

# La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 4

17 juin 2019

ML  
1572

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

Lévodopa par inhalation ( <i>Inbrija</i> ) contre la maladie de Parkinson.....	p. 25
Omadacycline ( <i>Nuzyra</i> ) – Une nouvelle tétracycline .....	p. 26
Émicizumab ( <i>Hemlibra</i> ) en prophylaxie sous-cutanée de l'hémophilie A .....	p. 29
Prabotulinumtoxine A ( <i>Jeuveau</i> ) contre les rides glabellaires .....	p. 31

## 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° 4 (ML 1572)

17 juin 2019

ML  
1572

### DANS CE NUMÉRO

Lévodopa par inhalation ( <i>Inbrija</i> ) contre la maladie de Parkinson.....	p. 25
Omadacycline ( <i>Nuzyra</i> ) – Une nouvelle tétracycline.....	p. 26
Émicizumab ( <i>Hemlibra</i> ) en prophylaxie sous-cutanée de l'hémophilie A.....	p. 29
Prabotulinumtoxine A ( <i>Jeuveau</i> ) contre les rides glabellaires.....	p. 31

## ▶ Lévodopa par inhalation (*Inbrija*) contre la maladie de Parkinson

La FDA a homologué *Inbrija* (Acorda; non homologué au Canada), une présentation de lévodopa en poudre sèche pour inhalation dans le traitement intermittent des épisodes d'épuisement de l'action du médicament chez les patients atteints de maladie de Parkinson (MP) sous l'association lévodopa/carbidopa (*Sinemet* et autres; et génériques au Canada).

**ÉPUISEMENT DE L'ACTION DU MÉDICAMENT** – L'association lévodopa et carbidopa est le traitement le plus efficace contre les symptômes moteurs de la MP, mais à mesure que la maladie s'aggrave, la durée du bienfait de chaque dose tend à raccourcir et des phases de fluctuation entre mobilité et immobilité (effet d'action et d'épuisement de l'action du médicament) apparaissent. Les options pour renverser les épisodes d'épuisement du médicament sont l'administration plus fréquente de lévodopa/carbidopa, l'utilisation de présentations de lévodopa/carbidopa à libération prolongée (*Rytary* [non homologué au Canada], *Sinemet CR*) et l'ajout d'un agoniste dopaminergique ou d'un inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) ou de la monoamine oxydase de type B (MAO-B)<sup>1</sup>.

La lévodopa est absorbée dans l'intestin grêle proximal. Chez les patients dont la MP est avancée, la vidange gastrique est lente et imprévisible, ce qui affecte la vitesse et l'absorption du médicament et par conséquent, son efficacité. Une suspension entérale de lévodopa/carbidopa (*Duopa*) administrée par sonde de jéjunostomie percutanée endoscopique par voie transgastrique (PEG-J) est une possibilité pour remplacer les formes orales chez les patients qui présentent une atteinte avancée et des fluctuations motrices<sup>2</sup>.

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Précurseur de la dopamine
Présentation	Capsules à 42 mg pour inhalation orale
Voie d'administration	Inhalation
T <sub>max</sub> (médian)	0,5 heure
Métabolisme	Principalement par la dopa-décarboxylase et la catéchol-O-méthyltransférase (COMT)
Demi-vie	2-3 heures (en présence de carbidopa)

### Résumé : Lévodopa en poudre pour inhalation (*Inbrija*)

- ▶ Homologuée par la FDA pour le traitement intermittent des épisodes d'épuisement de l'action du médicament chez les patients atteints de maladie de Parkinson sous l'association lévodopa/carbidopa.
- ▶ Atténuation significativement plus marquée des symptômes moteurs par rapport au placebo dans une étude à double insu.
- ▶ Les effets indésirables les plus fréquents étaient toux, infection des voies respiratoires supérieures, décoloration des expectorations et nausées.
- ▶ Baisse du VEMS chez les personnes asthmatiques par ailleurs en bonne santé; n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire chronique sous-jacente.
- ▶ Présentée en capsules de 42 mg pour inhalation orale; la posologie recommandée est de 84 mg jusqu'à 5 fois par jour, selon les besoins.
- ▶ Une boîte de 60 capsules, soit une quantité suffisante pour traiter un épisode quotidien d'épuisement de l'action du médicament pendant 30 jours, coûte 950 \$.
- ▶ Serait utile chez les patients dont la vidange gastrique est très ralentie, qui nécessitent un médicament non oral en traitement au besoin.

L'agoniste dopaminergique non dérivé de l'ergot apomorphine (*Movapo*; *Apokyn* aux É.-U.) est utilisé en traitement sous-cutané de secours durant les épisodes d'épuisement de l'action du médicament chez les patients atteints de MP avancée, mais elle cause des nausées sévères et il est recommandé d'administrer un antiémétique en concomitance<sup>1</sup>.

**LA NOUVELLE PRÉSENTATION** – Le délai médian pour atteindre le pic des concentrations sériques (T<sub>max</sub>) avec la poudre de lévodopa pour inhalation est à peu près le même que le T<sub>max</sub> des comprimés de lévodopa à libération immédiate chez les patients dont la vidange gastrique est normale (~0,5 heure). Chez les sujets en bonne santé à jeun, la biodisponibilité de la poudre pour inhalation était d'environ 70 % celle des comprimés. L'emploi de la poudre pour les épisodes matinaux d'épuisement de l'action du médicament serait inefficace si la dernière dose de carbidopa a été prise la veille.

**ESSAIS CLINIQUES** – L'homologation de la poudre de lévodopa pour inhalation s'est appuyée sur les résultats d'une étude à double insu de 12 semaines menée auprès de 226 patients atteints de MP qui prenaient l'association lévodopa/carbidopa orale et subissaient des périodes d'épuisement de l'action du médicament pendant ≥ 2 heures

par jour. Les patients ont été répartis aléatoirement pour s'administrer jusqu'à 5 fois par jour au besoin 84 mg de poudre de lévodopa pour inhalation ou une poudre placebo. La baisse moyenne du score à la partie III de l'échelle UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) entre l'état durant un épisode d'épuisement de l'action du médicament avant l'inhalation et l'état 30 minutes après l'inhalation, soit le paramètre d'évaluation principal, a été significativement plus marquée sous la lévodopa que sous le placebo (-9,8 c. -5,9 points)<sup>3</sup>. Aucune étude n'a comparé la poudre de lévodopa pour inhalation à d'autres traitements actifs.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Dans l'étude déterminante, les effets indésirables les plus fréquents liés à la lévodopa en inhalation étaient toux (15 c. 2 % sous le placebo), infection des voies respiratoires supérieures (6 c. 3 %), décoloration des expectorations (5 c. 0 %) et nausées (5 c. 3 %). Dans une étude transversale, à double insu et non publiée (résumée sur la notice d'emballage) menée auprès de 25 sujets en bonne santé hormis un asthme léger à modéré, l'inhalation de poudre de lévodopa avait plus tendance que le placebo à produire la toux (60 c. 0 %) et une réduction du volume expiratoire maximal seconde (VEMS; 40 c. 16 %). Dans une étude non publiée (résumée sur la notice d'emballage), contrôlée par placebo et menée en mode ouvert pendant 12 mois auprès de 398 patients atteints de MP, mais sans atteinte pulmonaire, la poudre de lévodopa pour inhalation n'a pas affecté la fonction respiratoire. *Inbrija* n'est pas recommandé chez les patients atteints de maladie pulmonaire chronique sous-jacente, comme l'asthme ou la MPOC.

**POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT** – *Inbrija* est conditionné en boîtes contenant un inhalateur et 60 ou 92 capsules de lévodopa à 42 mg en plaquettes alvéolées. L'inhalateur est constitué d'un capuchon, d'un embout buccal et d'une chambre pour les capsules qui est reliée à la poignée. La dose recommandée est de 84 mg (2 capsules) en inhalation jusqu'à 5 fois par jour, selon les besoins.

Pour préparer la capsule *Inbrija*, les patients doivent retirer le capuchon de l'inhalateur, tourner et retirer l'embout buccal, sortir la capsule de son alvéole d'aluminium (immédiatement avant l'emploi), tenir l'inhalateur en position verticale d'une main et introduire la capsule dans la chambre de l'autre main, puis replacer l'embout buccal, aligner les flèches de la poignée et de l'embout, puis les presser ensemble jusqu'au dé clic. Après avoir inhalé le contenu d'une capsule en inspirant longuement et profondément, les patients doivent attendre 5 secondes avant d'expirer. Un bourdonnement audible durant l'inhalation indique que la dose est délivrée.

Les patients doivent utiliser un nouvel inhalateur avec chaque nouvelle boîte d'*Inbrija*. Le médicament est vendu seulement en pharmacies spécialisées. Une boîte de 60 capsules, soit une quantité suffisante pour traiter un épisode quotidien d'épuisement de l'action du médicament pendant 30 jours, coûte 950 \$ US<sup>4</sup>.

**CONCLUSION** – La poudre sèche de lévodopa pour inhalation (*Inbrija*; non homologuée au Canada) est plus efficace qu'un placebo pour le traitement intermittent des épisodes d'épuisement de l'action du médicament chez les patients atteints de maladie de Parkinson sous l'association lévodopa/carbidopa, mais elle n'a pas été comparée à d'autres options

thérapeutiques moins coûteuses dans le cadre d'études cliniques, et certains patients atteints de maladie de Parkinson trouveront l'inhalateur difficile à utiliser sans aide. La poudre pour inhalation serait le plus utile chez les patients dont la vidange gastrique est fortement ralentie, qui nécessitent un médicament non oral pour le traitement au besoin. ■

1. Médicaments pour traiter la maladie de Parkinson. Lettre Médicale 2017; 41:139.
2. En bref – Duopa, une solution entérale de lévodopa/carbidopa pour traiter la maladie de Parkinson. Lettre Médicale 2015; 39:70.
3. PA LeWitt et coll. Safety and efficacy of CVT-301 (levodopa inhalation powder) on motor function during off periods in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18:145.
4. 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 mai 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. [www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy](http://www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy).

## ▶ Omadacycline (*Nuzyra*) – Une nouvelle tétracycline

La FDA a homologué l'omadacycline (*Nuzyra* – Paratek; non homologuée au Canada), un dérivé semi-synthétique des tétracyclines, pour le traitement quotidien i.v. et oral chez les adultes atteints de pneumonie bactérienne extra-hospitalière et d'infection bactérienne aiguë de la peau et des annexes cutanées.

**MODE D'ACTION** – L'omadacycline est un antibiotique de type aminométhylcycline; elle se lie à la sous-unité 30S des ribosomes bactériens et inhibe ainsi la synthèse protéique des bactéries. Elle surmonte l'efflux et les mécanismes de résistance protecteurs des ribosomes, les deux principaux processus de résistance aux tétracyclines.

**ACTIVITÉ** – L'omadacycline est dotée d'un large spectre d'activité, dont les pathogènes Gram positifs, Gram négatifs, atypiques et anaérobies (voir les sections consacrées aux pneumonies extra-hospitalières et aux infections de la peau et des annexes cutanées pour connaître l'activité clinique spécifique). *In vitro*, l'omadacycline a montré être active contre certains pathogènes résistants, y compris *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline, les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV),

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Antibiotique de type aminométhylcycline
Voie d'administration	i.v. et orale
Présentations	Flacons à dose unique de 100 mg pour reconstitution; comprimés à 150 mg
Biodisponibilité	PO : 34,5 %
Élimination	i.v. : urine (27 %) PO : selles (78-84 %), urine (14 %)
Demi-vie	i.v. et PO : 16 heures

*Haemophilus influenzae* producteur de bêta-lactamases, les espèces d'*Acinetobacter* et les entérobactériacées non sensibles à la ceftazidime et aux imipénèmes, mais elle est inefficace contre les espèces de *Pseudomonas*, *Proteus*, *Morganella* ou *Providentia*<sup>1-3</sup>.

**PNEUMONIE EXTRA-HOSPITALIÈRE** – Les organismes responsables des pneumonies extra-hospitalières ne sont habituellement pas confirmés, mais *S. pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae* sont fréquemment en cause<sup>4</sup>. Les autres pathogènes sont notamment *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, les espèces de *Legionella*, *Staphylococcus aureus* et les bactéries buccales anaérobies. Le Tableau 2 présente quelques médicaments utilisés dans le traitement empirique i.v. de la pneumonie extra-hospitalière.

**Activité** – Dans la pneumonie extra-hospitalière, l'omadacycline a montré une activité clinique et *in vitro* contre *C. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* (y compris des isolats résistants aux tétracyclines et aux macrolides), *S. aureus* (isolats sensibles à la méthicilline), *H. influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* et *Klebsiella pneumoniae*.

**Essais cliniques** – Dans une étude à double insu (OPTIC), 774 adultes atteints de pneumonie extra-hospitalière ont été répartis aléatoirement à un traitement initial i.v. par l'omadacycline ou la moxifloxacine; après 3 jours, les patients pouvaient passer à la présentation orale du médicament assigné pour un traitement d'une durée totale de 7 à 14 jours. L'omadacycline s'est montrée être non inférieure à la moxifloxacine pour ce qui est du taux de réponse clinique précoce et du taux de réponse clinique 5 à 10 jours après le traitement (voir le Tableau 3)<sup>5</sup>.

**INFECTIONS BACTÉRIENNES AIGÜES DE LA PEAU ET DES ANNEXES CUTANÉES** – Les infections purulentes de la peau et des annexes cutanées sont habituellement dues à *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM). Dans le cas des petits abcès,

**Tableau 2. Quelques antibiotiques IV dans le traitement empirique de la pneumonie extra-hospitalière<sup>1</sup>**

Médicament	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. <sup>2</sup>	Coût au Canada <sup>5</sup>
Ceftriaxone <sup>3</sup> – générique	1-2 g IV 1 f.p.j.	13,10 \$	63,00 \$
Lévofloxacine <sup>4</sup> – générique	750 mg IV 1 f.p.j.	105,00	259,60
Moxifloxacine <sup>4</sup> – générique Avelox (Bayer)	400 mg IV 1 f.p.j.	230,00 255,30	175,30 184,70

f.p.j. : fois par jour

- Chez les patients hospitalisés hors de l'unité de soins intensifs. Si l'on soupçonne une pneumonie d'aspiration, ajouter le métronidazole ou la clindamycine; l'association ampicilline/sulbactame (non homologuée au Canada) est une solution de rechange raisonnable. Ajouter la vancomycine ou le linézolide si une infection à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) est soupçonnée.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 5 jours à la posologie habituelle la plus faible chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 mai 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Les autres options sont le céfotaxime, la ceftazidime (non homologuée au Canada) et l'association ampicilline/sulbactame (non homologuée au Canada). Il est recommandé d'ajouter l'azithromycine ou la clarithromycine pour couvrir les germes atypiques (la doxycycline peut aussi être utilisée si nécessaire).
- Peut être envisagée chez les patients atteints de comorbidités ou ayant été exposés à d'autres antibiotiques dans les 90 jours précédents, mais les fluoroquinolones sont associées à des effets indésirables graves.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 5 jours à la posologie habituelle la plus faible chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, mai 2019).

**Tableau 3. Résultats des études cliniques sur l'omadacycline dans le traitement de la pneumonie extra-hospitalière**

Médicament	Réponse clinique précoce <sup>1</sup>	Réponse clinique après le traitement <sup>2</sup>
<b>OPTIC<sup>3</sup> (N = 774)</b>		
Omacycline <sup>4</sup>	81,1 %*	87,6 %*
Moxifloxacine <sup>5</sup>	82,7 %	85,1 %

\* non inférieure à la moxifloxacine

- Survie avec amélioration d'au moins un niveau par rapport à l'évaluation initiale (mesurée sur une échelle à 4 points) d'au moins deux symptômes (toux, production d'expectorations, douleur pleurétique et dyspnée), sans aggravation des symptômes 72-120 heures après la première dose et sans antibiothérapie de secours; le paramètre d'évaluation principal.
- Survie avec disparition ou atténuation des symptômes au point de ne pas nécessiter une nouvelle antibiothérapie; un paramètre d'évaluation secondaire. Évalué 5-10 jours après le traitement.
- R. Stets et coll. N Engl J Med 2019; 380:517.
- 100 mg i.v. toutes les 12 heures (2 doses), puis 100 mg i.v. toutes les 24 heures. Le passage à l'omadacycline orale à 300 mg 1 fois par jour était autorisé après 3 jours sous traitement i.v.
- 400 mg i.v. toutes les 24 heures. Le passage à la moxifloxacine orale à 400 mg 1 fois par jour était autorisé après 3 jours sous traitement i.v.

l'incision et le drainage suffisent. Les infections non purulentes de la peau et des annexes cutanées (cellulite/érysipèle) sont souvent causées par des streptocoques bêta-hémolytiques. Le Tableau 4 présente quelques médicaments oraux dans le traitement empirique des infections bactériennes aiguës de la peau et des annexes cutanées.

Les infections bactériennes aiguës de la peau et des annexes cutanées compliquées, comme celles survenant chez les patients souffrant de brûlures, ou atteints

**Tableau 4. Quelques antibiotiques par voie orale dans le traitement empirique des IBAPAC<sup>1</sup>**

Médicament	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. <sup>2</sup>	Coût au Canada <sup>5</sup>
<b>Infections purulentes</b>			
TMP/SMX – générique Bactrim DS (Sun)	1 ou 2 co. DS <sup>3</sup> PO q12h	1,20 \$ 26,00	1,50 \$ N.H.C.
Clindamycine <sup>4</sup> – générique	300-450 mg PO q6-8h	10,70	6,70
Doxycycline – générique Vibramycin (Pfizer)	100 mg PO 2 f.p.j.	11,80 119,60	5,90 N.H.C.
Linézolide <sup>4</sup> – générique Zyvox (Pfizer)	600 mg PO 2 f.p.j.	70,40 2669,90	386,10 830,90
<b>Infections non purulentes</b>			
Dicloxacilline – générique	250 mg PO q6h	11,20	N.H.C.
Céphalexine – générique	500 mg PO q6h	14,40	3,50
Céfadroxil – générique	500 mg PO 2 f.p.j.	5,30	16,80
Clindamycine <sup>4</sup> – générique	300-450 mg PO q6-8h	10,70	6,70
Linézolide <sup>4</sup> – générique Zyvox (Pfizer)	600 mg PO 2 f.p.j.	70,40 2669,90	386,10 830,90

TMP/SMX : triméthoprime/sulfaméthoxazole; N.H.C. : non homologué au Canada; f.p.j. : fois par jour; IBAPAC : infection bactérienne aiguë de la peau et des annexes cutanées

- Patients ambulatoires.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 5 jours à la posologie habituelle la plus faible chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 mai 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Les comprimés DS contiennent 160 mg de triméthoprime et 800 mg de sulfaméthoxazole.
- Autre schéma thérapeutique possible.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 5 jours à la posologie habituelle la plus faible chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, mai 2019).

de diabète ou d'infection de plaies traumatiques ou chirurgicales sont souvent polymicrobiennes et doivent être traitées par antibiothérapie parentérale à large spectre comme l'association pipéracilline/tazobactame ou un carbapénème<sup>6,7</sup>.

**Activité** – Dans le cas des infections bactériennes aiguës de la peau et des annexes cutanées, l'omadacycline a montré une activité clinique et *in vitro* contre *S. aureus* sensible et résistant à la méthicilline (SASM et SARM), *Staphylococcus lugdunensis*, *Streptococcus pyogenes*, le groupe de *Streptococcus anginosus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae* et *K. pneumoniae*.

**Essais cliniques** – Pour homologuer l'omadacycline dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des annexes cutanées (cellulite/érysipèle, abcès cutané majeur ou infection de plaies, avec lésion  $\geq 75$  cm<sup>2</sup> et symptômes d'infection générale), la FDA s'est appuyée sur les résultats de deux études à double insu (voir le Tableau 5). Dans l'étude OASIS-1, 627 patients aux prises avec une infection bactérienne aiguë de la peau et des annexes cutanées ont été répartis aléatoirement à un traitement i.v. initial par l'omadacycline ou le linézolide; après 3 jours, les patients pouvaient passer à la présentation orale du médicament qui leur avait été assigné pour un traitement d'une durée totale de 7 à 14 jours. L'omadacycline s'est montrée être non inférieure au linézolide pour ce qui est du taux de réponse clinique précoce et du taux de réponse clinique 7 à 14 jours après le traitement<sup>9</sup>.

Dans l'étude OASIS-2, résumée sur la notice d'emballage, 735 patients aux prises avec une infection bactérienne aiguë de la peau et des annexes cutanées ont été répartis aléatoirement à l'omadacycline ou au linézolide par voie orale pendant 7 à 14 jours. L'omadacycline était non inférieure au linézolide pour ce qui est du taux de réponse clinique précoce et du taux de réponse clinique 7 à 14 jours après le traitement.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – L'omadacycline peut causer nausées, vomissements, diarrhée, constipation, céphalées,

hypertension, insomnie et hausse des transaminases hépatiques. Les nausées et vomissements surviennent plus probablement après une dose d'attaque orale. Des réactions au point de perfusion ont été rapportées à l'administration i.v. du médicament.

Les tétracyclines, dont l'omadacycline, causent photosensibilité, hypertension intracrânienne bénigne, hausse du taux sanguin d'urée, acidose, hyperphosphatémie et pancréatite. Elles peuvent aussi causer l'hypoplasie de l'émail des dents et la décoloration permanente des dents (plus fréquente à l'emploi prolongé, mais aussi rapportée durant les traitements brefs et répétitifs) de même que l'inhibition réversible de la croissance osseuse; l'omadacycline ne doit pas être utilisée chez les enfants de  $\leq 8$  ans. Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées sous l'omadacycline; ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent des antécédents de réactions allergiques graves à une quelconque tétracycline.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** – Les tétracyclines peuvent réduire l'activité de la prothrombine, ce qui augmente le risque hémorragique chez les patients sous anticoagulant. Les produits contenant du fer, le sous-salicylate de bismuth et les antiacides contenant de l'aluminium, du calcium ou du magnésium peuvent altérer l'absorption des tétracyclines orales, y compris l'omadacycline.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** – Dans les études animales, de fortes doses d'omadacycline administrées durant l'organogenèse ont été liées à une toxicité embryofœtale, à des malformations congénitales et à une diminution du poids fœtal. Les tétracyclines, dont l'omadacycline, peuvent décolorer les dents de lait de façon permanente et inhiber la croissance osseuse de façon réversible lorsqu'elles sont utilisées pendant le deuxième trimestre de la grossesse.

Les tétracyclines sont excrétées dans le lait maternel. L'allaitement n'est pas recommandé durant un traitement par l'omadacycline et durant 4 jours après la dernière dose.

Dans les études animales, l'omadacycline a réduit le nombre et la motilité des spermatozoïdes. Les effets à long terme sur la fertilité des hommes sont inconnus.

**POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT** – La dose d'attaque i.v. recommandée dans le traitement de la pneumonie extra-hospitalière et des infections bactériennes aiguës de la peau et des annexes cutanées est de 200 mg (sur 60 minutes) une fois ou 100 mg (sur 30 minutes) deux fois au jour 1, suivie d'un traitement d'entretien à la dose de 100 mg i.v. une fois par jour. Après la dose d'attaque i.v. initiale, les patients peuvent passer à l'omadacycline orale à 300 mg une fois par jour. Le médicament est aussi homologué en administration orale dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des annexes cutanées : une dose d'attaque de 450 mg une fois par jour pendant 2 jours, puis une dose d'entretien de 300 mg une fois par jour. Les deux traitements sont homologués par la FDA pendant 7 à 14 jours.

Les patients doivent être à jeun au moins 4 heures avant la prise des comprimés oraux d'omadacycline. Aucun aliment ni boisson (sauf de l'eau) ne doivent être consommés pendant deux heures après la prise, et aucun produit laitier, antiacide, supplément de fer ou multivitaminé ne doivent être pris pendant 4 heures suivant la prise d'omadacycline.

**Tableau 5. Résultats des études cliniques sur l'omadacycline dans le traitement des IBAPAC**

Médicament	Réponse clinique précoce <sup>1</sup>	Réponse clinique après le traitement <sup>2</sup>
<b>OASIS-1<sup>3</sup> (N = 627)</b>		
Omacycline <sup>4</sup>	84,8 %*	86,1 %*
Linézolide <sup>5</sup>	85,5 %	83,6 %
<b>OASIS-2<sup>6</sup> (N = 735)</b>		
Omacycline <sup>7</sup>	87,3 %*	83,9 %*
Linézolide <sup>8</sup>	82,2 %	80,5 %

\* non inférieure au linézolide; IBAPAC : infection bactérienne aiguë de la peau et des annexes cutanées

- Survie avec réduction  $\geq 20$  % de la taille des lésions sans antibiothérapie de secours 48-72 heures après la première dose; le paramètre d'évaluation principal.
- Survie avec disparition ou atténuation des symptômes au point de ne pas nécessiter une nouvelle antibiothérapie; un paramètre d'évaluation secondaire. Évalué 7-14 jours après le traitement.
- W O'Riordan et coll. N Engl J Med 2019;380:528.
- 100 mg i.v. toutes les 12 heures (2 doses), puis 100 mg i.v. toutes les 24 heures. Le passage à l'omadacycline orale à 300 mg 1 fois par jour était autorisé après 3 jours sous traitement i.v.
- 600 mg i.v. toutes les 12 heures. Le passage au linézolide oral à 600 mg 2 fois par jour était autorisé après 3 jours sous traitement i.v.
- Résumée sur la notice d'emballage.
- 450 mg 1 fois par jour PO pendant 2 jours, puis 300 mg 1 fois par jour PO.
- 600 mg PO 2 fois par jour.

**Résumé : Omadacycline (Nuzyra; non homologuée au Canada)**

- ▶ Tétracycline semi-synthétique.
- ▶ Homologuée par la FDA dans le traitement i.v. et oral de la pneumonie bactérienne extra-hospitalière et des infections bactériennes aiguës de la peau et des annexes cutanées chez les adultes.
- ▶ Large spectre d'activité contre les pathogènes Gram positifs, Gram négatifs, atypiques et anaérobies.
- ▶ Inactive contre les espèces de *Pseudomonas*, *Proteus*, *Morganella* ou *Providentia*.
- ▶ Activité *in vitro* contre certains pathogènes résistants, mais les données cliniques sont limitées.
- ▶ Non inférieure à la moxifloxacine pour traiter la pneumonie extra-hospitalière et au linézolide pour traiter les infections bactériennes aiguës de la peau et des annexes cutanées.
- ▶ Nausées et vomissements sont fréquents sous la présentation orale.
- ▶ Jeûne nécessaire au moins 4 heures avant et 2 heures après la prise des comprimés oraux.
- ▶ Ne doit pas être utilisée en première intention dans le traitement empirique de la pneumonie extra-hospitalière ou des infections bactériennes aiguës de la peau et des annexes cutanées.

Le prix d'un traitement de 7 jours par l'omadacycline est de 2415 \$ US pour la présentation i.v. et de 2765 \$ US pour les comprimés oraux<sup>9</sup>.

**CONCLUSION** – L'omadacycline (*Nuzyra*; non homologuée au Canada), une nouvelle tétracycline à large spectre, est efficace pour le traitement i.v. et oral de la pneumonie bactérienne extra-hospitalière et des infections bactériennes aiguës de la peau et des annexes cutanées chez les adultes. Elle est active *in vitro* contre certains pathogènes multirésistants, mais il n'existe pas de données cliniques étayant son efficacité pour une telle utilisation. L'omadacycline doit être réservée aux patients qui ne peuvent pas recevoir d'autres antibiotiques ou qui présentent une infection due à des pathogènes résistants pour lesquels il n'existe pas d'autre option thérapeutique efficace. Elle ne doit pas être utilisée dans le traitement empirique de la pneumonie extra-hospitalière ou des infections bactériennes aiguës de la peau et des annexes cutanées. ■

1. KE Barber et coll. Omadacycline enters the ring: a new antimicrobial contender. *Pharmacotherapy* 2018; 38:1194.
2. S Villano et coll. Omadacycline: development of a novel aminomethylcycline antibiotic for treating drug-resistant bacterial infections. *Future Microbiol* 2016; 11:1421.
3. MA Pfaller et coll. Surveillance of omadacycline activity tested against clinical isolates from the United States and Europe is part of the 2016 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62:e02327.
4. S Jain et coll. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med* 2015; 373:415.
5. R Stets et coll. Omadacycline for community-acquired bacterial pneumonia. *N Engl J Med* 2019; 380:517.
6. Médicaments contre les infections bactériennes courantes chez l'adulte. *Lettre Médicale* 2017; 42:123.
7. Délafloraxine (Baxdela) – Une nouvelle fluoroquinolone. *Lettre Médicale* 2018; 42:1.
8. W O'Riordan et coll. Omadacycline for acute bacterial skin and skin-structure infections. *N Engl J Med* 2019; 380:528.
9. 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 mai 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. [www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy](http://www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy).

## ▶ Émicizumab (*Hemlibra*) en prophylaxie sous-cutanée de l'hémophilie A

Santé Canada et la FDA ont homologué l'anticorps dirigé contre les facteurs IXa et X émicizumab (émicizumab-kxwh aux É.-U.) (*Hemlibra* – Hoffman-La Roche [Genentech aux É.-U.]) en injection sous-cutanée pour la prophylaxie de routine en prévention ou réduction des saignements chez les patients atteints d'hémophilie A. L'émicizumab n'est pas recommandé dans le traitement des hémorragies.

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

**TRAITEMENT DE L'HÉMOPHILIE A** – L'hémophilie A est un déficit héréditaire récessif du facteur VIII de la coagulation lié au chromosome X, dont l'incidence est d'environ 1 sur 5000 naissances de garçons. Elle se traite généralement par l'administration i.v. de facteur VIII lors des saignements (sur demande) ou, plus souvent au Canada et aux États-Unis, régulièrement au moins tous les 4-5 jours pour prévenir les hémorragies (prophylaxie).

Chez certains patients, le remplacement i.v. du facteur VIII entraîne la production d'inhibiteurs, des anticorps IgG qui neutralisent les effets procoagulants du facteur administré. La prise en charge des patients porteurs d'inhibiteurs consiste en l'induction de tolérance immunitaire (perfusions fréquentes de fortes doses de facteur VIII pendant plusieurs mois pour éradiquer les inhibiteurs) et/ou en perfusions épisodiques ou prophylactiques i.v. d'agents de dérivation comme le concentré de complexe prothrombinique activé (CCPa; *Octaplex* et *Beriplex* [FEIBA aux É.-U.]) ou le facteur VII recombinant activé (facteur VIIa; *NiaStase RT* [NovoSeven aux É.-U.]), qui éliminent le besoin de facteur VIII en rétablissant la génération de thrombine par d'autres mécanismes<sup>1</sup>.

**MODE D'ACTION** – L'émicizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé bispécifique de type IgG4 qui se lie aux facteurs IXa et X, rétablissant ainsi l'hémostase en l'absence de facteur VIIIa. Il n'induit pas ni ne favorise le développement des inhibiteurs directs du facteur VIII.

**ESSAIS CLINIQUES** – Pour homologuer l'émicizumab, la FDA s'est appuyée sur les résultats de 4 études menées en mode ouvert (HAVEN 1, 2, 3 et 4) auprès de patients de

**Tableau 1. Pharmacologie**

Classe	Anticorps bispécifique dirigé contre les facteurs IXa et X
Présentations	Flacons à dose unique de 30 mg/1 mL, 60 mg/0,4 mL, 105 mg/0,7 mL et 150 mg/1 mL
Voie d'administration	Sous-cutanée
Biodisponibilité	80-93 %
Métabolisme	Probablement métabolisé en peptides et en acides aminés par l'entremise de voies cataboliques
Demi-vie (moyenne)	26,9 jours

Tableau 2. Résultats des études cliniques sur l'émicizumab

Schéma thérapeutique <sup>1</sup>	TAS	Zéro saignement traité
<b>HAVEN 1 (≥ 12 ans porteurs d'inhibiteurs)<sup>2</sup></b>		
1,5 mg/kg 1 fois par semaine (n = 35)	2,9 <sup>3</sup>	62,9 %
Aucune prophylaxie (n = 18)	23,3	5,6 %
<b>HAVEN 2 (&lt; 12 ans porteurs d'inhibiteurs)<sup>4</sup></b>		
1,5 mg/kg 1 fois par semaine (n = 65)	0,3	76,9 %
3 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 10)	0,2	90,0 %
6 mg/kg toutes les 4 semaines (n = 10)	2,2	60,0 %
<b>HAVEN 3 (≥ 12 ans non porteurs d'inhibiteurs)<sup>5</sup></b>		
1,5 mg/kg 1 fois par semaine (n = 36)	1,5 <sup>3</sup>	55,6 %
3 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 35)	1,3 <sup>3</sup>	60,0 %
Aucune prophylaxie (n = 18)	38,2	0,0 %
<b>HAVEN 4 (≥ 12 ans porteurs ou non d'inhibiteurs)<sup>6</sup></b>		
6 mg/kg toutes les 4 semaines (n = 41)	2,4	56,1 %

TAS : taux annualisé de saignement (saignements traités)

1. Les patients ont reçu une dose d'attaque de 3 mg/kg 1 fois par semaine pendant les 4 premières semaines de la prophylaxie.

2. L'exposition médiane à l'émicizumab était de 24 semaines (intervalle : 3-48 semaines). J Oldenburg et coll. N Engl J Med 2017; 377:809.

3.  $p < 0,0001$  c. aucune prophylaxie.

4. Exposition médiane à l'émicizumab – administration hebdomadaire : 57,2 semaines; toutes les 2 semaines : 20,1 semaines; toutes les 4 semaines : 18,1 semaines. G Young et coll. Blood 2018; 132 suppl 1:632.

5. L'exposition médiane à l'émicizumab était de 24-31 semaines (intervalle : 7-50 semaines). J Mahlangu et coll. N Engl J Med 2018; 379:811.

6. L'exposition médiane à l'émicizumab était de 25,6 semaines (intervalle : 24-29 semaines). SW Pipe et coll. Lancet Haematol 2019 April 16 (epub).

sexe masculin atteints d'hémophilie A qui étaient porteurs ou non d'inhibiteurs<sup>2-5</sup>. L'exposition médiane à l'émicizumab était en général d'au moins 24 semaines (52 semaines chez la plupart des patients de l'étude HAVEN 2). Un paramètre d'évaluation principal des 4 études était le taux annualisé de saignement (TAS) (voir le Tableau 2).

Avant l'inclusion dans les études portant sur l'émicizumab, certains patients ont aussi participé à une étude non interventionnelle ayant recueilli des données relatives aux saignements et au traitement. Chez ces patients, l'efficacité de l'émicizumab a été comparée à celle de la prophylaxie antérieure par le facteur VIII ou les agents de dérivation. Chez les porteurs d'inhibiteurs, le TAS a été réduit de 79 % (≥ 12 ans) et de 99 % (< 12 ans) sous l'émicizumab comparativement à la prophylaxie antérieure avec l'agent de dérivation. Chez les patients qui n'étaient pas porteurs d'inhibiteurs, le TAS a diminué de 68 % sous l'émicizumab comparativement à la prophylaxie antérieure par le facteur VIII<sup>24</sup>.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Dans les études cliniques, des réactions au point d'injection ont été observées chez 22 % des patients sous l'émicizumab; les symptômes fréquemment rapportés étaient érythème (11 %), douleur (4 %) et prurit (4 %). Dans l'étude HAVEN 1, 3 épisodes de microangiopathie thrombotique et 2 thromboembolies graves ont été rapportés chez les patients qui avaient reçu de multiples perfusions de CCPa (moyenne de > 100 U/kg/24 heures pendant ≥ 24 heures) en raison de saignements alors qu'ils recevaient l'émicizumab, ce qui a abouti à un avertissement encadré dans la monographie d'*Hemlibra*. Aucune microangiopathie thrombotique ou thrombose n'a été rapportée dans les autres études cliniques. Dans l'étude HAVEN 2, un enfant qui avait développé des anticorps neutralisants contre l'émicizumab a interrompu le traitement après 5 semaines en raison d'une perte d'efficacité.

### Résumé : Émicizumab (*Hemlibra*)

- ▶ Homologué par Santé Canada et la FDA en prophylaxie de routine chez les patients atteints d'hémophilie A.
- ▶ Anticorps bispécifique dirigé contre les facteurs IXa et X.
- ▶ Autoadministration en injections s.c. toutes les 1 à 4 semaines.
- ▶ Dans les études cliniques, réduction considérable du taux annualisé de saignement comparativement à l'absence de prophylaxie.
- ▶ Semble plus efficace que les anciens traitements prophylactiques i.v. chez les patients qui sont porteurs ou non d'inhibiteurs du facteur VIII.
- ▶ Des réactions au point d'injection se sont produites chez 22 % des patients; des thromboses ont été rapportées chez quelques patients qui avaient également reçu de fortes doses de concentré de complexe prothrombinique activé contre les saignements.

**POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT** – *Hemlibra* est conditionné en flacons à dose unique contenant 30 mg/1 mL, 60 mg/0,4 mL, 105 mg/0,7 mL ou 150 mg/1 mL d'émicizumab. Le schéma posologique recommandé est d'une dose d'attaque de 3 mg/kg s.c. une fois par semaine pendant les 4 premières semaines, puis une dose d'entretien de 1,5 mg/kg une fois par semaine, 3 mg/kg toutes les deux semaines ou 6 mg/kg toutes les 4 semaines; les schémas posologiques toutes les 2 ou 4 semaines ne sont pas homologués au Canada. Après une formation appropriée, les patients de ≥ 7 ans peuvent s'administrer les doses, ou un soignant peut les injecter. Le prix pour une prophylaxie de 4 semaines chez un patient de 60 kg est d'environ 38 690 \$ US aux doses d'entretien recommandées d'*Hemlibra*, comparativement à 44 100-45 570 \$ US pour le remplacement i.v. du facteur VIII à raison de 50 UI/kg tous les 4 jours (*Adynovate*; *Eloctate*; prix pour le facteur seulement; le prix de ces produits n'est pas affiché au Canada. Les produits sont accessibles auprès de la Société canadienne du sang)<sup>6</sup>.

**CONCLUSION** – La prophylaxie par l'émicizumab (*Hemlibra*) semble représenter un progrès important dans le traitement de l'hémophilie A chez les patients porteurs ou non d'inhibiteurs du facteur VIII. Il a réduit le taux de saignements plus efficacement que la prophylaxie par le facteur VIII tout en nécessitant des injections s.c. seulement toutes les 1 à 4 semaines plutôt que des perfusions i.v. plus fréquentes. Des thromboses ont été rapportées chez les patients qui avaient aussi reçu de fortes doses de concentré de complexe prothrombinique activé pour traiter les saignements. ■

1. F Peyvandi et coll. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatment, and its complications. Lancet 2016; 388:187.
2. J Oldenburg et coll. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. N Engl J Med 2017; 377:809.
3. G Young et coll. Emicizumab prophylaxis provides flexible and effective bleed control in children with hemophilia A with inhibitors: results from the HAVEN 2 study. Blood 2018; 132 suppl 1:632. Accessible à : [www.bloodjournal.org/content/132/Suppl\\_1/632](http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/632). Consulté le 4 avril 2019.
4. J Mahlangu et coll. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. N Engl J Med 2018; 379:811.

- SW Pipe et coll. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* 2019 April 16 (epub).
- 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 mai 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. [www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy](http://www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy).

## ▶ Prabotulinumtoxine A (*Jeveau*) contre les rides glabellaires

Santé Canada et la FDA ont homologué la prabotulinumtoxine A (prabotulinumtoxine A-xvfs aux É.-U.) (*Nuceiva*; *Jeveau* aux É.-U. – Evolus) pour l'amélioration temporaire de l'apparence des rides glabellaires modérées à profondes liées à l'activité des muscles sourcilliers et/ou procéus. *Jeveau* est le quatrième produit à base de toxine botulinique à recevoir l'homologation au Canada et aux États-Unis dans cette indication (voir le Tableau 1). Il est commercialisé en Corée du Sud sous le nom de *Nabota* depuis 2014.

Le suffixe à quatre lettres « xvfs » 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.

**MODE D'ACTION** – La toxine botulinique de type A produite par *Clostridium botulinum* bloque la contraction neuromusculaire et cause une paralysie flasque par clivage des protéines dans les terminaisons des nerfs moteurs et inhibition de la libération d'acétylcholine (ACh). L'activation de l'ACh cause la contraction et le raccourcissement musculaire. L'injection de la toxine directement dans un muscle exerçant une traction sur la peau sus-jacente affaiblit temporairement la contraction de celui-ci, aplanit la peau et efface les rides, les plis et les sillons. L'effet de la toxine botulinique s'estompe en 3 à 6 mois<sup>1</sup>.

**ESSAIS CLINIQUES** – L'homologation de la prabotulinumtoxine A était basée sur les résultats de deux études à répartition aléatoire totalisant 654 adultes qui présentaient des rides glabellaires modérées à profondes au froncement maximal (score de 2 ou 3 à l'échelle GLS [*Glabellar Line Scale*]). Les patients ont reçu 4 unités de prabotulinumtoxine A ou d'un placebo en injections i.m. sur chacune des 5 rides glabellaires. Le paramètre d'évaluation principal, soit une baisse par rapport au départ de  $\geq 2$  points à l'échelle GLS au froncement maximal, évaluée par l'investigateur et le patient au jour 30, a été atteint chez 68 et 70 % des patients des études 1 et 2 sous la prabotulinumtoxine A, par rapport à 1 % des patients sous le placebo dans les deux études<sup>2</sup>.

Dans une autre étude à double insu, 540 patients qui présentaient des rides glabellaires modérées à profondes (score de 2 ou 3 sur l'échelle GLS au froncement maximal) ont été répartis aléatoirement à un placebo, à la prabotulinumtoxine A ou à l'onabotulinumtoxine A (la toxine botulinique utilisée dans *Botox Cosmetic*<sup>3</sup>). Le pourcentage de patients ayant eu un score GLS de 0 (pas de rides) ou 1 (rides

### Résumé : Prabotulinumtoxine A (*Nuceiva*; *Jeveau* aux É.-U.)

- ▶ Troisième produit à base de toxine botulinique à recevoir l'homologation de Santé Canada (le quatrième par la FDA) pour améliorer l'apparence des rides glabellaires modérées ou profondes.
- ▶ Efficacité semblable à celle de l'onabotulinumtoxine A (*Botox Cosmetic*) dans une étude à double insu.
- ▶ Les effets indésirables les plus fréquents étaient céphalées, ptose palpébrale, infection des voies respiratoires supérieures et hausse du taux de leucocytes; les effets indésirables étaient habituellement transitoires, mais ont parfois persisté plusieurs mois.
- ▶ La toxicité générale est rare; les complications sont plus fréquentes lorsque les injections sont faites sur le bas du visage ou lors de l'administration fréquente de fortes doses.
- ▶ Ne doit pas être administrée avec des antibiotiques de la famille des aminoglycosides et doit être utilisée avec prudence chez les patients sous un anticholinergique, un relaxant musculaire ou d'autres produits à base de toxine botulinique.
- ▶ Administration en injections i.m. sur 5 rides glabellaires; au moins 3 mois doivent s'écouler entre les traitements.

légères) évaluées par l'investigateur au froncement maximal au jour 30 était semblable sous la prabotulinumtoxine A et l'onabotulinumtoxine A (87,2 c. 82,8 %)<sup>4</sup>.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Dans les études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment liés à la prabotulinumtoxine A et survenus chez  $\geq 1$  % des patients sous la substance active étaient céphalées, ptose palpébrale, infection des voies respiratoires supérieures et leucocytose.

Tableau 1. Toxine botulinique A contre les rides glabellaires

Médicament	Présentations commercialisées	Posologie approuvée par SC et la FDA	Coût aux É.-U. <sup>2</sup>	Coût au Canada <sup>6</sup>
Prabotulinumtoxine A – <i>Nuceiva</i> ; <i>Jeveau</i> aux É.-U. (Evolus)	100 unités/ flacon	4 unités IM x 5 rides	610,00 \$ <sup>3</sup>	P.E.C.
Onabotulinumtoxine A – <i>Botox Cosmetic</i> (Allergan) <sup>4</sup>	50, 100 unités/ flacon <sup>7</sup>	4 unités IM x 5 rides	601,00	376,60 \$
Abobotulinumtoxine A – <i>Dysport</i> (Ipsen)	300, 500 unités/ flacon	10 unités IM par muscle touché (max. 50 unités)	515,50	406,80
Incobotulinumtoxine A – <i>Xeomin Cosmetic</i> (Merz Pharma Canada, Ltd); <i>Xeomin</i> (Ipsen) aux É.-U.	50, 100 unités/ flacon <sup>5,8</sup>	4 unités IM x 5 rides	482,00	348,20

P.E.C. : pas encore commercialisé; SC : Santé Canada

- Deux injections sont administrées dans chacun des muscles sourcilliers et une injection dans le muscle procéus pour un total de 5 injections. L'intervalle minimum entre les traitements est de 3 mois.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un flacon de 100 mL de *Jeveau*, de *Botox Cosmetic* ou de *Xeomin* ou un flacon de 300 unités de *Dysport*; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 mai 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. [www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy](http://www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy).
- Prix selon le fabricant. Les distributeurs qui ouvrent un compte auprès du fabricant pourraient se procurer *Jeveau* à rabais.
- Aussi homologué pour l'amélioration temporaire des rides des commissures externes (pattes d'oies) modérées à profondes et des rides frontales modérées à profondes.
- Aussi commercialisé aux É.-U. en flacons de 200 unités pour traiter la sialorrhée chronique, la spasticité des membres supérieurs et la dystonie cervicale.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un flacon de 100 mL de *Botox Cosmetic* ou de *Xeomin Cosmetic* ou un flacon de 300 unités de *Dysport* en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, mai 2019).
- Aussi commercialisé au Canada en flacons de 200 unités.
- Au Canada, *Xeomin Cosmetic* n'est commercialisé qu'en flacons de 100 unités. *Xeomin* est commercialisé en flacons de 50, 100 unités contre le blépharospasme, la spasticité des membres supérieurs et la dystonie cervicale.

Les effets indésirables sont généralement survenus dès la première semaine suivant le traitement et étaient transitoires, mais ils ont parfois persisté plusieurs mois.

Une propagation de l'effet de la toxine botulinique au-delà du point d'administration a été rapportée quelques heures ou quelques semaines après l'injection. Une faiblesse des muscles adjacents aux points d'injection peut survenir en conséquence de la diffusion de la toxine, ce qui peut diminuer l'expressivité du visage. En plus d'une ptose palpébrale, une ptose sourcillière peut survenir. Dans une étude de cas, un strabisme convergent a été rapporté 4 jours après l'injection de toxine botulinique de type A pour traiter des rides faciales<sup>5</sup>. Dans un bureau de dermatologie, environ 1 % des patients (4/320) ayant reçu des injections de toxine botulinique A dans la région glabellaire ou sur le front ont développé des céphalées intenses et intraitables qui ont persisté 2 à 4 semaines<sup>6</sup>.

Une toxicité générale s'est produite rarement, et en général sous des doses beaucoup plus fortes de toxine botulinique que celles utilisées pour effacer les rides du visage<sup>1</sup>. Des effets indésirables graves, parfois mortels, y compris dysphagie, pneumonie d'aspiration, arythmie et infarctus du myocarde ont été rapportés. Certains de ces effets indésirables sont survenus chez des patients atteints de pathologies préexistantes ou lorsque la toxine botulinique était utilisée pour des indications non cosmétiques ou non approuvées. La prabotulinumtoxine A doit être administrée avec prudence chez les patients atteints de dysphagie, d'une mauvaise fonction respiratoire, de maladie cardiovasculaire ou d'un trouble neuromusculaire comme une myasthénie grave.

Les complications sont plus fréquentes lorsque la toxine botulinique est administrée sur le bas du visage. Il peut s'agir de salivation excessive, d'asymétrie du sourire et de morsures répétées à l'intérieur de la joue flasque. Lors d'injections dans le muscle platysma, une dysphagie et une modification du timbre de la voix peuvent survenir. L'emploi prolongé peut causer l'atrophie réversible par dénervation des muscles injectés.

L'utilisation de fortes doses de toxine botulinique à intervalles rapprochés peut entraîner la formation d'anticorps neutralisants, qui pourraient réduire l'efficacité des traitements subséquents. La dose létale de toxine botulinique de type A chez l'humain est inconnue.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** – La toxine botulinique ne doit pas être administrée avec d'autres médicaments qui perturbent la transmission neuromusculaire, comme les antibiotiques de la famille des aminoglycosides. En raison du potentiel d'effets indésirables additifs, les anticholinergiques, relaxants musculaires et autres produits contenant la toxine

botulinique doivent être utilisés avec prudence chez les patients sous la prabotulinumtoxine A.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** – Aucun effet indésirable sur le fœtus n'a été observé lorsque des rates gravides ont reçu des injections de prabotulinumtoxine A à des doses 12 fois plus fortes que les doses maximales recommandées chez l'homme. Les rapports de cas d'utilisation de toxine botulinique pendant la grossesse n'ont généralement pas révélé d'effets indésirables sur le fœtus ou le nouveau-né<sup>7</sup>.

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

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** – *Jeuveau* est conditionné en flacons à usage unique de 100 unités de poudre de prabotulinumtoxine A sous vide. Le médicament doit être reconstitué avec 2,5 mL de sérum physiologique stérile sans agent de conservation pour obtenir une concentration de 4 unités/0,1 mL. Après reconstitution, les flacons doivent être conservés au réfrigérateur; ils doivent être jetés s'ils ne sont pas utilisés dans les 24 heures. La dose recommandée de prabotulinumtoxine A est de 4 unités (0,1 mL) i.m. sur chacune des 5 rides glabellaires. L'intervalle minimum entre les traitements est de 3 mois.

**CONCLUSION** – Comme avec les autres produits contenant la toxine botulinique de type A, les injections glabellaires i.m. de prabotulinumtoxine A (*Nuceiva*) (prabotulinumtoxine A-xvfs [*Jeuveau*] aux É.-U.) peuvent temporairement réduire ou effacer les rides glabellaires. Ces produits sont généralement sûrs dans le traitement des rides glabellaires, mais une faiblesse musculaire et des céphalées intenses ont été rapportées. ■

1. R Small. Botulinum toxin injection for facial wrinkles. *Am Fam Physician* 2014; 90:168.
2. KR Beer et coll. Efficacy and safety of prabotulinumtoxinA for the treatment of glabellar lines in adult subjects: results from 2 identical phase III studies. *Dermatol Surg* 2019 March 18 (epub).
3. Toxine botulinique (Botox Cosmetic) pour les rides du front. *Lettre Médicale* 2002; 26:19.
4. BJ Rzany et coll. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose, phase III, non-inferiority study comparing prabotulinumtoxinA and onabotulinumtoxinA for the treatment of moderate to severe glabellar lines in adult subjects. *Aesthet Surg J* 2019 April 5 (epub).
5. SK Lee et HJ Jun. Esotropia following botulinum toxin type A injection for facial wrinkles. *J Cosmet Laser Ther* 2018; 20:50.
6. M Alam et coll. Severe, intractable headache after injection with botulinum a exotoxin: report of 5 cases. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:62.
7. MK Trivedi et coll. A review of the safety of cosmetic procedures during pregnancy and lactation. *Int J Womens Dermatol* 2017; 3:6.

# The Medical Letter®

## Continuing Medical Education Program

[medicalletter.org/cme-program](http://medicalletter.org/cme-program)

### Earn up to 52 Credits per Year for Free

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

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

#### ACCREDITATION INFORMATION:

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

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

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

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



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



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

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

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

#### PRINCIPAL FACULTY FOR THIS ACTIVITY

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

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

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 Merck, Pfizer, and BMS.

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

#### MISSION:

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

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

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

#### GOAL:

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

#### LEARNING OBJECTIVES:

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

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

1. Review the efficacy and safety of inhaled levodopa (*Inbrija*) for treatment of "off" episodes in patients with Parkinson's disease.
2. Review the efficacy and safety of omadacycline (*Nuzyra*) for treatment of community-acquired pneumonia and acute bacterial skin and skin structure infections.
3. Review the efficacy and safety of emicizumab (*Hemlibra*) for prophylaxis in patients with hemophilia A.
4. Review the efficacy and safety of prabotulinumtoxinA (*Jeuveau*) for cosmetic improvement of frown lines.

**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](mailto:custserv@medicalletter.org)

Questions on next page

# The Medical Letter®

## Online Continuing Medical Education

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

### Issue 1572 Questions

(Correspond to questions #91-100 in Comprehensive Exam #80, available July 2019)

#### Inhaled Levodopa (*Inbrija*) for Parkinson's Disease

- In addition to the route of administration, how is inhaled levodopa different from levodopa tablets?
  - its time to maximum serum concentrations in patients with normal gastric emptying is longer
  - its bioavailability is greater
  - it may not be effective for early morning "off" episodes if the last dose of levodopa/carbidopa was taken the night before
  - all of the above
- In clinical trials, inhaled levodopa was more effective in treating "off" episodes than:
  - placebo
  - oral carbidopa/levodopa
  - oral carbidopa/levodopa and a COMT inhibitor
  - all of the above
- The most common adverse effect of inhaled levodopa in the clinical trial was:
  - systolic hypertension
  - dyskinesia
  - headache
  - cough

#### Omadacycline (*Nuzra*) – A New Tetracycline Antibiotic

- Omadacycline is not active against:
  - beta-lactamase-positive *Haemophilus influenzae*
  - Legionella pneumophila*
  - methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
  - Pseudomonas* species
- Omadacycline has been shown to be:
  - more effective than levofloxacin for treatment of CAP
  - less effective than vancomycin for treatment of ABSSSIs
  - noninferior to linezolid for treatment of ABSSSIs
  - all of the above

- Omadacycline should not be used in:
  - the third trimester of pregnancy
  - women who are breastfeeding
  - children  $\leq 8$  years old
  - all of the above

#### Emicizumab (*Hemlibra*) for Subcutaneous Prophylaxis in Hemophilia A

- Emicizumab:
  - stimulates production of factor VIII
  - induces the development of inhibitors to factor VIII
  - prolongs the half-life of factor VIII
  - binds to factors IXa and X
- Compared to IV prophylaxis with factor VIII, the annualized bleeding rate with SC prophylaxis with emicizumab was:
  - higher
  - lower
  - about the same
  - unknown

#### PrabotulinumtoxinA (*Jeuveau*) for Frown Lines

- A 49-year-old woman asks you how *Jeuveau* compares to *Botox Cosmetic* for improvement of frown lines. You could tell her that *Jeuveau*:
  - has not been compared to *Botox Cosmetic*
  - has been shown to be more effective than *Botox Cosmetic*
  - has been shown to be less effective than *Botox Cosmetic*
  - and *Botox Cosmetic* have been shown to be similarly effective
- Adverse effects of IM injections of botulinum toxin for frown lines may include:
  - eyelid ptosis
  - severe headaches
  - loss of some degree of facial expression
  - all of the above

ACPE UPN: Per Issue Exam: 0379-0000-19-572-H01-P; Release: May 20, 2019, Expire: May 20, 2020  
Comprehensive Exam 80: 0379-0000-19-080-H01-P; Release: July 2019, Expire: July 2020

**PRÉSIDENT:** Mark Abramowicz, M.D.; **VICE-PRÉSIDENT/DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA RÉDACTION :** Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School; **RÉDACTRICE EN CHEF :** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.; **RÉDACTEURS ADJOINTS:** Susan M. Daron, Pharm.D., Amy Faucard, MLS, Corinne Z. Morrison, Pharm.D., Michael P. Viscusi, Pharm.D.; **RÉDACTEURS CONSULTATIFS:** Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D.; **RÉDACTRICE CANADIENNE:** Sandra R. Knowles, BScPhm, Sunnybrook Health Sciences Centre; **Sharon Yamashita, Pharm.D., FCSHP,** Sunnybrook Health Sciences Centre; **TRADUCTRICE:** 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  
Téléco.: 914-632-1733  
Courriel: [custserv@medicalletter.org](mailto:custserv@medicalletter.org)  
[www.medicalletter.org](http://www.medicalletter.org)

**Permissions:**  
Pour reproduire une portion de ce numéro, demandez une autorisation préalable à:  
[permissions@medicalletter.org](mailto:permissions@medicalletter.org)

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

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