

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 23

9 mars 2020

ML
1591

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Réduction du risque cardiovasculaire avec l'icosapent éthyle (<i>Vascepa</i>)	p. 179
Drospirénone (<i>Slynd</i>) – Un nouveau contraceptif oral à progestatif seulement	p. 180
Istradéfylline (<i>Nourianz</i>) contre la maladie de Parkinson	p. 182
Brolucizumab (<i>Beovu</i>) contre la dégénérescence maculaire liée à l'âge	p. 185

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° 23 (ML 1591)

9 mars 2020

ML
1591

DANS CE NUMÉRO

Réduction du risque cardiovasculaire avec l'icosapent éthyle (<i>Vascepa</i>)	p. 179
Drospirénone (<i>Slynd</i>) – Un nouveau contraceptif oral à progestatif seulement	p. 180
Istradéphylline (<i>Nouriaz</i>) contre la maladie de Parkinson	p. 182
Brolucizumab (<i>Beovu</i>) contre la dégénérescence maculaire liée à l'âge	p. 185

▶ Réduction du risque cardiovasculaire avec l'icosapent éthyle (*Vascepa*)

L'ester éthylique de l'acide éicosapentaénoïque (EPA) icosapent éthyle (*Vascepa* – Amarin; homologué, mais pas encore commercialisé au Canada) a reçu l'homologation de Santé Canada et de la FDA en appoint à un traitement par statine à la dose maximale tolérée afin de réduire le risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs chez les adultes atteints d'hypertriglycéridémie (≥ 150 mg/dL) et d'une maladie cardiovasculaire (MCV) avérée, ou de diabète avec ≥ 2 facteurs de risque supplémentaires de MCV. Il est le seul produit à base d'acides gras polyinsaturés (AGPI) oméga-3 à avoir reçu l'homologation au Canada et aux États-Unis dans cette indication. L'icosapent éthyle et deux autres produits d'ordonnance contenant des AGPI oméga-3 (*Lovaza*, *Epanova*; ni l'un ni l'autre n'est homologué au Canada), soit de l'EPA et de l'acide docosahexaénoïque (DHA), ont déjà reçu l'homologation dans le traitement de l'hypertriglycéridémie sévère (≥ 500 mg/dL)^{1,2}.

PRODUITS CONTENANT DES OMÉGA-3 – Les AGPI oméga-3 à longue chaîne se trouvent dans les algues et les poissons d'eau froide comme le hareng et le saumon. En plus des médicaments d'ordonnance, les huiles de poisson contenant des AGPI oméga-3 sont grandement disponibles sous forme de suppléments alimentaires³.

ESSAIS CLINIQUES – Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu (REDUCE-IT) menée auprès de 8179 patients atteints d'hypertriglycéridémie légère à modérée sous traitement par statine et atteints d'une MCV avérée ou de diabète en plus d'au moins un facteur de risque supplémentaire de MCV, l'incidence d'un paramètre d'évaluation composé (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel, revascularisation coronarienne ou hospitalisation pour angine instable) sur un suivi médian de 4,9 ans était inférieure de 25 % sous l'icosapent éthyle à raison de 2 grammes deux fois par jour comparativement à un placebo à base d'huile minérale (17,2 c. 22,0 %). L'incidence des décès d'origine cardiovasculaire, un paramètre

Résumé : Icosapent éthyle (*Vascepa*)

- ▶ Ester éthylique de l'acide éicosapentaénoïque (EPA).
- ▶ Premier produit à base d'acides gras polyinsaturés (AGPI) oméga-3 à avoir reçu l'homologation aux États-Unis en appoint à un traitement par statine pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs chez les adultes atteints d'hypertriglycéridémie et de maladie cardiovasculaire (MCV) avérée, ou de diabète et ≥ 2 facteurs de risque supplémentaires de MCV.
- ▶ Réduction de 25 % de l'incidence des événements cardiovasculaires indésirables majeurs par rapport au placebo dans une étude clinique.
- ▶ Les effets indésirables gastro-intestinaux couramment observés avec les produits contenant de l'acide docosahexaénoïque (DHA) ne sont pas survenus plus fréquemment sous l'icosapent éthyle que sous le placebo, mais des saignements graves et des fibrillations auriculaires peuvent se produire.
- ▶ Homologué, mais pas encore commercialisé au Canada.

d'évaluation secondaire prédéfini, était inférieure de 20 % dans le groupe icosapent éthyle (4,3 c. 5,2 % sous le placebo). Ces différences étaient statistiquement significatives^{4,5}.

Dans une étude à répartition aléatoire et en mode ouvert (JELIS) menée antérieurement auprès de 18 645 patients japonais atteints d'hypercholestérolémie, l'ajout de 1,8 gramme d'EPA par jour à un traitement par statine de faible intensité a été associé à une réduction de 19 % des événements coronariens majeurs durant un suivi médian de 4,6 ans par rapport à une statine seule⁶.

Une étude sur les résultats cardiovasculaires (STRENGTH) portant sur *Epanova* ajouté à un traitement par statine menée auprès de 13 086 patients atteints de dyslipidémie mixte qui présentaient un risque accru de MCV a récemment été interrompue par le fabricant en raison de la faible probabilité de démontrer un bienfait⁷.

EFFETS INDÉSIRABLES – Les AGPI oméga-3 inhibent l'agrégation plaquettaire et prolongent le temps de saignement. Dans le cadre de l'étude REDUCE-IT, les saignements graves ont été plus fréquents sous l'icosapent éthyle que sous le placebo (2,7 c. 2,1 %; $p = 0,06$). Le taux d'hospitalisation pour fibrillation ou flutter auriculaire était significativement plus élevé dans le groupe icosapent éthyle (3,1 c. 2,1 % sous le placebo). Les autres effets indésirables

rapportés plus souvent sous l'icosapent éthyle que sous le placebo étaient les douleurs musculosquelettiques, l'œdème périphérique, la goutte et la constipation.

L'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux tels qu'éruptions, dyspepsie et dysgueusie, qui se produisent fréquemment avec les produits contenant du DHA, était semblable sous l'icosapent éthyle et le placebo. Une détérioration de la maîtrise de la glycémie a été signalée chez les patients diabétiques sous de fortes doses de certains produits à base d'huile de poisson; aucun changement significatif de la glycémie à jeun n'a été signalé dans les études cliniques ayant porté sur l'icosapent éthyle.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – L'icosapent éthyle pourrait augmenter le risque d'hémorragie chez les patients sous antiplaquettaires ou anticoagulants.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – *Vascepa* est présenté en capsules à 500 mg et à 1 g. La dose recommandée est de 2 grammes deux fois par jour avec de la nourriture. Les capsules doivent être avalées entières; elles ne doivent pas être mâchées, écrasées, ni dissoutes. On ignore si les patients allergiques au poisson ou aux fruits de mer présentent un risque accru de réaction allergique à l'icosapent éthyle. Un approvisionnement de 30 jours de *Vascepa* (120 capsules à 1 gramme) coûte 330 \$US⁹.

CONCLUSION – Dans une étude à répartition aléatoire et contrôlée par placebo (REDUCE-IT) menée auprès d'adultes atteints d'hypertriglycéridémie légère à modérée et de maladie cardiovasculaire avérée ou de diabète en plus d'au moins un facteur de risque supplémentaire de MCV, l'ajout de l'ester éthylique de l'acide éicosapentaénoïque (EPA) icosapent éthyle (*Vascepa*; homologué, mais non commercialisé au Canada) à un traitement par statines a réduit de 25 % le risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs. Une étude clinique (STRENGTH) ayant porté sur *Epanova* (non homologué au Canada), qui contient à la fois de l'EPA et de l'acide docosahexaénoïque (DHA), a récemment été interrompue par le fabricant faute de bienfaits. Des études sur les résultats cardiovasculaires d'autres huiles de poisson sont en cours. ■

1. Icosapent éthylique (*Vascepa*) contre l'hypertriglycéridémie sévère. *Lettre Médicale* 2013; 37:9.
2. Suppléments d'huile de poisson. *Lettre Médicale* 2012; 36:59.
3. Hypolipidémiant. *Lettre Médicale* 2019; 42:177.
4. DL Bhatt et coll. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380:11.
5. DL Bhatt et coll. Effects of icosapent ethyl on total ischemic events: from REDUCE-IT. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73:2791.
6. M Yokoyama et coll. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369:1090.
7. Communiqué de presse d'AstraZeneca. Update on Phase III STRENGTH trial for *Epanova* in mixed dyslipidaemia. Accessible à : <http://bit.ly/2TPWT15>. Consulté le 30 janvier 2020.
8. 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 janvier 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

► Drospirénone (*Slynd*) – Un nouveau contraceptif oral à progestatif seulement

La FDA a homologué un contraceptif oral à progestatif seulement (« minipilule ») contenant de la drospirénone (*Slynd* – *Exeltis*; non homologuée au Canada). Tous les autres contraceptifs oraux à progestatif seulement commercialisés aux États-Unis contiennent de la noréthindrone (*Micronor* [*Camila* aux É.-U.] et autres)¹. L'efficacité des contraceptifs oraux à progestatif seulement est similaire à celle des contraceptifs oraux combinés². Ils sont utilisés principalement chez les femmes qui allaitent et celles qui tolèrent mal les œstrogènes ou pour lesquelles ils sont contre-indiqués. Des contraceptifs oraux combinés contenant de la drospirénone et de l'éthinylestradiol sont commercialisés depuis des années.

NORÉTHINDRONE – Les contraceptifs oraux à progestatif seulement contenant de la noréthindrone doivent être commencés le premier jour des règles; une contraception non hormonale de secours ou l'abstinence est recommandée pendant 48 heures si le traitement est commencé > 5 jours après le début des règles. Les comprimés suivants sont pris quotidiennement sans intervalle non hormonal. Il est crucial de prendre le médicament à la même heure chaque jour (plus ou moins 3 heures) afin de prévenir la grossesse et les saignements intermenstruels; si une dose est prise avec plus de 3 heures de retard, une contraception non hormonale de secours ou l'abstinence est recommandée pendant 48 heures.

MODE D'ACTION – La drospirénone prévient la grossesse principalement en inhibant l'ovulation. Elle semble supprimer

Tableau 1. Contraceptifs contenant un progestatif seulement

	Noréthindrone	Drospirénone
Nom commercial	<i>Camila</i> et autres ^{1,4}	<i>Slynd</i>
Concentrations disponibles	co. à 0,35 mg (28 co. actifs)	co. à 4 mg (24 co. actifs/4 co. inactifs)
Demi-vie	~9 heures	~30 heures
Dose	1 co. 1 f.p.j. ² x 28 jours (pas de jours sans hormones)	1 co. 1 f.p.j. ² x 28 jours (4 jours sans hormones)
Dose oubliée	Contraception de secours recommandée pendant 48 h si la dose a > 3 h de retard	Contraception de secours recommandée pendant 7 jours en cas d'oubli de ≥ 2 co. actifs
Coût aux É.-U.³	25,00 \$	194,00 \$
Coût au Canada⁵	30,30 \$	N.H.C.

- N.H.C. : non homologuée au Canada; f.p.j. : fois par jour
1. Les autres génériques de marque sont notamment *Jencycla*, *Incassia*, *Heather* et *Errin*.
 2. Pris à la même heure chaque jour.
 3. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 28 jours; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : *AnalySource*® Monthly. 5 janvier 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
 4. *Micronor* au Canada. Les autres génériques de marque sont notamment *Jencycla* et *Movisse* au Canada.
 5. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 28 jours en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, janvier 2020).

Résumé : Drospirénone (Slynd)

- ▶ Premier contraceptif oral à progestatif seulement qui contient de la drospirénone; les autres contraceptifs oraux à progestatif seulement contiennent de la noréthindrone.
- ▶ Efficace pour réduire le taux de grossesse dans les études cliniques.
- ▶ Il n'existe aucune étude ayant directement comparé *Slynd* à la noréthindrone seulement.
- ▶ Prise quotidienne avec un intervalle de 4 jours sans hormone (24 comprimés actifs et 4 comprimés inactifs).
- ▶ Une contraception non hormonale de secours n'est pas nécessaire, sauf en cas d'oubli de ≥ 2 comprimés actifs.
- ▶ Non homologuée au Canada.

l'ovulation de façon plus constante que la noréthindrone. Dans une étude, l'inhibition de l'ovulation a été maintenue sous la drospirénone seulement malgré de multiples retards intentionnels de la prise³.

ÉTUDES CLINIQUES – Dans une analyse groupée de deux études à un seul groupe totalisant 1571 femmes de 18 à 45 ans ayant pris la drospirénone durant neuf (étude 2) ou treize (étude 1) cycles de 28 jours, l'indice de Pearl (nombre de grossesses pour 100 années-femmes) était de 0,7258. Des saignements imprévus ou des microrragies se sont produits chez 61,4 % des femmes au cycle 1 et chez 40,3 % au cycle 13. L'hyperkaliémie est survenue chez une femme. Aucun cas de thromboembolie veineuse (TEV) n'a été signalé dans les deux études⁴.

Il n'existe aucune étude ayant directement comparé la drospirénone à la noréthindrone seules en prévention de la grossesse.

EFFETS INDÉSIRABLES – La drospirénone et la noréthindrone causent nausées, saignements irréguliers, céphalées, sensibilité ou douleur mammaires, prise pondérale, dysménorrhée et baisse de la libido. Contrairement à la noréthindrone, la drospirénone a une activité antiminéralocorticoïde et peut causer l'hyperkaliémie. Contrairement à la noréthindrone, la drospirénone est dotée d'un effet antiandrogénique; elle ne devrait pas aggraver l'acné et pourrait même l'améliorer. Hyperglycémies et aménorrhées sont également survenues sous la drospirénone.

Les contraceptifs oraux combinés contenant de la drospirénone et de l'éthinylestradiol sont associés à un risque accru de TEV⁵; reste à déterminer si la drospirénone seule augmente le risque de TEV. Les contraceptifs oraux contenant uniquement de la noréthindrone ne sont pas associés à un risque accru de thromboembolie.

CONTRE-INDICATIONS – La drospirénone est contre-indiquée chez les femmes atteintes d'insuffisance hépatique, rénale ou surrénalienne. Elle est également contre-indiquée chez les femmes atteintes du cancer du col de l'utérus ou d'autres cancers sensibles aux progestatifs, de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes ou de saignements utérins anormaux d'origine indéterminée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – La drospirénone est partiellement métabolisée par le CYP3A4. Les médicaments qui induisent le CYP3A4, comme la rifampine, stimulent le métabolisme de la drospirénone

et en diminuent l'efficacité. Les femmes sous ces médicaments doivent utiliser une contraception non hormonale de secours durant le traitement par l'inducteur enzymatique puis pendant 28 jours après la fin du traitement. Les inhibiteurs du CYP3A4 coadministrés avec la drospirénone augmenteraient le risque d'hyperkaliémie et d'autres effets indésirables⁶. L'emploi concomitant de drospirénone et d'autres médicaments qui augmentent le taux de potassium, tels que l'anti-androgénique spironolactone (*Aldactone* et génériques), un antagoniste des récepteurs de l'aldostérone qui est souvent utilisé hors indication dans le traitement de l'acné, augmente le risque d'hyperkaliémie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – *Slynd* est conditionné en plaquettes alvéolées contenant 24 comprimés de drospirénone à 4 mg et 4 comprimés inactifs. Le premier comprimé actif doit être pris le premier jour des règles; les comprimés suivants (y compris les comprimés inactifs) doivent être pris une fois par jour à la même heure. Les femmes qui passent d'une autre méthode de contraception hormonale à la drospirénone doivent commencer à prendre la drospirénone le jour où leur prochaine dose doit être prise ou le jour où leur implant ou stérilet est retiré.

En cas d'oubli d'un comprimé actif, il faut le prendre dès que possible. En cas d'oubli de ≥ 2 comprimés actifs, il faut prendre la dose le plus rapidement possible et une contraception non hormonale de secours ou l'abstinence est recommandée pendant 7 jours. En cas de vomissements ou de diarrhées dans les 3 à 4 heures après avoir pris la drospirénone, il faut prendre un nouveau comprimé aussitôt que possible.

CONCLUSION – Le progestatif oral drospirénone (*Slynd*; non homologuée au Canada) est une option efficace pour prévenir les grossesses. Reste à comparer son efficacité et sa tolérabilité à celles des contraceptifs oraux à progestatif seulement contenant de la noréthindrone. La gestion des doses oubliées ou des prises tardives semble être plus pratique sous la drospirénone. La drospirénone devrait avoir des effets plus favorables sur l'acné, mais elle peut causer l'hyperkaliémie. Elle est beaucoup plus coûteuse que la noréthindrone générique. ■

1. Choix des contraceptifs. Lettre Médicale 2018; 42:113.
2. J Trussell et ARA Aiken. Contraceptive efficacy. In: RA Hatcher et coll. Contraceptive Technology: Twenty-first revised edition. New York, NY: Ayer Company Publishers 2018.
3. IJM Duijkers et coll. Maintenance of ovulation inhibition with a new progestogen-only pill containing drospirenone after scheduled 24-h delays in pill intake. Contraception 2016; 93:303.
4. S Palacios et coll. Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill. Acta Obstet Gynecol Scand 2019; 98:1549.
5. D Madigan et J Shin. Drospirenone-containing oral contraceptives and venous thromboembolism: an analysis of the FAERS database. Open Access J Contracept 2018; 9:29.
6. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. Med Lett Drugs Ther 2019 November 6 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.

Istradéfylline (*Nourianz*) contre la maladie de Parkinson

La FDA a homologué l'antagoniste des récepteurs A_{2A} de l'adénosine istradéfylline (*Nourianz* – Kyowa Kirin; non homologué au Canada) par voie orale en appoint à l'association carbidopa/lévodopa chez les adultes souffrant de maladie de Parkinson (MP) qui connaissent des épisodes d'épuisement de l'action de leur traitement. L'istradéfylline est le premier antagoniste des récepteurs A_{2A} de l'adénosine à avoir reçu l'homologation aux États-Unis; elle est commercialisée au Japon depuis 2013.

TRAITEMENT STANDARD – La lévodopa associée à la carbidopa est le traitement le plus efficace des symptômes moteurs de la MP, mais avec le temps, l'effet raccourcit avec chaque dose (dissipation de l'effet), ce qui fait que les symptômes tels que tremblements et bradykinésie réapparaissent (épuisement de l'action). Une augmentation de la dose de lévodopa peut être utile, mais peut aussi causer la dyskinésie pendant la durée d'action du médicament. Les autres options pour réduire les périodes d'épuisement de l'action sont l'administration plus fréquente de carbidopa/lévodopa, l'emploi de présentations à libération prolongée de carbidopa/lévodopa (*Rytary* [non homologué au Canada], *Sinemet CR*) et l'ajout d'un agoniste dopaminergique, d'un inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) ou d'un inhibiteur de la monoamine oxydase de type B (MAO-B)^{1,2}. Une présentation sous-cutanée de l'agoniste dopaminergique non dérivé de l'ergot apomorphine (*Movapo*; *Apokyn* aux É.-U.) et une présentation de lévodopa en poudre sèche à inhaler par voie orale (*Inbrija* [non homologué au Canada]) sont homologuées par la FDA dans le traitement intermittent des épisodes d'épuisement de l'action³.

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Antagoniste des récepteurs A _{2A} de l'adénosine
Présentation	Comprimés à 20 et 40 mg
Voie d'administration	Orale
T _{max}	~4 heures (à jeun)
Métabolisme	Principalement par les CYP1A1 et 3A4; dans une moindre mesure par les CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18 et 2D6
Élimination	Selles (48 %); urine (39 %)
Demi-vie	~83 heures

MODE D'ACTION – Le mode d'action exact de l'istradéfylline dans la MP est inconnu. Les récepteurs A_{2A} de l'adénosine sont situés sur les neurones du striatum, qui constituent une voie efférente indirecte entre le striatum et le globus pallidus. L'inhibition des récepteurs A_{2A} de l'adénosine par l'istradéfylline atténue l'activité excessive des neurones striato-pallidaires chez les patients atteints de MP⁴. Le profil d'effets indésirables de l'istradéfylline laisse penser que le médicament stimule l'activité dopaminergique dans le cerveau⁵.

ESSAIS CLINIQUES – Pour homologuer l'istradéfylline, la FDA s'est appuyée sur les résultats de 4 études de 12 semaines à double insu⁶⁻⁹. Les patients inscrits à ces études

Résumé : Istradéfylline (*Nourianz*)

- ▶ Premier antagoniste des récepteurs A_{2A} de l'adénosine à recevoir l'homologation de la FDA.
- ▶ Indiquée en appoint à l'association carbidopa/lévodopa chez les adultes souffrant de maladie de Parkinson (MP) qui subissent des épisodes d'épuisement de l'action de leur traitement.
- ▶ Raccourcissement des périodes d'épuisement de l'effet et prolongement de l'efficacité du traitement sans dyskinésies gênantes d'environ 45 à 60 minutes/jour par rapport au placebo durant des études cliniques menées auprès de patients dont la MP était avancée.
- ▶ Les effets indésirables les plus courants sont les dyskinésies. Hallucinations, comportements psychotiques et troubles du contrôle des impulsions peuvent aussi survenir.
- ▶ Déconseillée aux patients sous inducteurs puissants du CYP3A4 ou atteints d'insuffisance hépatique grave.
- ▶ Non homologuée au Canada.

étaient atteints de MP avancée (durée moyenne de 9 ans) et subissaient des périodes d'épuisement de l'action de ≥ 2 heures par jour (moyenne d'environ 6 heures) malgré un traitement par la lévodopa; la plupart prenaient également un autre médicament contre la MP, tel qu'un agoniste dopaminergique. Les patients ont été répartis aléatoirement à l'istradéfylline à 20 ou 40 mg par jour ou au placebo en plus de leur traitement initial. Dans les 4 études, l'istradéfylline a significativement raccourci la durée quotidienne d'épuisement de l'action par rapport au placebo et a prolongé l'efficacité sans dyskinésies gênantes (voir le Tableau 2).

Dans une phase de prolongation ouverte de 52 semaines de l'étude 4, le raccourcissement des périodes d'épuisement de l'action obtenu sous l'istradéfylline pendant la phase à double insu de l'étude s'est maintenu avec la poursuite du médicament¹⁰.

Dans une étude non publiée, à répartition aléatoire et à double insu de 16 semaines, menée auprès de patients

Tableau 2. Résultats des études cliniques à 12 semaines

Étude	Variation de la durée d'épuisement de l'action/jour ¹	Variation de la durée d'efficacité par jour ²
Étude 1 (N = 195)³		
Istradéfylline à 40 mg	-1,79 heure (-10,81 %*)	+1,45 heure (+9,22 %*)
Placebo	-0,64 heure (-4,04 %)	+0,49 heure (+3,62 %)
Étude 2 (N = 225)⁴		
Istradéfylline à 20 mg	-1,6 heure (-9,3 %*)	+1,3 heure (+7,8 %*)
Placebo	-0,9 heure (-5,0 %)	+0,7 heure (+4,0 %)
Étude 3 (N = 363)⁵		
Istradéfylline à 20 mg	-1,31 heure*	+1,21 heure
Istradéfylline à 40 mg	-1,58 heure*	+1,29 heure*
Placebo	-0,66 heure	+0,64 heure
Étude 4 (N = 366)⁶		
Istradéfylline à 20 mg	-0,99 heure*	+1,09 heure*
Istradéfylline à 40 mg	-0,96 heure*	+1,08 heure*
Placebo	-0,23 heure	+0,26 heure

p < 0,05 c. placebo

1. Le paramètre d'évaluation principal était la variation par rapport au départ du pourcentage de temps d'éveil/jour (études 1 et 2) ou du nombre total d'heures/jour (études 3 et 4) d'épuisement de l'action du médicament en fonction du journal du patient.
2. Sans dyskinésies gênantes (un paramètre d'évaluation secondaire). Basé sur les données présentées par la FDA aux fins d'examen du dossier (études 3 et 4).
3. Menée aux États-Unis et au Canada. PA LeWitt et coll. *Ann Neurol* 2008; 63:925.
4. Menée aux États-Unis. RA Hauser et coll. *Mov Disord* 2008; 23:2177.
5. Menée au Japon. Y Mizuno et coll. *Mov Disord* 2010; 25:1437.
6. Menée au Japon. Y Mizuno et coll. *Mov Disord* 2013; 28:1138.

Tableau 3. Quelques médicaments utilisés dans la maladie de Parkinson

Médicament	Quelques présentations commercialisées	Posologie habituelle ¹	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ²⁰
Carbidopa				
Carbidopa – générique Lodosyn (Bausch Health)	co. à 25 mg ³	25 mg 3 ou 4 f.p.j. ⁴	591,30 \$ 2511,90	N.H.C. N.H.C.
Lévodopa				
Lévodopa – <i>Inbrija</i> (Acorda) ⁵	caps. à 42 mg pour inhalation orale ⁶	84 mg 1-5 f.p.j. au besoin	950,00	N.H.C.
Carbidopa/lévodopa				
libération immédiate – générique <i>Sinemet</i> (Merck)	co. à 10/100, 25/100, 25/250 mg	300-1500 mg de lévodopa/jour, répartis	19,20 93,60	19,90 \$ 86,40
orodispersible – générique	co. orodispersibles à 10/100, 25/100, 25/250 mg	300-1500 mg de lévodopa/jour, répartis	70,20	N.H.C.
libération retardée – générique <i>Sinemet CR</i> (Merck)	co. à 25/100, 50/200 mg	400-1600 mg de lévodopa/jour, répartis	42,00 151,20	42,70 N.H.C.
libération prolongée – <i>Rytary</i> (Impax)	caps. ER à 23,75/95, 36,25/145, 48,75/195, 61,25/245 mg ⁷	285-1170 mg de lévodopa/jour, répartis ⁸	288,90	N.H.C.
perfusion intra-jéjunale – <i>Duodopa</i> ; <i>Duopa</i> aux É.-U. (Abbvie)	cassettes à usage unique de 100 mL (4,63 mg/20 mg/mL)	2000 mg de lévodopa/jour (1 cassette) ⁹	6055,20	5253,90
Bensérzide/lévodopa				
libération immédiate – <i>Prolopa</i> (Roche)	caps. à 12,5/50, 25/100, 50/200 mg	400-1200 mg de lévodopa/jour, répartis	N.D.	66,70
Antagoniste des récepteurs A_{2A} de l'adénosine				
Istradéylline – <i>Nouriaz</i> (Kyowa Kirin)	co. à 20, 40 mg	20-40 mg 1 f.p.j.	1500,00	N.H.C.
Agonistes dopaminergiques				
Voie orale				
Pramipéxole – générique <i>Mirapex</i> (Boehringer Ingelheim)	co. à 0,125, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5 mg ²¹	0,5-1,5 mg 3 f.p.j.	13,50 663,30	124,70 220,20
libération prolongée – générique <i>Mirapex ER</i>	co. ER à 0,375, 0,75, 1,5, 2,25, 3, 3,75, 4,5 mg	1,5-4,5 mg 1 f.p.j.	318,00 633,60	N.H.C. N.H.C.
Ropinirole – générique <i>Requip</i> (GSK)	co. à 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5 mg ²²	3-8 mg 3 f.p.j.	17,10 524,70	76,60 N.H.C.
libération prolongée – générique <i>Requip XL</i>	co. ER à 2, 4, 6, 8, 12 mg	8-24 mg 1 f.p.j.	178,40 443,10	N.H.C. N.H.C.
Voie transdermique				
Rotigotine – <i>Neupro</i> (UCB)	timbres de 1, 2, 3, 4, 6, 8 mg/24h ¹⁰	4-8 mg/24 h ¹¹	705,40	205,70
Voie sous-cutanée				
Apomorphine – <i>Movapo</i> (Paladin Labs); <i>Apokyn</i> (US Worldmeds) ⁵ aux É.-U.	cartouches de 30 mg/3 mL	2-6 mg SC 3-5 f.p.j. au besoin ¹²	1100,00 ¹³	45,30 ¹³

ER : libération prolongée; N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non commercialisé aux É.-U.; f.p.j. : fois par jour

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

2. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie habituelle la plus faible; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly, 5 janvier 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

3. Comprimés rainurés.

4. Posologie initiale chez les patients qui nécessitent d'augmenter individuellement la dose de lévodopa et de carbidopa. Chez les patients qui nécessitent des doses supplémentaires de carbidopa, la posologie est de 25 mg administrés avec la première dose de carbidopa/lévodopa de la journée; des doses additionnelles de 12,5 ou 25 mg sont parfois nécessaires.

5. Homologuée par la FDA pour le traitement intermittent des épisodes d'épuisement de l'action.

6. Conditionné dans des emballages contenant un inhalateur et 60 ou 92 gélules à 42 mg dans des plaquettes alvéolées. Un nouvel inhalateur doit être utilisé avec chaque nouvel emballage.

7. Les gélules peuvent être ouvertes et leur contenu saupoudré sur de la nourriture molle comme de la compote de pommes, qui doit être consommée immédiatement.

8. Les doses de *Rytary* ne sont pas interchangeables avec celles des autres associations de carbidopa/lévodopa.

9. La dose quotidienne est individualisée en fonction de la réponse clinique et de la tolérabilité. La posologie quotidienne maximale recommandée est de 2000 mg de lévodopa. Le gel s'administre en continu pendant 16 heures par jour par sonde nasojéjunale ou gastrostomie endoscopique percutanée avec sonde jéjunale connectée à une pompe de perfusion portable CADD—*Legacy 1400*.

10. La dose de 1 mg/24 h n'est pas homologuée par la FDA dans le traitement de la maladie de Parkinson.

11. La dose habituelle est de 4-6 mg/jour pour les atteintes au stade précoce et de 6-8 mg/jour lorsque la maladie est avancée.

12. Doit être administré avec l'antiémétique triméthobenzamide.

13. Prix d'une cartouche de 3 mL.

sous l'association carbidopa/lévodopa, on a comparé l'ajout d'istradéylline à 40 mg/jour ou d'entacapone à 200 mg/jour à l'ajout d'un placebo. La différence de la baisse du pourcentage quotidien des périodes d'épuisement de l'action n'était pas significative entre l'istradéylline et le placebo (-5,14 c. -4,53 %); elle était plus marquée entre l'entacapone et le placebo (-7,82 c. -4,53 %), mais cette différence n'était pas non plus significative sur le plan statistique⁵.

EFFETS INDÉSIRABLES – Les dyskinésies étaient l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté sous l'istradéylline dans les 4 études cliniques (15 et 17 % sous respectivement 20 et 40 mg contre 8 % sous le placebo). Les patients déjà

atteints de dyskinésies semblent présenter un risque accru de dyskinésies à l'ajout d'istradéylline au traitement dopaminergique¹¹.

Les autres effets indésirables survenus chez au moins 5 % des patients sous l'istradéylline et à un taux plus élevé que celui rapporté sous le placebo sont constipation, étourdissements, nausées, hallucinations et insomnie. L'istradéylline, en particulier lorsqu'elle est utilisée en association avec d'autres médicaments contre la MP, pourrait augmenter le risque de troubles du contrôle des impulsions tels que le jeu pathologique, l'hypersexualité et les comportements boulimiques.

Tableau 3. Quelques médicaments utilisés dans la maladie de Parkinson (suite)

Médicament	Quelques présentations commercialisées	Posologie habituelle ¹	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ²⁰
Inhibiteurs de la COMT				
Entacapone – générique <i>Comtan</i> (Novartis)	co. à 200 mg	200 mg 3 ou 4 f.p.j. ¹⁴	157,70 \$ 693,90	36,10 \$ 159,90
Tolcapone – générique <i>Tasmar</i> (Bausch Health)	co. à 100 mg	100 mg 3 f.p.j. ¹⁵	3500,00 10 668,50	N.H.C. N.H.C.
Carbidopa/lévodopa/entacapone				
générique <i>Stalevo</i> (Novartis)	co. à 12,5/50/200, 18,75/75/200, 25/100/200, 31,25/125/200, 37,5/150/200, 50/200/200 mg ²³	300-1500 mg de lévodopa/jour, répartis	180,00 459,00	N.H.C. 165,90
Inhibiteurs de la MAO				
Rasagiline – générique <i>Azilect</i> (Teva)	co. à 0,5, 1 mg	0,5-1 mg 1 f.p.j. ¹⁶	333,30 832,60	183,90 240,20
Safinamide – <i>Xadago</i> (US Worldmeds)	co. à 50, 100 mg	50-100 mg 1 f.p.j.	839,10	218,40
Sélégiline – générique orodispersible – <i>Zelapar</i> (Bausch Health)	co., caps. à 5 mg ²⁴ co. orodispersible à 1,25 mg	5 mg 2 f.p.j. avec le déjeuner et le dîner 1,25-2,5 mg 1 f.p.j. le matin	100,80 2157,00	30,10 N.H.C.
Autres médicaments				
Amantadine – générique	co., caps. à 100 mg; sol. buvable de 50 mg/5 mL ²⁴	200-400 mg/jour, répartis	80,40 18,00 ¹⁷	33,30 57,93 ²⁵
libération prolongée – <i>Gocovri</i> (Adamas) <i>Osmolex ER</i> (Vertical)	caps. ER à 68,5, 137 mg ^{7,18} co. ER à 129, 193, 258 mg	274 mg 1 f.p.j. au coucher 129-322 mg 1 f.p.j. le matin ¹⁹	2636,00 450,00	N.H.C. N.H.C.
14. Un comprimé de 200 mg avec chaque dose de carbidopa/lévodopa (max. 8 comprimés/jour).				
15. N'a pas besoin d'être prise en même temps que la dose de carbidopa/lévodopa. Mettre fin au traitement si aucun bienfait clinique substantiel n'est observé 3 semaines après le début du traitement.				
16. La dose recommandée en monothérapie est de 1 mg et de 0,5-1 mg lorsqu'elle est utilisée avec l'association carbidopa/lévodopa.				
17. Prix d'un flacon de 473 mL.				
18. Équivalent à 85 et 170 mg de chlorhydrate d'amantadine.				
19. Un comprimé à 129 mg et un comprimé à 193 mg sont administrés ensemble pour obtenir une dose de 322 mg.				
20. 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 la plus faible en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, janvier 2020).				
21. Commercialisé au Canada en comprimés génériques à 0,25, 0,5, 1 et 1,25 mg; <i>Mirapex</i> est commercialisé en comprimés à 0,125 et à 0,25 mg.				
22. Commercialisé au Canada en comprimés à 0,25, 1, 2 et 5 mg.				
23. Commercialisé au Canada en comprimés à 50/200/200 mg.				
24. Seuls les comprimés sont commercialisés au Canada.				
25. Prix d'un flacon de 500 mL.				

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – L'istradéfoline est métabolisée principalement par les CYP1A1 et 3A4. Son administration avec le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, augmente de 2,5 fois ses concentrations sériques et son administration avec la rifampine, un inducteur puissant du CYP3A4, en réduit les concentrations de 81 %. La dose maximale recommandée d'istradéfoline chez les patients sous inhibiteurs puissants du CYP3A4 est de 20 mg par jour. Le médicament ne doit pas être utilisé avec des inducteurs puissants du CYP3A4¹².

L'istradéfoline est un inhibiteur faible du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp). Il faut surveiller les patients qui prennent l'istradéfoline avec un substrat du CYP3A4 ou de la P-gp pour détecter l'intensification des effets indésirables du substrat.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – La dose recommandée d'istradéfoline est de 20 mg une fois par jour avec ou sans nourriture; elle peut passer à un maximum de 40 mg une fois par jour. Une dose maximale de 20 mg une fois par jour est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh). Il faut éviter d'administrer l'istradéfoline aux patients souffrant d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). Le tabagisme abaisse les concentrations sériques d'istradéfoline; la dose recommandée chez les patients qui fument \geq 20 cigarettes par jour (ou l'équivalent d'un autre produit du tabac) est de 40 mg une fois par jour.

Les patients atteints d'un trouble psychotique majeur ne doivent pas recevoir l'istradéfoline. Il faut envisager de réduire la dose ou de mettre fin au traitement chez les patients qui ont des hallucinations ou des comportements psychotiques, ou pour lesquels les comportements compulsifs apparaissent ou s'aggravent pendant le traitement.

CONCLUSION – Par rapport au placebo, un traitement d'appoint par l'antagoniste des récepteurs A_{2A} de l'adénosine istradéfoline (*Nourianz*; non homologué au Canada) par voie orale a raccourci les périodes d'épuisement de l'action et a prolongé l'efficacité du traitement sans dyskinesies gênantes d'environ 45 à 60 minutes par jour chez les patients atteints de maladie de Parkinson (MP) avancée qui recevaient également l'association carbidopa/lévodopa. L'efficacité et la tolérabilité de l'istradéfoline n'ont pas été comparées à celles d'autres médicaments d'appoint contre la MP, mais il semble que l'istradéfoline ait été moins efficace que l'entacapone (*Comtan* et génériques), un inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), pour raccourcir la durée de l'épuisement de l'action dans une étude clinique. ■

1. Médicaments pour traiter la maladie de Parkinson. Lettre Médicale 2017; 41:139.
2. Safinamide (*Xadago*) dans le traitement de la maladie de Parkinson. Lettre Médicale 2017; 42:103.
3. Lévodopa par inhalation (*Inbrija*) contre la maladie de Parkinson. Lettre Médicale 2019; 43:25.
4. M Torti et coll. Istradefylline for the treatment of Parkinson's disease: is it a promising strategy? Expert Opin Pharmacother 2018; 19:1821.

- FDA Clinical Review. Nouriaz/istradefylline. Accessible à : <http://bit.ly/31912z2>. Consulté le 30 janvier 2020.
- PA LeWitt et coll. Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline (KW-6002) reduces "off" time in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, multicenter clinical trial (6002-US-005). *Ann Neurol* 2008; 63:295.
- RA Hauser et coll. Study of istradefylline in patients with Parkinson's disease on levodopa with motor fluctuations. *Mov Disord* 2008; 23:2177.
- Y Mizuno et coll. Clinical efficacy of istradefylline (KW-6002) in Parkinson's disease: a randomized, controlled study. *Mov Disord* 2010; 25:1437.
- Y Mizuno et coll. Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline reduces daily OFF time in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; 28:1138.
- T Kondo et coll. A long-term study of istradefylline safety and efficacy in patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2015; 38:41.
- M Takahashi et coll. Safety and effectiveness of istradefylline in patients with Parkinson's disease: interim analysis of a post-marketing surveillance study in Japan. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19:1635.
- Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2019; November 6 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.

► Brolucizumab (*Beovu*) contre la dégénérescence maculaire liée à l'âge

L'inhibiteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) brolucizumab-dblil (*Beovu* – Novartis; non homologué au Canada) a reçu l'homologation de la FDA en injections intravitréennes pour traiter la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire (humide). Il est le quatrième inhibiteur du VEGF à recevoir l'homologation aux États-Unis dans cette indication; le bévacizumab (*Avastin* et autres), un inhibiteur du VEGF homologué par Santé Canada et la FDA dans le traitement du cancer du sein et d'autres cancers, est utilisé hors indication contre la DMLA humide depuis des années.

Le suffixe à quatre lettres « dbll » ne se prononce pas et est dénué de signification; de tels suffixes sont désormais ajoutés aux agents biologiques aux États-Unis pour distinguer les produits de référence de leur biosimilaire. Le suffixe n'est pas utilisé au Canada.

DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE – La DMLA se présente sous deux formes principales. La forme non néovasculaire (sèche) est caractérisée par des anomalies de l'épithélium pigmentaire de la rétine avec accumulation focale de sous-produits métaboliques appelés druses.

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Inhibiteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF)
T _{max}	24 heures
Métabolisme	Protéolyse
Excrétion	Élimination médiée par la cible et/ou excrétion rénale passive
Demi-vie	4,4 jours

Environ 90 % des patients atteints de DMLA présentent la forme sèche; ils subissent une perte lente de la vision centrale. Il n'existe aucun traitement établi contre la DMLA sèche. La forme néovasculaire (humide) est caractérisée par une perte souvent rapide de l'acuité visuelle centrale due à des vaisseaux fuyants qui se forment entre la choroïde et l'espace sous-rétinien; elle survient chez environ 10 % des patients. Plus de 90 % des pertes visuelles liées à la DMLA aux États-Unis sont causées par la DMLA humide.

INHIBITEURS DU VEGF – Le principal médiateur de la néovascularisation dans la DMLA humide serait le VEGF, qui induit l'angiogenèse et augmente la perméabilité vasculaire. Les inhibiteurs du VEGF utilisés dans le traitement de la DMLA humide ont permis de réduire la perte de vision chez de nombreux patients, voire de récupérer la vision perdue chez certains patients lorsque le traitement a été instauré peu après l'apparition des fuites. Ces médicaments sont administrés sous forme d'injections intravitréennes périodiques après anesthésie topique. L'aflibercept (*Eylea*), le ranibizumab (*Lucentis*) et le bévacizumab semblent être également efficaces dans le traitement de la DMLA humide. Le pégaptanib (*Macugen*; non commercialisé au Canada) semble être moins efficace et n'a pas montré pouvoir améliorer la vision^{1,2}.

ESSAIS CLINIQUES – L'homologation du brolucizumab par la FDA était basée sur les résultats de deux études à double insu à méthodologie semblable de 96 semaines (HAWK et HARRIER) totalisant 1817 patients atteints de DMLA néovasculaire dans l'œil à l'étude. Les patients ont été répartis aléatoirement à des injections intravitréennes de brolucizumab ou d'aflibercept. Les deux médicaments ont été injectés mensuellement pendant 3 mois, après quoi les patients sous l'aflibercept ont reçu les injections toutes les 8 semaines et les patients sous le brolucizumab ont reçu les injections toutes les 8 ou 12 semaines, selon les mesures de l'activité de la maladie. Après 48 semaines, le brolucizumab n'était pas inférieur à l'aflibercept en ce qui concerne la variation moyenne de la meilleure acuité

Tableau 2. Résultats des études cliniques portant sur le brolucizumab¹

Schéma thérapeutique	Variation de la MAVC (lettres) ²		% de patients ayant gagné ≥ 15 lettres ³		% de patients ayant perdu ≥ 15 lettres ³		% de patients ayant poursuivi l'administration toutes les 12 semaines ³	
	48 sem.	96 sem.	48 sem.	96 sem.	48 sem.	96 sem.	48 sem.	96 sem.
HAWK (N = 1078)⁴								
Brolucizumab à 6 mg	+6,6 %	+5,9 %	33,6 %	34,2 %	6,4 %	8,1 %	55,6 %	45,0 %
Aflibercept à 2 mg	+6,8 %	+5,3 %	25,4 %	27,0 %	5,5 %	7,4 %	s.o.	s.o.
HARRIER (N = 739)								
Brolucizumab à 6 mg	+6,9 %	+6,1 %	29,3 %	29,1 %	3,8 %	7,1 %	51,0 %	39,0 %
Aflibercept à 2 mg	+7,6 %	+6,6 %	29,9 %	31,5 %	4,8 %	7,5 %	s.o.	s.o.

MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée; s.o. : sans objet

1. Dugel PU et coll. *Ophthalmology* 2020; 127:72. Les résultats à 96 semaines sont résumés sur la notice d'emballage.

2. Le paramètre d'évaluation principal était la variation moyenne de la MAVC à la semaine 48 par rapport aux valeurs initiales, mesurée en lettres par le score ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*). Le brolucizumab était non inférieur à l'aflibercept.

3. Un paramètre d'évaluation secondaire.

4. Incluaient aussi un groupe sous le brolucizumab à 3 mg

Résumé : Brolucizumab (Beovu)

- ▶ Inhibiteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) homologué par la FDA dans le traitement intravitréen de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire (humide).
- ▶ Les inhibiteurs du VEGF sont le traitement de première intention de la DMLA néovasculaire. Ils semblent être aussi efficaces les uns que les autres, à l'exception du pégaptanib (*Macugen*), qui l'est moins.
- ▶ Dans les études cliniques, le brolucizumab s'est montré aussi efficace que l'aflibercept (*Eylea*) pour améliorer l'acuité visuelle chez les patients atteints de DMLA humide.
- ▶ Le brolucizumab administré toutes les 12 semaines s'est montré efficace chez certains patients. Les autres inhibiteurs du VEGF sont administrés toutes les 4 à 8 semaines.
- ▶ Dans les études déterminantes, des endophtalmies et des uvéites sont survenues plus souvent sous le brolucizumab que sous l'aflibercept.
- ▶ Non homologué au Canada.

visuelle corrigée (MAVC) par rapport aux valeurs initiales. Plus de 50 % des patients traités par le brolucizumab ont poursuivi l'administration toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 48 (voir le Tableau 2)³.

EFFETS INDÉSIRABLES — Les effets indésirables des inhibiteurs du VEGF sont grandement liés à l'injection intravitréenne plutôt qu'au médicament lui-même. Dans les études HAWK et HARRIER, les effets indésirables oculaires survenus chez $\geq 5\%$ des patients sous le brolucizumab étaient vision brouillée (y compris réduction de l'acuité visuelle), cataractes, hémorragies conjonctivales, douleur oculaire et corps flottants vitréens. Ils sont généralement survenus à des taux semblables chez les patients sous l'aflibercept. Onze cas d'uvéite ont été observés sous le brolucizumab à 6 mg entre le départ et la semaine 48 et aucun autre cas n'a été observé jusqu'à la semaine 96, comparativement à une uvéite sous l'aflibercept entre le départ et la semaine 48 et aucune autre jusqu'à la semaine 96⁴. L'endophtalmie est survenue chez 4 patients (0,5 %) et le décollement de la rétine chez 2 patients (0,3 %) sous le brolucizumab à 6 mg comparativement à respectivement 1 (0,1 %) et 2 patients (0,3 %) sous l'aflibercept⁵. Un événement thromboembolique artériel est survenu entre le départ et la semaine 96 chez 4,5 % des patients sous le brolucizumab et 4,7 % des patients sous l'aflibercept.

CONTRE-INDICATIONS — Le brolucizumab est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une infection oculaire ou périoculaire ou d'une inflammation intraoculaire évolutive.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT — Il est conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par le brolucizumab et pendant au moins 1 mois après la dernière dose. En raison de leur mode d'action, les inhibiteurs du VEGF ont un effet indésirable sur la fertilité. L'allaitement est déconseillé pendant le traitement par le brolucizumab et pendant au moins un mois après l'arrêt du traitement.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION — *Beovu* n'est accessible qu'auprès de distributeurs autorisés et de pharmacies spécialisées. La posologie recommandée est de 6 mg administrés en injections intravitréennes une fois par mois, pour 3 doses, puis toutes les 8 à 12 semaines par la suite. Une anesthésie et un antiseptique topiques doivent être administrés avant chaque injection.

Tableau 3. Inhibiteurs du VEGF dans le traitement de la DMLA néovasculaire (humide)

Médicament	Quelques Présentations	Dose intravitréenne habituelle	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ⁵
Aflibercept – <i>Eylea</i> (Regeneron)	fioles à usage unique, seringues préremplies de 2 mg/0,05 mL	2 mg q4 sem. x 3 doses, puis q8 sem.	1850,00 \$ ²	1496,00 \$
Bévacizumab ³ – <i>Avastin</i> (Hoffmann-La Roche; Genentech aux É.-U.)	25 mg/mL; fioles de 4, 16 mg	1,25 mg q4 sem.	50,00 ⁴	20,00 ⁷
<i>MVASI</i> (Amgen) ⁵ <i>Zirabev</i> (Pfizer)	25 mg/mL; fioles de 4, 16 mL	1,25 mg q4 sem.	N.D.	
Brolucizumab – <i>Beovu</i> (Novartis)	fioles à usage unique de 6 mg/0,05 mL	6 mg q4 sem. x 3 doses, puis q8-12 sem.	1850,00	N.H.C.
Pégaptanib sodium – <i>Macugen</i> (Bausch + Lomb)	seringues à usage unique de 0,3 mg/0,09 mL	0,3 mg q6 sem.	741,00	N.H.C.
Ranibizumab – <i>Lucentis</i> (Genentech)	fioles à usage unique, seringues préremplies de 0,5 mg/0,05 mL ⁸	0,5 mg q4 sem.	1170,00 ²	1661,60

N.D. : non commercialisé aux États-Unis; 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 une injection intravitréenne (exclut le coût de l'administration); ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly, 5 janvier 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
2. Le prix du traitement est le même, qu'il s'agisse de la fiole ou des seringues.
3. Non homologué par Santé Canada ou la FDA dans le traitement de la DMLA.
4. Le prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes d'*Avastin* en fiole à usage unique de 4 mL est de 797,00 \$ et le prix de *MVASI* est de 677,40 \$. Une pharmacie qui effectue la reconstitution peut diviser la fiole en petites aliquotes. Le prix au détail réel peut varier.
5. Biosimilaire d'*Avastin*.
6. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour une injection intravitréenne (exclut le coût de l'administration) en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, janvier 2020).
7. Le prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes d'*Avastin* en fiole à usage unique de 4 mL est de 547,70 \$, le prix de *MVASI* est de 386,90 \$ (prix obtenu auprès de l'ACMTS <http://bit.ly/2vMBo7A>), et le prix de *Zirabev* est de 407,20 \$. Une pharmacie qui effectue la reconstitution peut diviser la fiole en petites aliquotes. Le prix au détail réel peut varier.
8. Au Canada, fioles à usage unique de 2,3 mg/0,23 mL; seringues préremplies de 1,65 mg/0,165 mL.

CONCLUSION — Le brolucizumab-dbl (Beovu; non homologué au Canada), un nouvel inhibiteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) administré en injections intravitréennes toutes les 8 à 12 semaines, peut améliorer l'acuité visuelle chez les patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire (humide). Lors des études cliniques, il s'est montré aussi efficace que l'aflibercept (*Eylea*). À l'exception du pégaptanib (*Macugen*), tous les inhibiteurs du VEGF semblent être aussi efficaces les uns que les autres pour traiter la DMLA humide. ■

1. Médicaments pour traiter les affections oculaires courantes. *Lettre Médicale* 2019; 43:139.
2. American Academy of Ophthalmology. Age-related macular degeneration PPP 2019. Accessible à : <http://bit.ly/2RIM9iG>. Consulté le 30 janvier 2020.
3. PU Dugel et coll. HAWK and HARRIER: Phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2020; 127:72.
4. NA Yannuzzi et KB Freund. Brolucizumab: evidence to date in treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2019; 13:1323.
5. FDA Summary Review. Brolucizumab-dbl (Beovu). Accessible à : <http://bit.ly/2GdHr79>. Consulté le 30 janvier 2020.

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 post-activity questions, and submit answers online. Earn 2 credits/activity. Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Nonsubscribers: \$15/2 credits.
- ▶ **Comprehensive Activities** – Available online or in print to Medical Letter subscribers. Earn 26 credits upon successful completion of a 130-question post-activity exam. Comprehensive activities are offered every January and July (total 52 credits per year). \$79.50/activity or \$74.50/activity with AutoRenew.

ACCREDITATION INFORMATION:

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

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

AAFP: This Enduring Material activity, The Medical Letter Continuing Medical Education Program, has been reviewed and is acceptable for credit by the American Academy of Family Physicians. Term of approval begins 01/01/2020. Term of approval is for one year from this date. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity.



AAPA: This activity has been reviewed by the AAPA Review Panel and is compliant with AAPA CME Criteria. This activity is designated for 52.00 AAPA Category 1 CME credits. Approval is valid for one year from 01/01/2020. PAs should only claim credit commensurate with the extent of their participation.



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



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

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

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

MISSION:

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

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

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

GOAL:

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

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:

Cynthia Covey has disclosed that her spouse is employed by a company that has pharmaceutical companies as clients and his work relates to the development of marketing materials for companies such as Merck and BMS.

LEARNING OBJECTIVES – ISSUE 1591:

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. Discuss the evidence supporting the FDA's approval of icosapent ethyl (*Vascepa*) for use as an adjunct to statin therapy to reduce the risk of major adverse cardiovascular events in adults with hypertriglyceridemia.
2. Discuss how drospirenone (*Slynd*) compares to norethindrone as a progestin-only oral contraceptive.
3. Review the efficacy and safety of istradefylline (*Nourianz*) for treatment of Parkinson's disease.
4. Review the efficacy and safety of brolicizumab (*Beovu*) for treatment of age-related macular degeneration.

CREDIT:

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

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

IT Requirements: Windows 7/8/10, Mac OS X+; current 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 1591 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #21-30 in Comprehensive Activity #82, available July 2020)

<p>Reduction of Cardiovascular Risk with Icosapent Ethyl (Vascepa)</p> <ol style="list-style-type: none">In patients with hypertriglyceridemia who had either established cardiovascular disease (CVD) or diabetes and at least one additional risk factor for CVD, addition of icosapent ethyl to statin therapy reduced the risk of major adverse cardiovascular events by:<ol style="list-style-type: none">25%35%45%>50%In the REDUCE-IT trial, which of the following occurred more often with icosapent ethyl than with placebo?<ol style="list-style-type: none">serious bleedinghospitalization for atrial fibrillationperipheral edemaall of the aboveWhich of the following adverse effects is less likely to occur with Vascepa than with Lovaza or Epanova?<ol style="list-style-type: none">dysgeusiableedinghepatotoxicityall of the above <p>Drospirenone (Slynd) – A New Progestin-Only Oral Contraceptive</p> <ol style="list-style-type: none">Compared to norethindrone, drospirenone:<ol style="list-style-type: none">has a longer half-lifeappears to suppress ovulation more consistentlyis more likely to cause hyperkalemiaall of the aboveIf 2 or more active tablet doses of drospirenone are missed, backup nonhormonal contraception or abstinence is recommended for:<ol style="list-style-type: none">24 hours48 hours5 days7 days	<p>Istradefylline (Nourianz) for Parkinson's Disease</p> <ol style="list-style-type: none">In clinical trials in patients with advanced Parkinson's disease (PD) being treated with carbidopa/levodopa and other PD drugs, addition of istradefylline resulted in a placebo-corrected reduction in "off" time of about:<ol style="list-style-type: none">15 minutes45-60 minutes2-3 hours>3 hoursUse of istradefylline has been associated with:<ol style="list-style-type: none">dyskinesiaconstipationhallucinationsall of the aboveA 40-mg dose of istradefylline is recommended for patients who:<ol style="list-style-type: none">are also taking a strong CYP3A4 inhibitorsmoke ≥ 20 cigarettes per dayhave moderate hepatic impairmentall of the above <p>Brolucizumab (Beovu) for Age-Related Macular Degeneration</p> <ol style="list-style-type: none">Which of the following VEGF inhibitors appears to be the least effective for treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD)?<ol style="list-style-type: none">bevacizumabranibizumabpegaptinibbrolucizumabIn the 2 pivotal clinical trials that evaluated the mean change from baseline in best-corrected visual acuity, brolucizumab was noninferior to:<ol style="list-style-type: none">afiberceptbevacizumabpegaptinibranibizumab
--	--

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-20-591-H01-P; Release: February 10, 2020, Expire: February 10, 2021
Comprehensive Activity 82: 0379-0000-20-082-H01-P; Release: July 2020, Expire: July 2021

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

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

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

DIRECTRICE DE L'ORGANISATION ET DE LA GESTION DES COMMANDES: Cristine Romatowski; **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DES VENTES:** Elaine Reaney-Tomaselli **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA COMMUNICATION COMMERCIALE:** Joanne F. Valentino; **ÉDITRICE INTÉRIMAIRE:** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.

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

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

Services d'abonnement

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

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