

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 9

26 août 2019

ML
1577

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

<i>Zolgensma</i> – Thérapie génique en dose unique contre l'amyotrophie spinale	p. 65
Brémélanotide (<i>Vyleesi</i>) contre le trouble du désir sexuel hypoactif.....	p. 66
Solution de cyclosporine à 0,09 % (<i>Cequa</i>) dans le traitement de la sécheresse oculaire.....	p. 68
Cladribine (<i>Mavenclad</i>) dans les cas de sclérose en plaques	p. 70
Addenda : Estradiol/progestérone (<i>Bijuva</i>) contre les symptômes vasomoteurs de la ménopause	p. 72
Correction : <i>Plenvu</i>	p. 72

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 43, N° 9 (ML 1577)

26 août 2019

ML
1577

DANS CE NUMÉRO

Zolgensma – Thérapie génique en dose unique contre l'amyotrophie spinale	p. 65
Brémélanotide (Vyleesi) contre le trouble du désir sexuel hypoactif	p. 66
Solution de cyclosporine à 0,09 % (Cequa) dans le traitement de la sécheresse oculaire	p. 68
Cladribine (Mavenclad) dans les cas de sclérose en plaques	p. 70
Addenda : Estradiol/progestérone (Bijuva) contre les symptômes vasomoteurs de la ménopause	p. 72
Correction : Plenvu	p. 72

► Zolgensma – Thérapie génique en dose unique contre l'amyotrophie spinale

La FDA a homologué l'onasemnogène abéparavec-xioi (*Zolgensma* – Avexis; non homologué au Canada), une thérapie génique utilisant un vecteur adénoviral, pour administration i.v. unique aux enfants de < 2 ans atteints d'amyotrophie spinale (AMS) avec mutation biallélique du gène de survie du motoneurone 1 (SMN1). Il s'agit de la première thérapie génique et du deuxième médicament à recevoir l'homologation de la FDA dans le traitement de l'AMS; le nusinersen (*Spinraza*) a été homologué en 2017 (en 2016 aux É.-U.)¹.

Le suffixe à quatre lettres « xioi » 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.

AMYOTROPHIE SPINALE – L'AMS est une maladie autosomique récessive où la dégénérescence des motoneurons alpha de la corne antérieure de la moelle épinière conduit à une faiblesse et à une atrophie musculaire. Elle s'observe chez environ une naissance sur 10 000². La plupart des cas sont dus à une mutation homozygote du gène SMN1, responsable d'un déficit en protéine SMN. La sévérité de l'AMS est inversement proportionnelle au nombre de copies d'un gène partiellement fonctionnel, le SMN2; un plus grand nombre de copies de SMN2 est associé à des cas moins graves³.

L'AMS est classée en types selon l'âge d'apparition des symptômes et la fonction motrice résiduelle. Les nouveau-nés atteints d'AMS de **type 1** (survenue entre 0 et 6 mois) sont incapables de se tenir assis sans aide et, sans aide respiratoire, perdent souvent la vie avant l'âge de 2 ans; la plupart de ces patients sont porteurs de seules une ou deux copies du gène SMN2. Les patients atteints d'AMS de **type 2** (survenue avant 18 mois; la plupart porteurs de 3 copies du SMN2) restent assis sans aide, mais sont incapables de se tenir debout ou de marcher seuls. Les patients atteints d'AMS de **type 3** (survenue après 18 mois; la plupart porteurs

Résumé : Onasemnogène abéparavec-xioi (*Zolgensma*)

- Thérapie génique utilisant un vecteur adénoviral.
- Homologué par la FDA dans le traitement de l'amyotrophie spinale (AMS) et des mutations bialléliques du gène de survie du motoneurone 1 (SMN1) chez les enfants de < 2 ans.
- A amélioré la fonction motrice et a prolongé la survie sans ventilation assistée permanente dans deux petites études cliniques menées auprès d'enfants de < 2 ans atteints d'AMS.
- La durabilité de la réponse et l'efficacité chez les patients plus âgés sont inconnues.
- S'administre en perfusion i.v. unique.
- Une dose unique coûte 2 125 000 \$ US.

de 3 ou 4 copies du SMN2) peuvent initialement marcher, mais ont éventuellement besoin d'aide pour se déplacer. Les patients atteints d'AMS de **type 4** (survenue après 21 ans) sont ambulatoires avec une légère faiblesse musculaire⁴⁻⁶.

NUSINERSEN – Le nusinersen est un oligonucléotide antisens qui cible le SMN2 et stimule la production de la protéine SMN. Une étude à répartition aléatoire et à double insu (ENDEAR) menée auprès de 121 enfants atteints d'AMS de **type 1** a été interrompue après 13 mois puisque significativement plus de nourrissons avaient obtenu une réponse du développement moteur sous le nusinersen comparativement au traitement factice (41 c. 0 %). Le délai médian avant le décès ou la ventilation assistée permanente était de 22,6 semaines dans le groupe sous traitement factice et n'avait pas encore été atteint dans le groupe sous le nusinersen⁷. On a mis fin après 15 mois à une étude contrôlée par traitement factice (CHERISH) menée auprès de 126 enfants atteints d'AMS de **type 2 ou 3** (de 2 à 12 ans) puisque l'amélioration prédéfinie de la fonction motrice avait été atteinte chez 57 % des enfants sous le nusinersen comparativement à 26 % des enfants sous traitement factice; le taux d'effets indésirables, la plupart du temps liés à la ponction lombaire, était comparable dans les deux groupes⁸.

MODE D'ACTION – L'onasemnogène abéparavec délivre une copie du gène SMN1 aux motoneurons ciblés, ce qui stimule la production de protéine SMN. L'immunocoloration après traitement a révélé l'expression généralisée de SMN dans les motoneurons spinaux et dans d'autres cellules du cerveau, du cœur, du foie et des muscles squelettiques.

Tableau 1. Médicaments contre l'AMS

	<i>Spinraza</i>	<i>Zolgensma</i>
Âge ¹	Tous âges	< 2 ans
Dose	12 mg en injection intrathécale aux jours 0, 14, 28 et 58, puis tous les 4 mois	1,1 x 10 ¹⁴ vecteurs génomiques/kg i.v. pendant 60 minutes
Coût aux É.-U. ²	750 000 \$ la première année, puis 375 000 \$/année	2 125 000 \$
Coût au Canada ³	708 000 \$ la première année, puis 354 000 \$/année	N.H.C.

AMS : amyotrophie spinale; N.H.C. : non homologué au Canada

1. Fourchette d'âges homologuée par la FDA.

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

3. Prix obtenu sur <https://www.cadth.ca/fr/nusinersen-0>. Avril 2019.

ESSAIS CLINIQUES – Pour homologuer *Zolgensma*, la FDA s'est appuyée sur les résultats de deux études à un seul groupe (dont l'une est encore en cours) auprès d'enfants de < 2 ans qui présentaient des délétions bialléliques du gène SMN1, 2 copies du gène SMN2 et dont les symptômes étaient survenus avant l'âge de 6 mois.

Dans l'étude en cours (STRIVE; résumée sur la notice d'emballage), 21 patients (âge moyen : 3,9 mois; intervalle : 0,5 à 5,9 mois) ont reçu une perfusion unique du médicament (1,1 x 10¹⁴ vecteurs génomiques/kg). Entre 7,9 et 15,4 mois après la perfusion, 19 des 21 patients étaient vivants sans aide respiratoire permanente. Entre l'âge de 9,2 et 16,9 mois, 10 des enfants traités étaient capables de rester assis sans aide pendant ≥ 30 secondes⁹. L'évolution naturelle de la maladie n'aurait jamais permis à ces enfants de rester assis sans aide, et à peine 25 % auraient survécus au-delà de 14 mois sans ventilation assistée permanente.

Dans l'étude terminée (START), 12 patients (âge moyen : 3,4 mois; intervalle : de 0,9 à 7,9 mois) ont reçu une forte dose du médicament (1,1-1,4 x 10¹⁴ vecteurs génomiques/kg) et 3 (âge moyen : 6,3 mois; intervalle : de 5,9 à 7,2 mois) en ont reçu une faible dose (environ le tiers de la forte dose). Environ 2 ans (20-30 mois) après la perfusion, les 12 patients qui avaient reçu le traitement à forte dose étaient vivants sans ventilation assistée continue, 9 étaient capables de rester assis sans aide pendant ≥ 30 secondes, et 2 étaient capables de se lever et de marcher sans aide. Les 3 patients du groupe faible dose étaient vivants 35 à 39 mois après la perfusion, mais l'un d'eux était sous assistance ventilatoire permanente et aucun n'était capable de rester assis ou debout ni de marcher¹⁰.

EFFETS INDÉSIRABLES – *Zolgensma* peut causer vomissements, hausse des transaminases hépatiques, atteinte hépatique aiguë, thrombopénie et augmentation du taux de troponine I.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – La dose recommandée de *Zolgensma* est de 1,1 x 10¹⁴ vecteurs génomiques/kg en une perfusion i.v. unique pendant 60 minutes. *Zolgensma* n'est pas recommandé chez les prématurés; le traitement doit être retardé jusqu'à ce que l'âge gestationnel complet

soit atteint. Un corticostéroïde à action générale doit être administré pendant 30 jours, à partir de la veille de la perfusion.

CONCLUSION – Une perfusion i.v. unique de la thérapie génique utilisant un vecteur adénoviral onasemnogène abéparavec-xioi (*Zolgensma*; non homologué au Canada) a amélioré la fonction motrice et a prolongé la survie sans ventilation assistée permanente chez les enfants de < 2 ans atteints d'amyotrophie spinale (AMS). La durabilité de la réponse chez les nouveau-nés ainsi que l'efficacité du médicament chez les enfants plus âgés ou les adultes restent à déterminer. Le prix très élevé de ce traitement potentiellement capable de sauver des vies pourrait limiter son utilisation. ■

1. Nusinersen (Nusinersen) dans le traitement de l'amyotrophie spinale. Lettre Médicale 2017; 41:2.
2. EA Sugarman et coll. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of > 72,400 specimens. Eur J Hum Genet 2012; 20:27.
3. SJ Kolb et coll. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. Ann Neurol 2017; 82:883.
4. MA Waldrop et SJ Kolb. Current treatment options in neurology-SMA therapeutics. Curr Treat Options Neurol 2019; 21:25.
5. SJ Kolb et JT Kissel. Spinal muscular atrophy. Neurol Clin 2015; 33:831.
6. TW Prior et coll. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. Am J Med Genet A 2010; 152A:1608.
7. RS Finkel et coll. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med 2017; 377:1723.
8. E Mercuri et coll. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med 2018; 378:625.
9. FDA summary basis for regulatory action. Accessible à : www.fda.gov/media/127961/download. Consulté le 18 juillet 2019.
10. JR Mendell et coll. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. N Engl J Med 2017; 377:1713.

▶ Brémélanotide (*Vyleesi*) contre le trouble du désir sexuel hypoactif

La FDA a homologué l'agoniste des récepteurs de la mélanocortine brémélanotide (*Vyleesi* – Amag; non homologué au Canada) dans le traitement par voie sous-cutanée du trouble du désir sexuel hypoactif acquis généralisé chez les femmes non ménopausées. Le brémélanotide n'est pas homologué chez les hommes ni chez les femmes ménopausées. Il s'agit du deuxième médicament à recevoir l'homologation aux États-Unis dans cette indication; la flibansérine (*Addyi*) a déjà été homologuée en 2018 (2015 aux É.-U.)¹.

TROUBLE DU DÉSIR SEXUEL HYPOACTIF – Sur la notice d'emballage de *Vyleesi*, le trouble du désir sexuel hypoactif est défini comme un faible désir sexuel responsable d'un sentiment de détresse ou de difficultés interpersonnelles marquées qui n'est pas causé par un problème médical ni psychiatrique coexistant, des problèmes conjugaux ou les effets des médicaments. Il a été qualifié de permanent ou acquis et de généralisé ou situationnel (lié à un partenaire, à une situation ou à un type d'activité sexuelle précis)². Le trouble du désir sexuel hypoactif ne fait plus partie du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5); il a été remplacé par le trouble de l'intérêt pour l'activité sexuelle ou de l'excitation sexuelle.

Résumé : Brémélanotide (Vyleesi)

- ▶ Agoniste des récepteurs de la mélanocortine homologué par la FDA dans le traitement du trouble du désir sexuel hypoactif acquis généralisé chez les femmes non ménopausées.
- ▶ Dans le cadre de deux études cliniques, il a stimulé le désir sexuel, mais pas le nombre d'activités sexuelles satisfaisantes, et a un peu plus diminué le sentiment de détresse associé au faible désir sexuel qu'un placebo.
- ▶ S'administre sous la peau au moins 45 minutes avant une activité sexuelle prévue; au maximum une dose par 24 heures et 8 doses par mois.
- ▶ Peut causer des nausées, des bouffées vasomotrices, une hausse transitoire de la tension artérielle et un ralentissement transitoire de la fréquence cardiaque, ainsi qu'une hyperpigmentation focale du visage, des gencives et des seins.
- ▶ Contre-indiqué chez les patientes atteintes de maladie cardiovasculaire ou d'hypertension non maîtrisée.
- ▶ Aucune étude ayant directement comparé le brémélanotide à la flibansérine (*Addyi*) n'a été menée à ce jour.

TRAITEMENT STANDARD – Le traitement initial du trouble du désir sexuel hypoactif consiste en la psychothérapie et la thérapie cognitivo-comportementale^{3,4}. Dans le cadre des études cliniques, la flibansérine a un peu plus augmenté la fréquence et l'intensité du désir sexuel et le nombre d'activités sexuelles satisfaisantes qu'un placebo chez certaines femmes¹, mais elle est responsable de nombreuses interactions médicamenteuses et peut causer hypotension, syncope et dépression du SNC; la consommation d'alcool est contre-indiquée dans les deux heures avant et après la prise du médicament⁵.

MODE D'ACTION – Le mode d'action du brémélanotide est inconnu. Le médicament active plusieurs sous-types de récepteurs de la mélanocortine, y compris le MC1R (exprimé sur les mélanocytes) et le MC4R (exprimé sur les neurones); le MC4R jouerait un rôle dans l'excitation et le désir sexuels, et l'orgasme féminins⁵.

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Agoniste des récepteurs de la mélanocortine
Présentation	Autoinjecteur prérempli à dose unique (1,75 mg/0,3 mL)
Voie d'administration	Sous-cutanée
T _{max}	~1 heure
Métabolisme	Hydrolyse en acides aminés
Élimination	Urine (64,8 %); selles (22,8 %)
Demi-vie	~2,7 heures

ESSAIS CLINIQUES – La FDA s'est appuyée sur les résultats de deux études de 24 semaines à double insu non publiées (RECONNECT; résumées sur la notice d'emballage) menées auprès de 1247 femmes non ménopausées atteintes depuis au moins 6 mois du trouble du désir sexuel hypoactif acquis généralisé pour homologuer le brémélanotide. Les femmes ont été réparties aléatoirement pour s'administrer le brémélanotide ou un placebo environ 45 minutes avant une activité sexuelle prévue, mais pas plus d'une fois par 24 heures et 12 fois par mois.

Dans les deux études, le brémélanotide a stimulé le désir sexuel et a diminué le sentiment de détresse associé à un

faible désir de manière statistiquement significative par rapport au placebo (coparamètre d'évaluation principal; voir le Tableau 2). Environ 25 % des femmes sous le médicament ont rapporté une augmentation d'au moins 1,2 point du score de désir, comparativement à 17 % des femmes sous le placebo, et environ 35 % des femmes sous le brémélanotide ont rapporté une diminution d'au moins 1 point du score de détresse comparativement à quelque 31 % des femmes sous le placebo. Le nombre d'activités sexuelles satisfaisantes n'était pas statistiquement plus élevé sous le brémélanotide que sous le placebo⁷. Environ 40 % des femmes ont abandonné l'étude avant la fin de la phase de traitement de 24 semaines.

Aucune étude ayant directement comparé le brémélanotide à la flibansérine n'a été effectuée à ce jour.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans les études RECONNECT, les effets indésirables observés le plus fréquemment sous le brémélanotide étaient nausées (40 %), bouffées vasomotrices (20 %), réactions au point d'injection (13 %), céphalées (11 %) et vomissements (5 %). Un traitement antiémétique a été nécessaire chez 13 % des femmes sous le médicament et 8 % ont abandonné l'étude en raison de nausées. Les abandons en raison d'effets indésirables, quels qu'ils soient, ont eu lieu chez 18 % des femmes sous le brémélanotide et 2 % des femmes sous le placebo.

Tableau 2. Résultats des études RECONNECT

Schéma	Score initial du désir ¹	Variation du score du désir ¹	Score initial de détresse ²	Variation du score de détresse ²
Étude 1 (N = 628)				
Brémélanotide à 1,75 mg ³	2,1	+0,5*	2,9	-0,7*
Placebo	2,0	+0,2	2,8	-0,4
Étude 2 (N = 570)				
Brémélanotide à 1,75 mg ³	2,0	+0,6*	2,9	-0,7*
Placebo	2,1	+0,2	2,9	-0,4

* Différence statistiquement significative par rapport au placebo.

1. Valeurs moyennes. Évalué au moyen du score du domaine du désir de l'échelle FSFI (*Female Sexual Function Index*), qui mesure la fréquence et l'intensité du désir sexuel durant les 4 semaines précédentes sur une échelle de 1,2 à 6,0; les scores élevés indiquent une plus grande fréquence ou intensité.

2. Valeurs moyennes. Évalué au moyen de la question 13 sur le désir/l'excitation et l'orgasme de l'échelle FSDS (*Female Sexual Distress Scale*) qui mesure la fréquence de la détresse sexuelle durant les 30 jours précédents sur une échelle de 0 (jamais) à 4 (toujours).

3. Autoadministration sous-cutanée environ 45 minutes avant une activité sexuelle prévue, sans dépasser 1 dose par 24 heures et 12 doses par mois.

Une hausse transitoire de la tension artérielle et un ralentissement transitoire de la fréquence cardiaque surviennent après chaque dose de brémélanotide et disparaissent habituellement dans les 12 heures; le médicament est contre-indiqué chez les femmes atteintes de maladie cardiovasculaire ou d'hypertension artérielle non maîtrisée.

L'activation du MC1R par le brémélanotide augmente l'expression de la mélanine; l'hyperpigmentation focale du visage, des gencives et des seins a été observée chez 1 % des patientes qui avaient utilisé jusqu'à 8 doses du médicament par mois dans les études RECONNECT. Le risque d'hyperpigmentation augmentait avec la fréquence

Tableau 3. Médicaments contre le trouble du désir sexuel hypoactif

Médicament	Présentation	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ³
Flibansérine – Addyi (Sprout)	co. à 100 mg	100 mg PO 1 f.p.j.	400,00 \$	253,20 \$
Brémélanotide – Vyleesi (Amag)	autoinjecteurs de 1,75 mg/0,3 mL	1,75 mg SC une fois ≥ 45 min avant l'activité sexuelle ²	N.D.	N.H.C.

N.D. : pas encore commercialisé; commercialisation prévue pour septembre 2019;
N.H.C. : non homologué au Canada

1. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 juillet 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
2. Maximum de 1 dose/24 heures et de 8 doses/mois.
3. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, juillet 2019).

d'utilisation (38 % des patientes qui avaient pris le médicament tous les jours pendant 8 jours ont rapporté une hyperpigmentation) et chez les patientes à la peau foncée. On ignore si l'hyperpigmentation est réversible après l'arrêt du traitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Le brémélanotide peut ralentir la vidange gastrique et par conséquent modifier la vitesse et l'ampleur d'absorption de certains médicaments oraux; il a démontré réduire l'exposition à l'antagoniste des récepteurs opioïdes naltrexone. Il peut aussi diminuer l'efficacité des médicaments qui dépendent des pics de concentrations élevés pour obtenir l'effet désiré, comme certains antibiotiques et analgésiques. Contrairement à la flibansérine, il n'est pas nécessaire de limiter la consommation d'alcool à l'emploi du brémélanotide.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Il n'existe pas d'études adéquates ayant porté sur l'emploi du brémélanotide chez les femmes enceintes. Dans les études animales, le brémélanotide a causé des atteintes fœtales et des anomalies développementales chez les petits. Le brémélanotide ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement.

Il n'existe pas de données relatives à la présence du brémélanotide dans le lait maternel, ni à ses effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait.

POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT – La dose recommandée de brémélanotide est de 1,75 mg en injection sous-cutanée dans l'abdomen ou la cuisse au moins 45 minutes avant une activité sexuelle prévue. La durée de son efficacité est inconnue. Pas plus d'une dose ne peut être utilisée par période de 24 heures. Il n'est pas recommandé d'utiliser > 8 doses de brémélanotide par mois; des doses plus fréquentes augmentent la durée de l'effet hypertensif et le risque d'hyperpigmentation. Il faut mettre fin au traitement après 8 semaines si les symptômes du trouble du désir sexuel hypoactif ne sont pas soulagés.

L'on s'attend à ce que le brémélanotide soit mis en vente dans les pharmacies spécialisées des États-Unis dès septembre 2019. Le prix était inconnu au moment de mettre sous presse.

CONCLUSION – Dans les études cliniques, les injections sous-cutanées de l'agoniste des récepteurs de la mélanocortine brémélanotide (Vyleesi; non homologué au Canada) 45 minutes avant une activité sexuelle se sont montrées à peine plus efficaces qu'un placebo pour stimuler le désir sexuel et diminuer le sentiment de détresse lié à un faible désir sexuel. Il n'a pas significativement augmenté la fréquence des activités sexuelles satisfaisantes. Le brémélanotide peut causer la nausée (qui nécessite souvent un traitement antiémétique), hausser la tension artérielle, ralentir la fréquence cardiaque et causer l'hyperpigmentation focale. ■

1. Flibansérine (Addyi) pour la prise en charge du trouble du désir sexuel hypoactif. Lettre Médicale 2015; 39:91.
2. SJ Parish et SR Hahn. Hypoactive sexual desire disorder: a review of epidemiology, biopsychology, diagnosis, and treatment. Sex Med Rev 2016; 4:103.
3. S Frühauf et coll. Efficacy of psychological interventions for sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Arch Sex Behav 2013; 42:915.
4. LA Brotto et R Basson. Group mindfulness-based therapy significantly improves sexual desire in women. Behav Res Ther 2014; 57:43.
5. FDA. FDA orders important safety labeling changes for Addyi. April 11, 2019. Accessible à : www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-orders-important-safety-labeling-changes-addyi. Consulté le 16 juillet 2019.
6. S Uckert et coll. Melanocortin receptor agonists in the treatment of male and female sexual dysfunctions: results from basic research and clinical studies. Expert Opin Investig Drugs 2014; 23:1477.
7. FDA. FDA approves new treatment for hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. Accessible à : www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-hypoactive-sexual-desire-disorder-premenopausal-women. Consulté le 18 juillet 2019.

► Solution de cyclosporine à 0,09 % (Cequa) dans le traitement de la sécheresse oculaire

La FDA a homologué la solution ophtalmique de cyclosporine à 0,09 % (Cequa – Sun; non homologuée au Canada) pour stimuler la production de larmes chez les patients atteints de kératoconjonctivite sèche (sécheresse oculaire). L'émulsion de cyclosporine à 0,05 % Restasis a reçu l'homologation au Canada en 2010 (2003 aux É.-U.) dans la même indication.

SÉCHERESSE OCULAIRE – L'altération de l'homéostasie du film lacrymal (p. ex. modification de la composition, réduction de la production, rapidité de l'évaporation) et l'inflammation de la surface oculaire entraînent inconfort et vision trouble chez les patients souffrant de sécheresse oculaire. Les déclencheurs sont une mauvaise fonction palpébrale, les facteurs environnementaux, les maladies inflammatoires comme le syndrome de Sjögren, et certains médicaments oculaires ou à action générale comme les antihistaminiques, les rétinoïdes et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la

Résumé : Solution ophtalmique de cyclosporine à 0,09 % (Cequa)

- ▶ Homologuée par la FDA pour stimuler la production de larmes chez les patients atteints de kératoconjonctivite sèche (sécheresse oculaire).
- ▶ Le fabricant prétend que la technologie nanomicellaire utilisée pour solubiliser la cyclosporine permet au médicament de mieux pénétrer dans l'œil.
- ▶ S'est montrée légèrement efficace dans le cadre de deux études cliniques pour stimuler la production de larmes, mais pas plus efficace qu'un placebo pour améliorer le score global des symptômes.
- ▶ Semble être comparablement efficace à l'émulsion ophtalmique de cyclosporine à 0,05 % (*Restasis*), mais il n'existe pas d'étude comparative.
- ▶ Les effets indésirables fréquents observés durant les études cliniques étaient douleur à l'instillation et hyperhémie conjonctivale.

sérotonine (ISRS). La sécheresse oculaire est plus fréquente chez les femmes et les personnes âgées¹.

TRAITEMENT STANDARD – Le traitement de la sécheresse oculaire compte les larmes artificielles (gouttes, pommades et inserts ophtalmiques comme *Lacrisert*), les anti-inflammatoires ophtalmiques comme la cyclosporine, le lifitégrast (*Xiidra*) et les corticostéroïdes, ainsi que les tétracyclines orales². Les **larmes artificielles** sont généralement appliquées toutes les 4-6 heures, mais elles peuvent être utilisées jusqu'à toutes les heures. *Lacrisert*, qui libère graduellement l'hydroxypropylcellulose dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, est habituellement inséré une fois par jour par les patients dont l'atteinte est modérée à sévère. L'émulsion de cyclosporine à 0,05 % s'est montrée être sûre et efficace chez certains patients, mais l'effet maximal peut se faire attendre jusqu'à 3 mois, et elle peut causer des brûlures oculaires (incidence de 17 % dans les études cliniques)³. La solution de lifitégrast en application

Tableau 1. Quelques préparations ophtalmiques sur ordonnance pour traiter la sécheresse oculaire

Médicament	Présentation	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ⁴
Cyclosporine, émulsion ophtalmique – <i>Restasis</i> (Allergan)	fioles à dose unitaire à 0,05 %, flacons multidoses	1 gttte dans chaque œil q12h ^{2,3}	557,70 \$	223,40 \$
<i>Varkazia</i> (Santen)	fioles à dose unitaire à 0,1 %	1 gttte dans chaque œil 4 fois par jour	N.D.	P.E.C.
solution ophtalmique – <i>Cequa</i> (Sun)	fioles à usage unique à 0,09 %	1 gttte dans chaque œil q12h ³	507,00	N.H.C.
Lifitégrast, solution ophtalmique – <i>Xiidra</i> (Shire)	contenants à usage unique à 5 %	1 gttte dans chaque œil q12h ³	522,20	217,20

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

1. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly, 5 juillet 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
2. Le flacon à dose unitaire doit être retourné plusieurs fois avant l'utilisation jusqu'à la formation d'une émulsion uniforme, blanche et opaque.
3. Il faut retirer les lentilles cornéennes avant d'instiller le médicament, mais elles peuvent être remises en place 15 minutes après l'administration.
4. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, juillet 2019).

biquotidienne semble être sûre et au moins légèrement plus efficace que son véhicule pour traiter la sécheresse oculaire⁴. Chez les patients dont le déficit lacrymal est sévère, les canaux lacrymaux peuvent être partiellement ou complètement obstrués pour augmenter le volume des larmes.

PHARMACOLOGIE – La cyclosporine exerce des effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires. L'instillation ophtalmique réduit les marqueurs de l'inflammation conjonctivale et la mort cellulaire⁵. Selon le fabricant, *Cequa* a recours à une technologie nanomicellaire pour solubiliser la cyclosporine et permettre au médicament de mieux pénétrer dans l'œil.

ESSAIS CLINIQUES – Les résultats de deux études à double insu de 12 semaines totalisant 1048 adultes atteints de sécheresse oculaire bilatérale depuis ≥ 6 mois ayant été répartis aléatoirement au traitement biquotidien par la solution ophtalmique de cyclosporine à 0,09 % ou au véhicule seulement ont permis à la FDA d'homologuer *Cequa*. Dans les deux études, une augmentation cliniquement significative (≥ 10 mm) de la production de larmes a été observée entre le départ et la semaine 12 chez davantage de patients sous la cyclosporine que de patients sous le véhicule seul (~17 c. ~9 %; voir le Tableau 2). On n'a observé aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes pour ce qui est du score global des symptômes^{6,7}. *Restasis* a produit des résultats semblables dans des études à double insu et contrôlées par placebo⁸.

Tableau 2. Résultats des études sur *Cequa*

Traitement	Taux de réponse ¹	NPT (IC à 95 %) ²
J Tauber et coll. (N = 304)³		
Cyclosporine à 0,09 %	16,8 %	12,2 (6,8; 52,6)
Véhicule	8,6 %	
DF Goldberg et coll. (N = 744)⁴		
Cyclosporine à 0,09 %	16,6 %	13,5 (8,8; 30,3)
Véhicule	9,2 %	

NPT : nombre de patients à traiter

1. La réponse était définie comme une augmentation ≥ 10 mm de la production de larmes entre le départ et la semaine 12, mesurée par le test de Schirmer (mesure de la longueur mouillée d'une bandelette placée dans chaque œil après 5 minutes).
2. Nombre de patients à traiter par la cyclosporine plutôt qu'avec un placebo pour produire une réponse de plus (intervalle de confiance à 95 %).
3. J Tauber et coll. Clin Ophthalmol 2018; 12:1921.
4. DF Goldberg et coll. Ophthalmology 2019 April 6 (epub).

EFFETS INDÉSIRABLES – Les effets indésirables les plus fréquents de *Cequa* observés durant les études cliniques étaient douleur à l'instillation (22 %) et hyperhémie conjonctivale (6 %). Des cas de blépharite, d'irritation oculaire et de céphalée ont aussi été rapportés.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Il n'existe aucune étude ayant porté sur l'emploi de *Cequa* chez les femmes enceintes ou qui allaitent. L'exposition générale au médicament après instillation ophtalmique est faible. L'administration orale de la solution de cyclosporine à des doses cliniquement pertinentes à des animales en gestation ou qui allaitaient n'a pas été associée à des atteintes fœtales ni néonatales.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – *Cequa* est conditionné en boîtes contenant 60 fioles en plastique à usage unique,

chacune contenant 0,25 mL (~5 gouttes) de solution de cyclosporine à 0,09 %. La dose recommandée est d'une goutte instillée dans chaque œil deux fois par jour, à intervalle d'environ 12 heures. Les larmes artificielles peuvent être utilisées 15 minutes avant ou après la cyclosporine ophtalmique. Les lentilles cornéennes doivent être retirées avant l'instillation de cyclosporine et peuvent être remises en place 15 minutes après.

CONCLUSION – Dans des études de 12 semaines, seuls 17 % des patients atteints de sécheresse oculaire sous la solution ophtalmique de cyclosporine à 0,09 % (*Cequa*; non homologuée au Canada) ont vu une augmentation cliniquement significative de la production de larmes. Le médicament ne s'est pas montré significativement plus efficace que son véhicule pour améliorer le score global des symptômes. *Cequa* semble avoir une efficacité similaire à l'émulsion ophtalmique de cyclosporine à 0,05 % (*Restasis*), mais il n'existe pas d'étude comparative. Les larmes artificielles en vente libre sont beaucoup moins coûteuses que *Cequa* ou *Restasis* et il faut en faire l'essai d'abord. ■

1. EK Akpek et coll. Dry Eye Syndrome Preferred Practice Pattern. *Ophthalmology* 2019; 126:P286.
2. Drugs for some common eye disorders. *Treat Guidel Med Lett* 2012; 10:79.
3. HD Perry et coll. Evaluation of topical cyclosporine for the treatment of dry eye disease. *Arch Ophthalmol* 2008; 126:1046.
4. Lifitégrast (Xiidra) dans le traitement de la sécheresse oculaire. *Lettre Médicale* 2016; 40:72.
5. C Schultz. Safety and efficacy of cyclosporine in the treatment of chronic dry eye. *Ophthalmol Eye Dis* 2014; 6:37.
6. J Tauber et coll. A phase II/III, randomized, double-masked, vehicle-controlled, dose-ranging study of the safety and efficacy of OTX-101 in the treatment of dry eye disease. *Clin Ophthalmol* 2018; 12:1921.
7. DF Goldberg et coll. A phase 3, randomized, double-masked study of OTX-101 ophthalmic solution 0.09% in the treatment of dry eye disease. *Ophthalmology* 2019 April 6 (epub).
8. K Sall et coll. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *CsA Phase 3 Study Group. Ophthalmology* 2000; 107:631.

▶ Cladribine (*Mavenclad*) dans les cas de sclérose en plaques

Santé Canada et la FDA ont homologué l'antimétabolite des purines cladribine (*Mavenclad* – EMD Serono) dans le traitement oral des formes récidivantes de sclérose en plaques (SP), y compris la SP cyclique et progressive secondaire (SPPS) active chez les adultes qui ne tolèrent pas les autres médicaments indiqués dans le traitement de la SP ou qui n'y ont pas répondu de façon satisfaisante. Elle n'est pas recommandée chez les patients atteints du syndrome clinique isolé. La cladribine i.v., qui est homologuée par Santé Canada et la FDA dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes, est utilisée hors indication dans le traitement de la SP.

TRAITEMENT STANDARD – Environ 85 % des patients atteints de SP présentent d'emblée une SP cyclique. De nombreux

Résumé : Cladribine (*Mavenclad*)

- ▶ Homologuée par Santé Canada et la FDA dans le traitement des formes récidivantes de sclérose en plaques (SP), y compris la SP cyclique et progressive secondaire (SPPS) active, chez les adultes.
- ▶ Recommandée exclusivement chez les patients qui ne tolèrent pas les autres traitements de la SP ou qui n'y ont pas répondu de façon satisfaisante.
- ▶ Premier antimétabolite des purines à recevoir l'homologation dans la SP.
- ▶ Dans une étude clinique, a diminué les rechutes par rapport au placebo chez les patients atteints d'une forme cyclique de la maladie.
- ▶ Peut causer une lymphopénie et des infections graves; a également été associée à une augmentation du risque de cancer.
- ▶ Contre-indiquée chez les femmes enceintes.
- ▶ Un traitement de deux ans chez un patient de 70 kg coûte 86 316 \$ CA (199 000 \$ US).

patients développeront une SPPS et verront progresser leur handicap indépendamment des rechutes.

Les interférons bêta par injection (*Avonex*, *Plegridy* et autres) et l'acétate de glatiramère (*Copaxone* et génériques) sont utilisés depuis de nombreuses années dans le traitement de première intention de la SP cyclique, mais certains nouveaux médicaments sont plus efficaces. Dans le cadre d'études cliniques, l'alemtuzumab i.v. (*Lemtrada*) et l'ocrelizumab i.v. (*Ocrevus*) ont réduit le taux de rechutes de façon plus marquée que l'interféron bêta-1a. L'alemtuzumab est associé à un risque accru d'infections graves et de troubles autoimmunitaires. Le natalizumab i.v. (*Tysabri*) est également efficace, mais il est lié à un risque supérieur de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) par rapport aux autres traitements de la SP¹⁻³.

Le fingolimod (*Gilenya*), le tériflunomide (*Aubagio*), le fumarate de diméthyle (*Tecfidera*) et le siponimod (*Mayzent*; non homologué au Canada) par voie orale sont des options thérapeutiques pratiques pour remplacer les traitements parentéraux; ils semblent être moins efficaces pour réduire le taux de rechutes que le natalizumab ou l'alemtuzumab^{1,4,5}.

MODE D'ACTION – La cladribine est un promédicament qui est phosphorylé en son métabolite actif. L'accumulation intracellulaire du métabolite actif entraîne la brisure des brins d'ADN, ce qui perturbe la synthèse et la réparation de l'ADN et induit l'apoptose. Son mode d'action exact pour traiter les formes récidivantes de la SP est inconnu, mais elle induit une déplétion sélective de lymphocytes B, en particulier les cellules B à mémoire, qui joueraient un rôle physiopathologique majeur dans la SP^{6,7}.

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Antimétabolite des purines
Présentation	Comprimés à 10 mg
Voie d'administration	Orale
T _{max}	0,5 heure (à jeun); 1,5 heure (avec des aliments)
Métabolisme	Phosphorylation en métabolite actif, puis déphosphorylation et désactivation par la 5'-nucléotidase cytoplasmique
Élimination	Principalement dans l'urine
Demi-vie	~1 jour (cladribine); 10 heures (métabolite actif)

ESSAIS CLINIQUES – Pour homologuer la cladribine par voie orale, Santé Canada et la FDA se sont appuyées sur les résultats d'une étude à double insu (CLARITY) menée auprès de 1326 patients atteints de SP cyclique qui avaient subi au moins une rechute durant l'année précédente. Les patients ont été répartis aléatoirement à une dose cumulative de 3,5 ou 5,25 mg/kg de cladribine ou à un placebo pendant 96 semaines (deux phases de traitement de 48 semaines). De brefs traitements par la cladribine (10 ou 20 mg/jour pendant 4 ou 5 jours) ont été administrés durant les semaines 1 et 5 des deux phases de traitement de l'étude; des doses supplémentaires ont été administrées aux semaines 9 et 13 de la première phase de traitement pour atteindre la dose de 5,25 mg/kg. Le taux annualisé de rechutes à la semaine 96, soit le paramètre d'évaluation principal, était significativement inférieur sur le plan statistique sous la cladribine (0,14 sous 3,5 mg/kg et 0,15 sous 5,25 mg/kg) que sous le placebo (0,33). Significativement plus de patients sous les deux doses de cladribine n'ont pas subi de rechutes à la semaine 96 (79,7 et 78,9 % c. 60,9 % pour le placebo). Par rapport aux patients sous le placebo, les patients sous la cladribine présentaient un risque inférieur de progression vers un handicap permanent et moins de lésions cérébrales à l'IRM⁸.

EFFETS INDÉSIRABLES – Les effets indésirables les plus fréquents liés à la cladribine étaient infection des voies respiratoires supérieures, céphalées et lymphopénie. Des infections graves, comme l'herpès ou la pyélonéphrite, et des neutropénies graves ont été rapportées. Dans l'étude CLARITY, des tumeurs sont apparues chez 1,4 % des patients sous la cladribine à 3,5 mg/kg et 0,9 % des patients sous la dose de 5,25 mg/kg, comparativement à aucune dans le groupe placebo. Une insuffisance cardiaque aiguë est survenue chez un patient atteint de SP traité par la cladribine dans une étude clinique; l'insuffisance cardiaque a aussi été rapportée après l'administration i.v. du médicament dans des indications autres que la SP. Aux doses orales utilisées dans l'étude clinique, la cladribine n'a pas eu un effet significatif sur le rythme, la conduction ou la repolarisation cardiaques⁹. Aucun cas de LEMP n'a été rapporté à ce jour à l'emploi de la cladribine chez les patients atteints de SP, mais des LEMP sont survenues à l'emploi de la présentation i.v. auprès de patients cancéreux.

CONTRE-INDICATIONS – La cladribine orale est contre-indiquée chez les patients atteints d'une infection chronique évolutive telle le VIH, l'hépatite ou la tuberculose. Elle est aussi contre-indiquée chez les femmes enceintes et les patients atteints d'un cancer.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – L'emploi concomitant de cladribine orale et d'autres médicaments immunomodulateurs ou immunosuppresseurs n'est pas recommandée. L'emploi de la cladribine avec l'interféron bêta peut augmenter le risque de lymphopénie et n'est pas recommandé. Les antiviraux et antirétroviraux comme la lamivudine, la ribavirine, la stavudine et la zidovudine, qui nécessitent aussi la phosphorylation pour être activés, peuvent interférer avec la phosphorylation intracellulaire de la cladribine et réduire son efficacité; leur coadministration doit donc être évitée. La cladribine est un substrat des protéines transporteuses glycoprotéine P (P-gp), protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), nucléoside équilibrant (ENT1)

et nucléoside concentrant (CNT3). La coadministration de médicaments qui sont des inhibiteurs puissants de la BCRP, de l'ENT1 ou du CNT3, comme le ritonavir ou la cyclosporine peuvent réduire la biodisponibilité de la cladribine et n'est pas recommandée durant les cycles de traitement de 4 ou 5 jours. La coadministration d'inducteurs puissants de la BCRP ou de la P-gp peut diminuer l'exposition à la cladribine et par conséquent son efficacité¹⁰.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – La cladribine est contre-indiquée chez les femmes enceintes. Elle s'est montrée mortelle pour l'embryon dans des études animales. Les femmes ou les hommes en âge de procréer sous la cladribine doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant au moins 6 mois après la dernière dose. La cladribine peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux; le fabricant recommande d'ajouter une méthode barrière durant le traitement et pendant au moins 4 semaines après la dernière dose.

Il n'existe pas de données relatives à la présence de la cladribine dans le lait maternel, ni à ses effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait. Les femmes ne doivent pas allaiter lorsqu'elles prennent la cladribine ou pendant 10 jours après la dernière dose.

POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT – Avant l'instauration d'un traitement par la cladribine, tous les patients doivent se soumettre au dépistage de la tuberculose et de l'hépatite B et C. Une recherche d'anticorps contre le virus *Varicella Zoster* (les patients sans anticorps doivent recevoir un vaccin contre le virus *Varicella Zoster*), le dépistage du cancer approprié à l'âge et les tests de la fonction hépatique doivent également être effectués. Une formule sanguine complète doit aussi être réalisée avant chaque traitement annuel, puis 2 et 6 mois après son début. Pour réduire le risque d'infection, les vaccins vivants ou vivants atténués doivent être administrés 4 à 6 semaines avant l'instauration d'un traitement par la cladribine.

La dose cumulative recommandée de la cladribine dans le traitement des formes cycliques de la SP est de 3,5 mg/kg par voie orale, en deux traitements annuels (1,75 mg/kg par traitement). Chaque traitement est divisé en deux cycles de 4 ou 5 jours (voir le Tableau 2).

Les patients doivent prendre la cladribine 3 heures avant

Tableau 2. Calendrier du traitement annuel par la cladribine

Traitement ¹	Cycle 1 (4 ou 5 jours) ²	Cycle 2 (4 ou 5 jours) ²
1 ^{re} année	Début à n'importe quel moment	23-27 jours après la dernière dose du cycle 1
2 ^e année	≥ 43 semaines après la dernière dose de la 1 ^{re} année	23-27 jours après la dernière dose du cycle 1

1. La dose cumulative recommandée est de 3,5 mg/kg administrée à raison de 1,75 mg/kg par année.

2. Chaque traitement annuel est divisé en deux cycles de 4 ou 5 jours. La dose recommandée pour chaque cycle est de 10 ou 20 mg 1 fois par jour sur 4 ou 5 jours consécutifs, selon le poids du patient : 40 mg à chaque cycle (40-< 50 kg), 50 mg à chaque cycle (50-< 60 kg), 60 mg à chaque cycle (60-< 70 kg), 70 mg à chaque cycle (70-< 80 kg), 80 mg au cycle 1 et 70 mg au cycle 2 (80-< 90 kg), 90 mg au cycle 1 et 80 mg au cycle 2 (90-< 100 kg), 100 mg au cycle 1 et 90 mg au cycle 2 (100-< 110 kg), et 100 mg à chaque cycle (> 110 kg).

après les autres médicaments oraux. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau; ils ne doivent pas être écrasés ni mâchés. En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise le jour suivant et le cycle de traitement doit être allongé. La cladribine n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 60 mL/min ou qui sont atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classes B et C de Child-Pugh). La cladribine ne doit pas être prise pendant 2 ans après la fin d'un traitement initial complet de 2 ans; on ignore si d'autres traitements peuvent être administrés ultérieurement.

Un traitement de 2 ans pour un patient de 70 kg coûte 86 316 \$ CA¹¹ (199 000 \$ US¹²).

CONCLUSION – Comparativement au placebo, la présentation orale de l'antimétabolite des purines cladribine (*Mavenclad*), administrée en 4 cycles thérapeutiques brefs sur une période de 2 ans, a réduit le taux de rechutes chez les patients atteints d'une forme cyclique de SP. La cladribine peut causer la lymphopénie et des infections graves, et elle peut augmenter le risque de cancer. En raison d'inquiétudes relatives à l'innocuité, elle est recommandée exclusivement chez les patients qui ne tolèrent pas ou qui n'ont pas obtenu une réponse satisfaisante avec les autres traitements de la SP. Comme les autres médicaments oraux contre la SP, elle est très coûteuse. ■

1. Médicaments pour traiter la sclérose en plaques. Lettre Médicale 2016; 40:33.
2. A Rae-Grant et coll. Comprehensive systematic review 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; 90:789.
3. Ocrélizumab (Ocrevus) dans le traitement de la sclérose en plaques. Lettre Médicale 2017; 41:50.
4. V Hamidi et coll. A multiple treatment comparison of eleven disease-modifying drugs used for multiple sclerosis. *J Clin Med Res* 2018; 10:88.
5. Siponimod (Mayzent) – Un nouveau médicament contre la sclérose en plaques. Lettre Médicale 2019; 43:22.
6. BM Jacobs et coll. Cladribine: mechanisms and mysteries in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89:1266.
7. B Ceronie et coll. Cladribine treatment of multiple sclerosis is associated with depletion of memory B cells. *J Neurol* 2018; 265:1199.
8. G Giovannoni et coll. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362:416.
9. R Hermann et coll. Effects of cladribine tablets on heart rate, atrio-ventricular conduction and cardiac repolarization in patients with relapsing multiple sclerosis. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85:1484.
10. R Hermann et coll. The clinical pharmacology of cladribine tablets for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Clin Pharmacokinet* 2019; 58:283.

11. Prix obtenu sur www.cadth.ca/fr/cladribine. Novembre 2018.
12. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : [AnalySource@ Monthly](mailto:AnalySource@Monthly). 5 juillet 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

Addenda : Estradiol/progestérone (*Bijuva*) contre les symptômes vasomoteurs de la ménopause

Dans notre article sur *Bijuva* (non homologué au Canada), l'association à doses fixes d'estradiol et de progestérone (Lettre Médicale 2019; 43:51), le Tableau 1 aurait dû inclure les présentations monocomposées d'estradiol et de progestérone (voir ci-dessous). Ces présentations seront ajoutées au tableau publié en ligne, de même que la médroxyprogestérone (*Provera* et génériques), un autre progestatif monocomposé commercialisé à l'intention des femmes dont l'utérus est intact qui prennent un œstrogène à action générale contre les symptômes de la ménopause. La prise séparée d'estradiol et de progestérone génériques serait moins pratique que de prendre *Bijuva*, mais elle est beaucoup moins coûteuse et beaucoup plus flexible sur le plan posologique. ■

Bijuva et ses composants

Médicament	Posologie habituelle	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ⁷
Estradiol/progestérone – <i>Bijuva</i> ² (TherapeuticsMD)	1/100 mg PO 1 f.p.j.	214,50 \$	N.H.C.
Estradiol – générique ³ <i>Estrace</i> (Acerus) ³	1-2 mg PO 1 f.p.j.	7,30 ⁴ N.D.	12,30 \$ 6,90
Progestérone (micronisée) – générique ⁵ <i>Prometrium</i> (Merck); Virtus aux É.-U.) ⁵	100 mg PO 1 f.p.j. ⁵	25,90 316,50	43,10 50,50

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 dose habituelle la plus faible; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : [AnalySource@ Monthly](mailto:AnalySource@Monthly). 5 juillet 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
2. Commercialisé en capsules à 1/100 mg.
3. Commercialisé en comprimés à 0,5, 1 et 2 mg.
4. Serait disponible dans certaines pharmacies de détail au prix de 4 \$ pour un approvisionnement de 30 jours.
5. Présenté en capsules à 100 et 200 mg aux États-Unis; et en capsules à 100 mg au Canada.
6. 200 mg p.o. 1 fois par jour pendant 12 jours par cycle de 28 jours est une autre option possible.
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 dose habituelle la plus faible en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, juillet 2019).

Correction : *Plenvu*

Dans notre article du numéro 1564 traitant de *Plenvu* pour la préparation à la coloscopie (Lettre Médicale 2019; 42:171), le comparateur dans l'étude DAYB n'était pas *Prepopik*, mais *Citrafleet*, une préparation semblable à base de picosulfate de sodium qui n'est pas commercialisée aux États-Unis. Par ailleurs, nous avons affirmé que *Plenvu* pouvait être administré en une seule dose ou en deux doses séparées; nous aurions dû dire qu'il pouvait être pris en deux doses réparties le même jour ou sur deux jours.

The Medical Letter®

Continuing Medical Education Program

medicalletter.org/cme-program

Earn up to 52 Credits per Year for Free

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


- ▶ **Issue-based CME** – Each activity is based on a single issue of *The Medical Letter*. Read the issue, answer 10 questions, and submit answers online. A score of 70% or greater is required to pass the exam. Earn 2 credits/activity. Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Nonsubscribers: \$15/2 credits.
- ▶ **Comprehensive Activities** – Available online or in print to Medical Letter subscribers. Earn 26 credits immediately upon successful completion of the 130-question post-activity exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam. Our comprehensive activities allow you to learn at your own pace in the comfort of your home or office. Comprehensive activities are offered every January and July enabling you to earn up to 52 credits per year. \$79.50/activity.


ACCREDITATION INFORMATION:

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

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

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

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

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

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

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

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

PRINCIPAL FACULTY FOR THIS ACTIVITY

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

In addition to the Principal Faculty above, the following have also contributed to this activity:
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 activity, the participant will be able to:

1. Review the efficacy and safety of onasemnogene abeparovector-xioi (*Zolgensma*) for treatment of spinal muscular atrophy.
2. Review the efficacy and safety of bremelanotide (*Vyleesi*) for treatment of hypoactive sexual desire disorder.
3. Review the efficacy and safety of cyclosporine 0.09% ophthalmic solution (*Cequa*) for treatment of dry eye disease.
4. Review the efficacy and safety of cladribine (*Mavenclad*) for treatment of multiple sclerosis.

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

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

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

Questions on next page

The Medical Letter®

Online Continuing Medical Education

DO NOT FAX OR MAIL THIS PAGE

To earn credit, go to:

medicalletter.org/CMEstatus

Issue 1577 Questions

(Correspond to questions #11-20 in Comprehensive Activity #81, available January 2020)

Zolgensma – One-Time Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy

- In the START trial, about 2 years post-infusion, all of the children who received a high dose of *Zolgensma* were:
 - alive without requiring permanent assisted ventilation
 - able to walk without assistance
 - able to sit without support for ≥ 30 seconds
 - all of the above
- Which of the following statements about *Zolgensma* and *Spinraza* is true?
 - Zolgensma* was more effective than *Spinraza* for treatment of type 2 SMA in a randomized clinical trial
 - both drugs are administered intrathecally
 - both drugs are given in a single dose
 - both drugs improved motor function in patients with type 1 SMA

Bremelanotide (Vyleesi) for Hypoactive Sexual Desire Disorder

- A 36-year-old otherwise healthy married woman complains that her lack of sexual desire over the past year is causing personal distress. She asks you if she could try bremelanotide. You could tell her that in clinical trials, compared to placebo, bremelanotide:
 - was significantly more effective in improving sexual desire
 - was not associated with a decrease in distress associated with low sexual desire
 - was significantly more effective in increasing the number of satisfying sexual events
 - all of the above
- The most common adverse effect of bremelanotide in clinical trials was:
 - headache
 - vaginal discharge
 - nausea
 - focal hyperpigmentation
- Bremelanotide:
 - is taken orally the morning of anticipated sexual activity
 - is safe for use during pregnancy
 - should not be used more than 8 times per month
 - should not be used within 2 hours of drinking alcohol

Cyclosporine 0.09% Solution (Cequa) for Dry Eye Disease

- In clinical trials, approximately what percentage of patients achieved a clinically significant increase from baseline in tear production following 12 weeks' treatment with cyclosporine 0.09% ophthalmic solution (*Cequa*)?
 - 9%
 - 17%
 - 38%
 - 61%
- Which of the following statements about cyclosporine 0.09% ophthalmic solution (*Cequa*) is true?
 - it has not been shown to be significantly more effective than its vehicle alone in improving global symptom scores
 - it has been shown to increase tear production significantly more than cyclosporine 0.05% ophthalmic emulsion (*Restasis*) in a comparative trial
 - it has been shown to cause less conjunctival hyperemia than cyclosporine 0.05% ophthalmic emulsion (*Restasis*) in a comparative trial
 - all of the above
- Cequa* and *Restasis* are:
 - available in multi-dose bottles
 - dosed twice daily
 - only indicated for short-term use
 - all of the above

Cladribine (Mavenclad) for Multiple Sclerosis

- In the CLARITY trial, compared to placebo-treated patients, patients treated with oral cladribine had:
 - a reduction in annualized relapse rates
 - fewer brain lesions on MRI scans
 - a lower risk of sustained disability progression
 - all of the above
- Oral cladribine:
 - was less effective than fingolimod in comparative clinical trials
 - is taken biannually in 4- or 5-day cycles until disability progression occurs
 - may increase the risk of malignancy
 - is safe for use after the first trimester of pregnancy

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-19-577-H01-P; Release: July 29, 2019, Expire: July 29, 2020
Comprehensive Activity 81: 0379-0000-20-081-H01-P; Release: January 2020, Expire: January 2021

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

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

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

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

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

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

Services d'abonnement

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

Service à la clientèle:
Tél: 800-211-2769 ou 914-235-0500
Télé.: 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.