁶	5 916,00 ¹³
Infliximab-dyyb ⁵ – Inflectra (Pfizer)		11 355,40 ⁶	6 646,60
Antagonistes de l'IL-17A⁷			
Brodalumab ⁸ – Siliq (Valeant; Bausch Health aux É.-U.)	210 mg SC aux sem. 0, 1 et 2, puis q2 sem.	21 000,00	7 740,00 ¹³
Ixékizumab – Taltz (Lilly)	160 mg SC à la sem. 0, puis 80 mg aux sem. 2, 4, 6, 8, 10 et 12, puis 80 mg q4 sem.	32 208,00	10 015,60
Sécukinumab – Cosentyx (Novartis)	300 mg ⁹ SC aux sem. 0, 1, 2, 3 et 4, puis q4 sem.	31 073,50	10 521,90
Antagoniste de l'IL-12/23			
Ustékinumab – Stelara (Janssen)	45 ou 90 mg ¹⁰ SC aux sem. 0 et 4, puis q12 sem.	22 004,60	9 691,50
Antagonistes de l'IL-23			
Guselkumab – Tremfya (Janssen)	100 mg SC aux sem. 0 et 4, puis q8 sem.	32 578,40	9 684,10
Risankizumab; Risankizumab-rzaa aux É.-U. – Skyrizi (Abbvie)	150 mg SC aux sem. 0 et 4, puis q12 sem.	29 500,00	10 412,90
Tildrakizumab-asmn – Ilumya (Sun)	100 mg SC aux sem. 0 et 4, puis q12 sem. ¹¹	26 512,00	N.H.C.

N.H.C. : non homologué au Canada; f.p.s. : fois par semaine

- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement d'entretien de 24 semaines (le prix des doses initiales n'est pas inclus); ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 mai 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Des biosimilaires ont été homologués par la FDA, mais ils ne sont pas encore commercialisés. Des biosimilaires sont commercialisés au Canada, mais ils ne sont pas homologués dans le traitement du psoriasis.
- À compter d'une semaine après la dose initiale.
- Chez certains patients de ≤ 90 kg, on peut envisager une dose de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4, puis de 200 mg toutes les deux semaines.
- Biosimilaire de l'infliximab.
- Le prix de l'infliximab et des biosimilaires est calculé pour quatre flacons de 100 mg, ce qui est suffisant pour traiter un patient de 80 kg.
- Le brodalumab cible le récepteur de l'IL-17A. L'ixékizumab et le sécukinumab ciblent l'IL-17A.
- L'accès au brodalumab est limité à un programme REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) puisque idées et comportements suicidaires, y compris des suicides, sont survenus chez les patients sous ce médicament.
- Une posologie de 150 mg serait suffisante chez certains patients.
- La dose est de 45 mg chez les patients de ≤ 100 kg, et elle est de 90 mg chez les patients de plus de 100 kg.
- La monographie recommande que le tildrakizumab soit administré par un professionnel de la santé.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement d'entretien de 24 semaines (le prix des doses initiales n'est pas inclus) en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, mai 2019).
- Prix obtenu auprès de la liste du Programme de médicaments de l'Ontario www.formulary.health.gov.on.ca/formulary.

- Tildrakizumab (Ilumya) – Un autre antagoniste de l'IL-23 dans le traitement du psoriasis. Lettre Médicale 2019; 42:164.
- Guselkumab (Tremfya) contre le psoriasis. Lettre Médicale 2017; 41:131.
- Médicaments pour traiter le psoriasis. Lettre Médicale 2015; 39:39.
- E Sbidian et coll. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2017; 12:CD011535.
- A Menter et coll. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol 2019; 80:1029.
- IM Haugh et coll. Rizankizumab: an anti-IL-23 antibody for the treatment of psoriasis. Drug Des Devel Ther 2018; 12:3879.
- KB Gordon et coll. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMA-1 and UltIMMA-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. Lancet 2018; 392:650.
- K Reich et coll. Efficacy and safety of continuous risankizumab or switching from adalimumab to risankizumab treatment in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from the phase 3 IMMvent trial. American Academy of Dermatology Annual Meeting, Washington, DC, March 1-5, 2019. Poster 10218.

Romozosumab (Evenity) dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique

La FDA a homologué l'inhibiteur de la sclérostine romozosumab-aqqg (Evenity – Amgen; non homologué au Canada) pour le traitement mensuel sous-cutané (s.c.) de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à risque élevé de fractures (antécédents de fractures ostéoporotiques ou plusieurs facteurs de risque de fracture) ou pour lesquelles les autres médicaments utilisés dans cette indication ont échoué ou ne sont pas tolérés. Le romozosumab est le premier inhibiteur de la sclérostine à recevoir l'homologation aux États-Unis et il est le troisième médicament contre l'ostéoporose postménopausique à stimuler la formation osseuse; les agonistes des récepteurs de la parathormone (PTH) abaloparatide (Tymlos; non homologué au Canada) et téraparatide (Forteo) ont déjà reçu l'homologation¹. D'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique, comme les bisphosphonates, inhibent la résorption osseuse et diminuent le renouvellement osseux.

Le suffixe à quatre lettres « aqqg » ne se prononce pas et est dénué de signification; de tels suffixes sont désormais ajoutés aux agents biologiques pour distinguer les produits de référence de leur biosimilaire.

TRAITEMENT STANDARD – Les **bisphosphonates oraux** alendronate (Fosamax et autres) et risédronate (Actonel et autres) sont en général le traitement initial de choix de l'ostéoporose postménopausique. Ils réduisent le risque de fractures vertébrales, de la hanche et d'autres fractures non vertébrales. Les **bisphosphonates intraveineux** ibandronate (Boniva et génériques; non homologué au Canada) et acide zolédronique (Aclasta [Reclast aux É.-U.] et génériques) peuvent remplacer les traitements oraux, mais l'ibandronate n'a pas montré réduire le risque de fractures non vertébrales. L'**anticorps anti-ligand RANK** dénosumab (Prolia) est une

option pour les patientes à risque élevé de fracture n'ayant pas répondu ou qui ne tolèrent pas les bisphosphonates. Les **agonistes des récepteurs de la PTH** téraparatide et abaloparatide en injection s.c. réduisent le risque de fractures vertébrales et non vertébrales, mais ils ne peuvent être utilisés que pendant 2 ans au total durant la vie des patientes. Certains experts recommandent d'utiliser ces médicaments stimulant la croissance osseuse en traitement initial, en particulier chez les femmes à risque très élevé de fractures. Le **modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes** raloxifène (Evista et génériques; génériques seulement aux É.-U.) augmente la DMO, mais il est moins efficace que les bisphosphonates²⁻⁴.

MODE D'ACTION – La sclérostine est une glycoprotéine produite par les ostéocytes qui inhibe la formation osseuse en inhibant la voie de signalisation Wnt/bêta-caténine et par conséquent l'activation de la fonction des ostéoblastes. En inhibant la sclérostine, le romosozumab favorise l'activité des ostéoblastes et la formation osseuse et diminue la résorption osseuse, ce qui augmente la DMO⁵. L'effet du romosozumab sur la formation osseuse diminue après un an.

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Inhibiteur de la sclérostine
Présentation	Seringues préremplies à usage unique de 105 mg/1,17 mL
Voie d'administration	Sous-cutanée
T _{max}	5 jours
Métabolisme	Catabolisme en petits peptides et acides aminés
Demi-vie	12,8 jours (avec 3 doses)

ESSAIS CLINIQUES – La FDA s'est appuyée sur les résultats de 2 études à répartition aléatoire et à double insu (FRAME et ARCH) totalisant 11 273 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose pour homologuer le romosozumab.

Dans l'étude FRAME, 7180 femmes ménopausées (score T de la hanche totale ou du col fémoral entre -2,5 et -3,5) ont été réparties aléatoirement au romosozumab s.c. à 210 mg ou à un placebo administrés une fois par mois pendant 12 mois; les deux groupes ont ensuite reçu en mode ouvert le dénosumab s.c. à 60 mg une fois tous les 6 mois pendant 12 mois supplémentaires. Après 12 mois, de nouvelles fractures vertébrales étaient survenues chez 0,5 % des femmes sous le romosozumab et 1,8 % des femmes sous le placebo, une différence statistiquement significative. La différence entre les deux groupes pour ce qui est des fractures non vertébrales n'était pas statistiquement significative (1,6 c. 2,1 % sous le placebo). Après un traitement de 12 mois par le dénosumab, le taux de fractures vertébrales était significativement plus faible dans le groupe romosozumab que dans le groupe placebo (0,6 c. 2,5 %)⁶. Dans une phase de prolongation de l'étude, les patientes ont continué à prendre le dénosumab pendant 12 mois supplémentaires; la baisse du risque de fractures s'est maintenue chez les femmes qui avaient initialement reçu le romosozumab pendant 12 mois, suivi du dénosumab pendant 24 mois⁷.

Dans l'étude ARCH, 4093 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose et fracture de fragilisation ont été réparties aléatoirement à une dose mensuelle de 210 mg de

Résumé : Romosozumab (Evenity)

- ▶ Homologué par la FDA dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à risque élevé de fractures ou pour lesquelles les autres médicaments utilisés dans cette indication ont échoué ou ne sont pas tolérés.
- ▶ Premier inhibiteur de la sclérostine homologué dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique.
- ▶ Stimule la formation osseuse et freine la résorption osseuse.
- ▶ Augmente la densité minérale osseuse (DMO) et réduit le risque de fractures.
- ▶ Son effet sur la formation osseuse s'abaisse après un an; la réduction du risque de fractures se maintient lorsque le romosozumab est suivi d'un traitement antirésorptif.
- ▶ Plus efficace que le bisphosphonate oral alendronate pour réduire les nouvelles fractures vertébrales et les fractures cliniques dans le cadre d'une étude clinique, et plus efficace que l'agoniste des récepteurs de la PTH téraparatide pour augmenter la DMO de la hanche dans une autre étude clinique.
- ▶ Associé à l'ostéonécrose de la mâchoire et à des fractures fémorales atypiques.
- ▶ Pourrait augmenter le risque d'infarctus du myocarde (IM), d'AVC ou de décès d'origine cardiovasculaire; ne doit pas être utilisé chez les patientes ayant subi un IM ou un AVC dans l'année précédente.
- ▶ S'administre une fois par mois en sous-cutané pendant jusqu'à un an.
- ▶ Un traitement de un mois coûte 1825,00 \$ US.

romosozumab s.c. ou à une dose hebdomadaire de 70 mg d'alendronate oral pendant 12 mois; les deux groupes ont ensuite reçu l'alendronate en mode ouvert pendant 12 mois de plus. Après un traitement de 24 mois, les taux de nouvelles fractures vertébrales (6,2 c. 11,9 %) et de fractures cliniques (fractures non vertébrales et vertébrales symptomatiques; 9,7 c. 13,0 %) étaient significativement plus faibles sous le romosozumab que sous l'alendronate. Les taux de fractures non vertébrales et de fractures de la hanche étaient inférieurs sous le romosozumab par rapport à l'alendronate, mais la différence n'était pas statistiquement significative⁸.

Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu avec témoin actif (STRUCTURE), 436 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose qui avaient pris un bisphosphonate oral pendant ≥ 3 ans et l'alendronate pendant les 12 derniers mois, et qui avaient un score T de -2,5 ou moins à la hanche totale, au col fémoral ou à la colonne lombaire et présentaient des antécédents de fracture ont été réparties aléatoirement au romosozumab s.c. à 210 mg une fois par mois ou au téraparatide s.c. à 20 µg une fois par jour. La variation moyenne de la DMO de la hanche totale entre le départ et 12 mois, soit le paramètre d'évaluation principal, était de 2,6 % sous le romosozumab et de -0,6 % sous le téraparatide, une différence statistiquement significative⁹.

EFFETS INDÉSIRABLES – Arthralgie et céphalées étaient les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous le romosozumab dans le cadre des études cliniques. Dans les études FRAME et ARCH, 3 fractures fémorales atypiques et 3 cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez les patientes sous le romosozumab.

Dans l'étude ARCH, des effets indésirables cardiovasculaires graves se sont produits plus fréquemment sous le romosozumab que sous l'alendronate (2,5 c. 1,9 %); dans l'étude FRAME, le taux n'était pas supérieur à celui observé

Tableau 2. Quelques médicaments contre l'ostéoporose postménopausique

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle (adultes) ¹	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ¹⁵
Bisphosphonates				
Alendronate – générique	co. à 5, 10, 35, 70 mg ³ ; sol. orale de 70 mg/75 mL ¹⁶	Prévention : 5 mg PO 1 f.p.j. ou 35 mg 1 f.p.s. Traitement : 10 mg PO 1 f.p.j. ou 70 mg 1 f.p.s.	11,00 \$	8,40 \$
<i>Fosamax</i> (Merck)	co. à 70 mg		127,80 ⁴	50,80
<i>Fosavance</i> ; <i>Fosamax Plus D</i> aux É.-U.	co à 70 mg/2800 UI D ₃ , 70 mg/5600 UI D ₃	Traitement : 70 mg/2800 UI D ₃ ou 70 mg/5600 UI D ₃ PO 1 f.p.s.	173,30	21,80
générique			N.D.	9,70
<i>Binosto</i> (Mission)	co. effervescents à 70 mg	Traitement : 70 mg PO 1 f.p.s. ⁵	201,60	N.H.C.
Ibandronate – générique	co. à 150 mg; seringues préremplies et flacons de 3 mg/3 mL	Prévention : 150 mg PO 1 f.p.m. Traitement : 150 mg PO 1 f.p.m. ou 3 mg IV une fois tous les 3 mois	111,00 ⁶	N.H.C.
<i>Boniva</i> (Genentech)			190,90 ⁶	N.H.C.
Risédrone – générique	co. à 5, 35, 150 mg ⁷	Prévention : 5 mg PO 1 f.p.j., 35 mg 1 f.p.s., ou 150 mg 1 f.p.m. Traitement : 5 mg PO 1 f.p.j., 35 mg 1 f.p.s., ou 75 mg 2 jours consécutifs/mois, ou 150 mg 1 f.p.m.	166,00 365,60	11,20 48,70
<i>Actonel</i> (Allergan)				
libération retardée – <i>Actonel DR</i> ; <i>Atelvia</i> aux É.-U. (Allergan)	co. à libération retardée à 35 mg	Traitement : 35 mg PO 1 f.p.s.	266,60	50,10
Acide zolédronique ⁸ – générique	sol. IV de 5 mg/100 mL	Prévention : 5 mg IV une fois tous les 2 ans ¹⁶ Traitement : 5 mg IV 1 fois par année	275,00 ⁹ 1083,80 ⁹	335,40 751,20
<i>Aclasta</i> ; <i>Reclast</i> aux É.-U. (Novartis)				
Anticorps anti-ligand RANK				
Dénosumab – <i>Prolia</i> (Amgen) ¹⁰	seringues préremplies de 60 mg/mL	Traitement : 60 mg SC une fois tous les 6 mois	1219,10 ¹¹	400,20
Agonistes des récepteurs de la parathormone				
Abaloparatide – <i>Tymlos</i> (Radius) ¹²	stylos préremplies de 3120 µg/1,56 mL	Traitement : 80 µg SC 1 f.p.j. ¹³	1822,40 ¹⁴	N.H.C.
Tériparatide – <i>Forteo</i> (Lilly)	stylos préremplies de 600 µg/2,4 mL	Traitement : 20 µg SC 1 f.p.j. ¹³	3426,50 ¹⁴	809,70 ¹⁷
Inhibiteur de la sclérostine				
Romosozumab-aqqg – <i>Evenity</i> (Amgen)	seringues préremplies de 105 mg/1,17 mL	Traitement : 210 mg SC 1 f.p.m. x 12 doses	1825,00	N.H.C.
Modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes				
Raloxifène – générique	co. à 60 mg	Prévention : 60 mg PO 1 f.p.j. Traitement : 60 mg PO 1 f.p.j.	49,20 N.D.	14,10 65,00
<i>Evista</i> (Eli Lilly)				

N.D. : non commercialisé aux États-Unis; N.H.C. : non homologué au Canada; f.p.j. : fois par jour; f.p.s. : fois par semaine; f.p.m. : fois par mois

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

2. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie ou la fréquence habituelle la plus faible chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 mai 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

3. L'alendronate est présenté en comprimés à 40 mg pour le traitement de la maladie osseuse de Paget.

4. Prix des comprimés à 70 mg.

5. Les comprimés effervescents doivent être dissous dans environ 125 mL d'eau tiède.

6. Prix des comprimés. Le prix des seringues *Boniva* de 3 mg/3 mL est de 527,40 \$ et celui de la seringue générique de 3 mg/mL est de 250 \$.

7. Le risédronate est présenté en comprimés à 30 mg pour le traitement de la maladie osseuse de Paget.

8. L'acide zolédronique est présenté en concentration de 4 mg (*Zometa* et génériques) dans le traitement de l'hypercalcémie induite par les tumeurs malignes, du myélome multiple ou des métastases osseuses provenant de tumeurs solides.

9. Prix d'un flacon de solution pour perfusion de 5 mg/100 mL.

10. Le dénosumab est présenté en solution de 120 mg/1,7 mL (*Xgeva*) en prévention des complications osseuses chez les patients atteints de métastases osseuses provenant de tumeurs solides.

11. Prix d'une seringue préremplie de 60 mg/mL.

12. L'abaloparatide est une protéine analogue à la parathormone.

13. Il n'est pas recommandé de l'utiliser de façon cumulative pendant ≥ 2 ans sur toute la vie d'une patiente.

14. Prix d'une seringue préremplie.

15. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie ou la fréquence habituelle la plus faible chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, mai 2019).

16. Au Canada, seule la dose unique est homologuée chez les femmes atteintes d'ostéopénie en prévention de l'ostéoporose postménopausique.

17. Prix obtenu auprès de la Liste des médicaments de la RAMQ (Québec) <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/publications/citoyens/publications-legales/Pages/liste-medicaments.aspx>.

sous le placebo. Le romosozumab ne doit pas être utilisé chez les patientes ayant subi un IM ou un AVC durant l'année précédente.

Des anticorps neutralisants dirigés contre le romosozumab se sont développés; on ignore s'ils réduisent l'efficacité du médicament.

GROSSESSE – Le romosozumab administré à des rates gravides a causé des anomalies squelettiques chez les rats. Le romosozumab est homologué exclusivement chez

les femmes ménopausées.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – *Evenity* est conditionné en boîtes de 2 seringues à usage unique contenant 105 mg/1,17 mL de romosozumab. Il doit être réfrigéré et laissé à température ambiante pendant au moins 30 minutes avant de l'administrer.

Le romosozumab doit être administré par un professionnel de la santé. La dose recommandée est de 210 mg (administrés en deux injections s.c., de préférence à deux

endroits différents, dans l'abdomen, la cuisse ou le bras) une fois par mois, sans dépasser 12 doses. En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible et le traitement poursuivi mensuellement depuis la date de la dernière dose. Si un traitement supplémentaire contre l'ostéoporose est nécessaire après 12 mois sous le romosozumab, un médicament antirésorptif (p. ex. un bisphosphonate ou le dénosumab) doit être utilisé.

CONCLUSION – Les injections sous-cutanées mensuelles de l'inhibiteur de la sclérostine romosozumab (*Evenity*; non homologué au Canada) pendant 12 mois augmentent la densité minérale osseuse (DMO) et réduisent le risque de fractures vertébrales chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose associée à un risque élevé de fractures. Dans les études cliniques, le médicament s'est avéré être plus efficace que le bisphosphonate oral alendronate (*Fosamax* et autres) pour prévenir les nouvelles fractures vertébrales et les fractures cliniques et plus efficace que l'agoniste des récepteurs de la PTH téraparatide (*Forteo*) pour augmenter la DMO de la hanche totale. Le romosozumab peut être envisagé en traitement de première intention chez les femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique associée à un risque très élevé de fracture, mais il est coûteux et on ne dispose d'aucune donnée d'innocuité à long terme. Le médicament peut augmenter le risque d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs et ne doit pas être utilisé chez les femmes ayant subi un infarctus du myocarde ou un AVC dans l'année précédente. ■

Contenu additionnel à consulter en ligne

Tableau développé : Quelques médicaments contre l'ostéoporose postménopausique (en anglais)
<http://medicalletter.org/TML-article-1536b>

1. Abaloparatide (Tymlos) pour traiter l'ostéoporose postménopausique. *Lettre Médicale* 2017; 41:49.
2. Médicaments pour traiter l'ostéoporose postménopausique. *Lettre Médicale* 2018; 41:155.
3. A Fontalis et coll. Current and emerging osteoporosis pharmacotherapy for women: state of the art therapies for preventing bone loss. *Expert Opin Pharmacother* 2019; 8:1.
4. R Eastell et coll. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104:1595.
5. MR McClung. Sclerostin antibodies in osteoporosis: latest evidence and therapeutic potential. *Ther Adv Musculoskeletal Dis* 2017; 9:263.
6. F Cosman et coll. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2016; 375:2532.
7. EM Lewiecki et coll. One year of romosozumab followed by two years of denosumab maintains fracture risk reductions: results of the FRAME extension study. *J Bone Miner Res* 2019; 34:419.
8. KG Saag et coll. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017; 377:1417.
9. BL Langdahl et coll. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390:1585.

Prucalopride (*Motegrity*) dans la constipation chronique idiopathique

Santé Canada et la FDA ont homologué l'agoniste des récepteurs 5-HT₄ prucalopride (*Resotran* – Janssen; *Motegrity* – Shire aux É.-U.) dans le traitement de la constipation chronique idiopathique chez l'adulte. Le prucalopride est le seul médicament stimulant le péristaltisme du côlon à être homologué au Canada et aux États-Unis pour traiter la constipation chronique idiopathique. Au Canada, le prucalopride est homologué dans le traitement de la constipation chronique idiopathique chez les femmes. Il est commercialisé en Europe et au Canada depuis plusieurs années.

Résumé : Prucalopride (*Resotran*; *Motegrity* aux É.-U.)

- ▶ Agoniste des récepteurs 5-HT₄; le seul médicament stimulant le péristaltisme présentement homologué par Santé Canada et la FDA dans le traitement de la constipation chronique idiopathique.
- ▶ Aucune affinité pour les récepteurs 5-HT₁ (l'action agoniste sur les récepteurs 5-HT₁ est associée à des événements cardiovasculaires ischémiques).
- ▶ Légèrement plus efficace qu'un placebo pour augmenter le nombre de selles spontanées complètes.
- ▶ Les effets indésirables sont céphalées, douleur abdominale, nausées et diarrhée.
- ▶ Des comportements suicidaires et des réactions d'hypersensibilité ont été rapportés.
- ▶ Aucune hausse du risque cardiovasculaire rapportée à ce jour.
- ▶ L'efficacité et l'innocuité à long terme sont inconnues et le prucalopride n'a pas été comparé à d'autres médicaments.
- ▶ Un approvisionnement de 30 jours coûte 115,50 \$ CA (423,90 \$ US).

CONSTIPATION CHRONIQUE IDIOPATHIQUE – La constipation chronique idiopathique s'observe le plus souvent chez les femmes et les personnes âgées. Les symptômes sont selles peu fréquentes (habituellement < 3 par semaine), efforts de défécation, selles grumeleuses ou dures, sensation de blocage anal ou d'évacuation incomplète, et nécessité de manœuvres manuelles pour aider à évacuer les selles¹.

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE – Il faut d'abord tenter de modifier les habitudes alimentaires et d'administrer des laxatifs mucilagineux en vente libre. En cas d'échec, les laxatifs osmotiques en vente libre comme le polyéthylèneglycol (*Restoralax* [*Miralax* aux É.-U.] et autres) et les laxatifs stimulants comme le bisacodyl (*Dulcolax* et autres) sont aussi efficaces. On peut envisager de prescrire un médicament prosécrétoire tel le linaclotide (*Constella*; *Linzess* aux É.-U.), le plécánatide (*Trulance*; non homologué au Canada) ou la lubiprostone (*Amitiza*; homologuée, mais non commercialisée au Canada) chez les patients n'ayant pas répondu de manière adéquate aux laxatifs en vente libre²⁻⁴.

L'agoniste partiel des récepteurs 5-HT₄ (et agoniste faible des récepteurs 5-HT₁) tégasérod (*Zelnorm*; non homologué au Canada) qui était homologué dans le traitement de la

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Agoniste des récepteurs 5-HT ₄
Présentation	Comprimés à 1 et 2 mg
Voie d'administration	Orale
T _{max}	2-3 heures
Métabolisme	Minimal
Élimination	Urine (84,2 %; 60-65 % sous forme inchangée) Selles (13,3 %; 5 % sous forme inchangée)
Demi-vie	1 jour

constipation chronique idiopathique et du syndrome du côlon irritable avec constipation (SCI-C) a été retiré du marché en 2007 en raison d'inquiétudes relatives à un risque accru d'événements cardiovasculaires ischémiques. Il a récemment été réintroduit sur le marché, mais exclusivement pour le traitement du SCI-C chez les femmes de < 65 ans exemptes d'antécédents d'infarctus du myocarde (IM), d'AVC, d'accident ischémique transitoire (AIT) ou d'angine⁵.

MODE D'ACTION – Le prucalopride est un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT₄. L'action agoniste sur les récepteurs 5-HT₄ stimule le péristaltisme du côlon. Contrairement au tégasérod, le prucalopride n'a pas d'affinité pour les récepteurs 5-HT₁; l'action agoniste sur les récepteurs 5-HT₁ est associée à une constriction artérielle⁶.

ESSAIS CLINIQUES – Pour homologuer le prucalopride, Santé Canada et la FDA se sont appuyées sur les résultats de 6 études à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo totalisant 2484 adultes qui présentaient un historique de constipation chronique idiopathique depuis ≥ 6 mois (< 3 selles spontanées complètes par semaine et selles grumeleuses ou dures, sensation d'évacuation incomplète

Tableau 2. Résultats des études cliniques sur le prucalopride

Étude (durée; n ²)	Taux d'atteinte du paramètre d'évaluation principal ¹	
	Prucalopride ³	Placebo
Étude 1 (12 semaines; N = 501) ⁴	33,3 %	10,3 %
Étude 2 (12 semaines; N = 358) ⁵	37,9 %	17,7 %
Étude 3 (12 semaines; N = 476) ⁶	19,5 %	9,6 %
Étude 4 (12 semaines; N = 383) ⁶	28,9 %	13,0 %
Étude 5 (12 semaines; N = 426) ⁶	23,4 %	11,8 %
Étude 6 (24 semaines; N = 340) ⁷	25,1 %*	20,7 %

* différence non significative sur le plan statistique c. placebo; la différence n'était pas significative sur le plan statistique à 12 semaines non plus.

1. Définie comme une hausse de la moyenne des selles spontanées complètes par semaine pour passer de < 3 au départ à ≥ 3 pendant le traitement.

2. Basé sur la population en intention de traiter.

3. Dose unique quotidienne de 2 mg. Dans les études 2 et 6, la dose initiale de prucalopride chez les patients de ≥ 65 ans était de 1 mg une fois par jour; la dose passait ensuite à 2 mg à la semaine 2 ou 4 si la réponse était inadéquate.

4. M Ke et coll. Neurogastroenterol Motil 2012; 24:499.

5. Y Yiannakou et coll. Am J Gastroenterol 2015; 110:741.

6. J Tack et coll. Neurogastroenterol Motil 2014; 26:21.

7. H Piessevaux et coll. Neurogastroenterol Motil 2015; 27:805.

ou efforts de défécation pour > 25 % des selles durant les 3 mois précédents). Dans 5 des 6 études, les patients sous le prucalopride à 2 mg une fois par jour avaient significativement plus tendance que les patients sous placebo à avoir ≥ 3 selles spontanées complètes par semaine durant le traitement, soit le paramètre d'évaluation principal (voir le Tableau 2)⁷⁻¹⁰.

Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu menée auprès de 240 femmes atteintes de constipation chronique idiopathique, le prucalopride s'est montré non inférieur aux doses fractionnées de polyéthylène glycol (PEG) 3350 plus des électrolytes dans la proportion de patientes qui avaient eu

Tableau 3. Quelques médicaments contre la constipation chronique idiopathique

Médicament	Présentations commercialisées	Posologie habituelle (adultes)	Quelques effets indésirables courants	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ⁷
Agonistes des récepteurs de la guanylate cyclase-C					
Linacotide ² – <i>Linzess</i> (Constella – Allergan; Allergan/Ironwood aux É.-U.)	capsules à 72, 145, 290 µg	145 µg PO 1 f.p.j. ≥ 30 min avant le déjeuner ³	Diarrhée, douleur abdominale	423,80 \$	107,50 \$
Plécanatide – <i>Trulance</i> (Synergy)	co. à 3 mg	3 mg PO 1 f.p.j. avec ou sans nourriture	Diarrhée	411,80	N.H.C.
Activateur des canaux chlorure					
Lubiprostone ⁴ – <i>Amitiza</i> (Takeda/Sucampo)	capsules à 8, 24 µg	24 µg PO 2 f.p.j. avec nourriture et eau ⁵	Nausées, diarrhée, céphalée, douleur et distension abdominale, flatulences	371,10	N.H.C.
Agoniste des récepteurs 5-HT₄					
Prucalopride ⁸ – <i>Resotran</i> (Janssen); <i>Motegrity</i> (Shire) aux É.-U.	co. à 1, 2 mg	2 mg PO 1 f.p.j. avec ou sans nourriture ⁶	Céphalée, douleur et distension abdominale, nausée, diarrhée	423,90	115,50

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

1. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie habituelle chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 mai 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

2. Le linacotide est aussi homologué par la FDA dans le traitement du syndrome du côlon irritable avec constipation (SCI-C) chez les adultes.

3. Une dose unique quotidienne de 72 µg est aussi possible en fonction des symptômes et de la tolérance.

4. La lubiprostone est aussi homologuée par la FDA dans le traitement du SCI-C chez les femmes de ≥ 18 ans et dans le traitement de la constipation induite par les opioïdes chez des adultes présentant des douleurs non cancéreuses chroniques.

5. La dose initiale recommandée est de 16 µg 2 fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) et de 8 µg 2 fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). Si cette dose est tolérée, mais ne produit pas une réponse adéquate, elle peut être augmentée à la dose adulte habituelle.

6. La dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (CrCl < 30 mL/min) est de 1 mg 1 fois par jour.

7. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie habituelle chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, mai 2019).

8. Le prucalopride est homologué au Canada dans le traitement de la constipation chronique idiopathique chez les femmes.

≥ 3 selles spontanées complètes durant la quatrième semaine de traitement, soit le paramètre d'évaluation principal [66,7 c. 56,5 %)]¹¹.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans les 6 études contrôlées par placebo, les effets indésirables les plus fréquents liés au prucalopride étaient céphalées (19 c. 9 % sous le placebo), douleur abdominale (15 c. 11 %), nausées (14 c. 7 %) et diarrhée (13 c. 5 %). Les diarrhées et céphalées ont souvent disparues durant la première semaine de traitement.

Le taux d'effets indésirables cardiovasculaires majeurs dans les 6 études à double insu et contrôlées par placebo était de 3,5 par 1000 années-patients sous le prucalopride et de 5,2 par 1000 années-patients sous le placebo.

Des réactions d'hypersensibilité (dyspnée, éruptions cutanées, prurit, urticaire et œdème du visage) ont été rapportées à l'emploi du prucalopride; le médicament est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà eu des réactions d'hypersensibilité à son égard. Le prucalopride est aussi contre-indiqué chez les patients ayant subi une perforation ou une obstruction intestinale causée par une atteinte de la paroi intestinale, un iléus obstructif ou une maladie inflammatoire de l'intestin grave (p. ex. maladie de Crohn).

Des idées suicidaires et tentatives de suicide ont été rapportées chez les patients ayant reçu le prucalopride durant les études cliniques; deux suicides se sont produits ≥ 1 mois après l'arrêt du traitement. Une relation de cause à effet entre le prucalopride et les idées et comportements suicidaires n'a pas été établie.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Le prucalopride n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. Dans les études chez les animaux, le médicament n'a pas causé d'effets indésirables sur le développement.

Le prucalopride est sécrété dans le lait maternel. La quantité moyenne du médicament qui passe au nourrisson allaité est estimée à environ 6 % de la dose maternelle, ajustée en fonction du poids corporel. Aucune étude adéquate n'a porté sur les effets du prucalopride sur le nourrisson allaité ou sur la production de lait.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – La dose recommandée de prucalopride est de 2 mg par voie orale prise une fois par jour avec ou sans nourriture. Les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min) doivent prendre 1 mg une fois par jour.

CONCLUSION – Dans les études cliniques de 12 semaines, l'agoniste des récepteurs 5-HT₄ prucalopride (*Resotran*; *Motegrity* aux É.-U.) s'est montré légèrement plus efficace qu'un placebo pour augmenter la fréquence des selles spontanées complètes chez les adultes atteints de constipation chronique idiopathique, mais il n'existe pas de données relatives à son efficacité ni à son innocuité à long terme. Reste à comparer l'efficacité et l'innocuité de ce médicament procinétique à celles des médicaments prosécrétoires. Des réactions d'hypersensibilité et des comportements suicidaires ont été rapportés. Il faut d'abord tenter de modifier les habitudes alimentaires et d'administrer des laxatifs en vente libre. ■

Contenu additionnel à consulter en ligne

Tableau développé : Quelques médicaments contre la constipation chronique idiopathique (en anglais)

<http://medicalletter.org/TML-article-1573d>

1. EM Quigley et L Neshatian. Advancing treatment options for chronic idiopathic constipation. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17:501.
2. AC Ford et coll. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2014; 109 Suppl 1:S2.
3. A Wald. Constipation: advances in diagnosis and treatment. *JAMA* 2016; 315:185.
4. Plécanatide (Trulance) pour traiter la constipation chronique idiopathique. *Lettre Médicale* 2017; 41:18.
5. En bref – Retour du tégasérod (Zelnorm). *Lettre Médicale* 2019; 43:24.
6. J Tack et coll. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT₄ agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:745.
7. M Ke et coll. Prucalopride in the treatment of chronic constipation in patients from the Asia-Pacific region: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24:999.
8. Y Yiannakou et coll. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of prucalopride in men with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:741.
9. J Tack et coll. Effect of prucalopride on symptoms of chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26:21.
10. H Piessevaux et coll. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of long-term treatment with prucalopride. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27:805.
11. R Cinca et coll. Randomised clinical trial: macrogol/PEG 3350+electrolytes versus prucalopride in the treatment of chronic constipation -- a comparison in a controlled environment. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:876.

The Medical Letter®

Continuing Medical Education Program

medicalletter.org/cme-program

Earn up to 52 Credits per Year for Free

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

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

ACCREDITATION INFORMATION:

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

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

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

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



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



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

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

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

PRINCIPAL FACULTY FOR THIS ACTIVITY

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

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

Susan Daron, Pharm.D., Associate Editor - The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.
Michael Viscusi Pharm.D., Associate Editor - The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.

MISSION:

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

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

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

GOAL:

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

LEARNING OBJECTIVES:

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

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

1. Review the efficacy and safety of risankizumab (*Skyrizi*) for treatment of plaque psoriasis.
2. Review the efficacy and safety of romosozumab (*Evenity*) for treatment of postmenopausal osteoporosis.
3. Review the efficacy and safety of prucalopride (*Motegrity*) for treatment of chronic idiopathic constipation.

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

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

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

Questions on next page

The Medical Letter®

Online Continuing Medical Education

DO NOT FAX OR MAIL THIS EXAM
To take CME exams and earn credit, go to:
medicalletter.org/CMEstatus

Issue 1573 Questions

(Correspond to questions #101-110 in Comprehensive Exam #80, available July 2019)

Risankizumab (Skyrizi) for Psoriasis

1. Risankizumab binds to the p19 subunit of:
 - a. IL-12
 - b. IL-17A
 - c. IL-23
 - d. IL-12 and -23
2. In placebo-controlled trials comparing risankizumab to placebo and ustekinumab, about what percentage of patients taking risankizumab achieved a $\geq 90\%$ improvement in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 90) at 16 weeks?
 - a. 45%
 - b. 60%
 - c. 75%
 - d. 90%
3. In clinical trials, risankizumab was more effective in achieving a PASI 90 response than:
 - a. placebo
 - b. ustekinumab
 - c. adalimumab
 - d. all of the above

Romosozumab (Evenity) for Postmenopausal Osteoporosis

4. Which of the following drugs stimulates bone formation and decreases bone resorption in postmenopausal women with osteoporosis?
 - a. alendronate
 - b. romosozumab
 - c. denosumab
 - d. all of the above
5. The effect of romosozumab on bone formation declines after:
 - a. 6 months
 - b. 12 months
 - c. 2 years
 - d. 5 years

6. In clinical trials, romosozumab was:
 - a. more effective than alendronate in reducing the rate of vertebral fractures
 - b. less effective than alendronate in reducing the rate of hip fractures
 - c. less effective than raloxifene in reducing the rate of nonvertebral fractures
 - d. all of the above
7. Romosozumab should not be used in patients who have:
 - a. a high risk for fracture
 - b. renal impairment
 - c. a history of stroke within the previous year
 - d. a history of breast cancer

Prucalopride (Motegrity) for Chronic Idiopathic Constipation

8. Prucalopride is a:
 - a. guanylate cyclase-C receptor agonist
 - b. 5-HT₁ receptor agonist
 - c. 5-HT₄ receptor agonist
 - d. chloride channel activator
9. In placebo-controlled clinical trials, approximately what percentage of patients taking prucalopride experienced an increase in the average number of complete spontaneous bowel movements to ≥ 3 per week?
 - a. 10-18%
 - b. 20-38%
 - c. 40-58%
 - d. 60-78%
10. Which of the following has been reported with use of prucalopride?
 - a. an increased risk of major adverse cardiovascular events
 - b. hepatotoxicity
 - c. suicidal behavior
 - d. all of the above

ACPE UPN: Per Issue Exam: 0379-0000-19-573-H01-P; Release: June 3, 2019, Expire: June 3, 2020
Comprehensive Exam 80: 0379-0000-19-080-H01-P; Release: July 2019, Expire: July 2020

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

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

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

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

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

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

Services d'abonnement

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

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

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

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

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