

# La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 44, N° 15

16 novembre 2020

ML  
1609

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

Calendrier d'administration du remdésivir dans les cas de COVID-19 .....	p. 113
<i>Lyumjev</i> – Une nouvelle insuline lispro contre le diabète .....	p. 114
Caplacizumab ( <i>Cablivi</i> ) pour le traitement du PTTi .....	p. 115
Apomorphine sublinguale ( <i>Kynmobi</i> ) dans la maladie de Parkinson .....	p. 117
Viltolarsen ( <i>Viltepsa</i> ) contre la dystrophie musculaire de Duchenne .....	p. 119
Deux nouvelles doses de dulaglutide ( <i>Trulicity</i> ) pour traiter le diabète .....	p. 120

## 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 clientele: 800-211-2769

# La Lettre Médicale®

## Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 44, N° 15 (ML 1609)

16 novembre 2020

ML  
1609

### DANS CE NUMÉRO

Calendrier d'administration du remdésivir dans les cas de COVID-19 .....	p. 113
<i>Lyumjev</i> – Une nouvelle insuline lispro contre le diabète .....	p. 114
Caplacizumab ( <i>Cablivi</i> ) pour le traitement du PTTi .....	p. 115
Apomorphine sublinguale ( <i>Kynmobi</i> ) dans la maladie de Parkinson .....	p. 117
Viltolarsen ( <i>Viltepso</i> ) contre la dystrophie musculaire de Duchenne .....	p. 119
Deux nouvelles doses de dulaglutide ( <i>Trulicity</i> ) pour traiter le diabète .....	p. 120

## ► Calendrier d'administration du remdésivir dans les cas de COVID-19

L'antiviral expérimental administré en perfusion i.v. remdésivir (*Veklury* – Gilead) est désormais commercialisé aux États-Unis par l'entremise d'une autorisation d'usage d'urgence (*Emergency Use Authorization*) de la FDA pour le traitement de la COVID-19 chez tous les patients hospitalisés. Une EUA précédente en limitait l'emploi aux patients hospitalisés en raison d'une atteinte grave<sup>1</sup>. Au Canada, le remdésivir est homologué par Santé Canada, mais n'est pas encore commercialisé. L'Agence de la santé publique du Canada et Gilead Sciences Canada en conservent un approvisionnement limité<sup>5</sup>.

**MODE D'ACTION** – Le remdésivir est le promédicament nucléotidique d'un analogue de l'adénosine qui inhibe la réplication virale en se liant à l'ARN polymérase ARN-dépendante. Il est actif *in vitro* et dans des modèles animaux contre le SRAS-CoV-2 et certains autres coronavirus.

**ÉTUDES CLINIQUES** – Dans une étude clinique menée auprès de 1062 patients hospitalisés pour la COVID-19 qui présentaient des signes d'infection des voies respiratoires inférieures (85 % étaient jugés être gravement malades), la guérison a été plus rapide sous le remdésivir que sous le placebo (médiane 10 c. 15 jours), une différence statistiquement significative. Au jour 29, le taux de mortalité estimé selon la méthode de Kaplan-Meier était de 11,4 % sous le remdésivir et de 15,2 % sous le placebo (rapport de risque instantané : 0,73; IC à 95 % : 0,52-1,03)<sup>2</sup>.

Une étude clinique menée auprès de 584 patients hospitalisés pour la COVID-19 modérée (pneumonie, sans supplémentation en oxygène) a comparé le traitement pendant 5 ou 10 jours par le remdésivir à la norme de soins. Le traitement de 5 jours a entraîné un état clinique statistiquement supérieur à celui observé sous la norme de soins, mais ce n'était pas le cas pour le traitement de 10 jours. Le taux de mortalité était comparable dans les trois groupes<sup>3</sup>.

**RÉPLICATION DU SRAS-COV-2** – Selon les CDC, aucun virus capable de se répliquer n'a été retrouvé 10 jours après l'apparition des symptômes chez les patients atteints de la COVID-19 légère à modérée. Toutefois, des virus capables de se répliquer ont été observés chez certains patients

atteints de la COVID-19 grave entre 10 et 20 jours après l'apparition des symptômes<sup>4</sup>.

**CALENDRIER** – Dans les cas d'autres infections virales, l'administration précoce d'un antiviral efficace (p. ex. l'oseltamivir moins de 48 heures après l'apparition des symptômes chez les patients grippés) est associée à de meilleurs résultats cliniques. Dans la première étude clinique, le nombre médian de jours entre l'apparition des symptômes et la répartition aléatoire était de 9; le bienfait du remdésivir était plus marqué lorsqu'il était administré plus tôt dans l'évolution de la maladie<sup>2</sup>. Dans la deuxième étude, le délai médian entre l'apparition des symptômes et le début du traitement était de 8 jours<sup>3</sup>.

**CONCLUSION** – Dans une étude clinique d'envergure, le remdésivir i.v. a raccourci le délai avant le rétablissement chez les patients hospitalisés en raison de la COVID-19 qui manifestaient des signes d'infection des voies respiratoires inférieures. Reste à déterminer si l'administration précoce du remdésivir, lorsque la réplication virale est la plus active et que les complications liées à la maladie ne sont pas encore apparues, améliorerait les résultats. Une étude de phase III avec administration précoce du remdésivir i.v. chez des patients ambulatoires atteints de la COVID-19 est en cours et une présentation de remdésivir en nébulisation est présentement mise au point. ■

1. COVID-19 update: FDA broadens emergency use authorization for Veklury (remdesivir) to include all hospitalized patients for treatment of COVID-19. FDA 2020 August 28. Accessible à : <https://bit.ly/3hUs7fo>. Consulté le 8 octobre 2020.
2. JH Beigel et coll. Remdesivir for the treatment of COVID-19 - final report. N Engl J Med 2020 October 8 (epub).
3. CD Spinner et coll. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020; 324:1048.
4. CDC. Duration of isolation and precautions for adults with COVID-19. Accessible à : [www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html](http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html). Consulté le 8 octobre 2020.
5. Santé Canada. Autorisation avec conditions de l'utilisation au Canada du remdésivir pour le traitement de patients ayant de graves symptômes de COVID-19. Accessible à : <https://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2020/73621a-fra.php>. Consulté le 10 octobre 2020.

### Contenu additionnel à consulter en ligne

Tableau : Traitements envisagés contre la COVID-19 (en anglais)  
[http://medicalletter.org/downloads/1595e\\_table.pdf](http://medicalletter.org/downloads/1595e_table.pdf)

## Lyumjev – Une nouvelle insuline lispro contre le diabète

La FDA a homologué l'insuline lispro-aabc (*Lyumjev* – Lilly; non homologuée au Canada), une insuline lispro (*Humalog*) à action plus rapide, pour le traitement du diabète de type 1 et 2 chez les adultes. *Fiasp*, une insuline aspartate à action plus rapide (*NovoRapid*; *Novolog* aux É.-U.), a déjà été homologuée en 2017<sup>1</sup>.

**LE NOUVEAU PRODUIT** – *Lyumjev* contient de l'insuline lispro (*Humalog* et génériques [génériques non commercialisés au Canada]; *Admelog*<sup>2</sup>), un analogue de l'insuline prandiale à action rapide, ainsi que deux excipients qui accélèrent l'absorption de l'insuline lispro : le citrate, qui accroît la perméabilité vasculaire locale et le tréprostnil, qui intensifie la vasodilatation locale<sup>3</sup>. Son action se manifeste environ 10 minutes avant celle des autres insulines lispro<sup>4</sup>.

Le suffixe à quatre lettres « aabc » 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.

**ÉTUDES CLINIQUES** – La FDA a appuyé l'homologation de *Lyumjev* sur deux études avec répartition aléatoire et contrôlées par témoins actifs (PRONTO-T1D et PRONTO-T2D). Dans l'étude PRONTO-T1D, 1222 adultes atteints de **diabète de type 1** ont été répartis aléatoirement à *Lyumjev* ou à l'insuline lispro (*Humalog*) aux repas (0 à 2 minutes avant) ou à *Lyumjev* qu'ils ont reçus en mode ouvert après les repas (20 minutes après le début d'un repas). Tous les patients ont également reçu de l'insuline basale glargine ou dégludec. Après 26 semaines, *Lyumjev* administrée aux repas s'est montrée être non inférieure à l'insuline lispro pour réduire le paramètre d'évaluation principal, soit le taux d'HbA<sub>1c</sub> (variation selon la méthode des moindres carrés : -0,13 c. -0,05 %). Après les repas, *Lyumjev* était également non inférieure à l'insuline lispro pour abaisser le taux d'HbA<sub>1c</sub>. *Lyumjev* aux repas s'est montrée être supérieure à l'insuline lispro pour maîtriser les excursions postprandiales de la glycémie à 1 et 2 heures lors d'un test de tolérance de 4 heures après un repas mixte<sup>5</sup>.

Dans l'étude PRONTO-T2D, 673 adultes atteints de **diabète de type 2** sous jusqu'à 3 antihyperglycémiants par voie orale, une insuline basale et une insuline prandiale ou prémélangée ont été répartis aléatoirement à *Lyumjev* ou à l'insuline lispro (*Humalog*) 0 à 2 minutes avant les repas. Durant l'étude, les patients étaient autorisés à continuer la metformine et/ou un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Après 26 semaines, *Lyumjev* s'est montrée être non inférieure à l'insuline lispro pour réduire le taux d'HbA<sub>1c</sub> (paramètre d'évaluation principal, variation selon la méthode des moindres carrés : -0,38 c. -0,43 %). *Lyumjev* était supérieure à l'insuline lispro pour maîtriser les excursions de la glycémie 1 et 2 heures après un repas<sup>6</sup>.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Toutes les insulines causent l'hypoglycémie et la prise pondérale<sup>7</sup>. Dans les études cliniques, les réactions au point d'injection ont été plus fréquentes sous *Lyumjev* que sous *Humalog* (~2-3 c. 0-0,2 %).

Tableau 1. Insulines injectables à action rapide

Médicament	Quelques présentations <sup>1</sup>	Coût aux É.-U. <sup>2</sup>	Coût au Canada <sup>10</sup>
<b>Insulines aspartate</b>			
<i>NovoRapid</i> ; <i>Novolog</i> aux É.-U. (Novo Nordisk)	100 unités/mL flacons de 10 mL	289,40 \$	31,90 \$
	<i>FlexPen</i> de 3 mL <sup>3,11,12</sup>	111,80	12,90
génériques	100 unités/mL flacons de 10 mL	144,70	N.H.C.
	<i>FlexPen</i> de 3 mL <sup>3</sup>	54,80	N.H.C.
	<i>Fiasp</i> (Novo Nordisk) <sup>4,5</sup>		
	100 unités/mL flacons de 10 mL	289,40	31,60
	<i>FlexTouch</i> de 3 mL <sup>3,11,12</sup>	111,80	12,80
<b>Insuline glulisine</b>			
<i>Apidra</i> (Sanofi-Aventis; Sanofi aux É.-U.)	100 unités/mL flacons de 10 mL	284,00	28,05
	<i>SoloStar</i> de 3 mL <sup>3,13</sup>	109,70	11,10
<b>Insulines lispro</b>			
<i>Humalog</i> (Lilly)	100, 200 <sup>6</sup> unités/mL flacons de 3 mL <sup>14</sup> , 10 mL	274,70	31,90
	<i>KwikPen</i> de 3 mL <sup>3,13</sup>	106,10	12,60
	100 unités/mL flacons de 10 mL	137,40	N.H.C.
générique	<i>KwikPen</i> de 3 mL <sup>3</sup>	53,00	N.H.C.
	<i>Admelog</i> (Sanofi-Aventis; Sanofi aux É.-U.) <sup>7,8</sup>		
	100 unités/mL flacons de 3 mL <sup>14</sup> , 10 mL	130,80	27,10
	<i>SoloStar</i> de 3 mL <sup>3,13</sup>	50,50	10,80
<i>Lyumjev</i> (Lilly) <sup>8,9</sup>	100, 200 <sup>6</sup> unités/mL flacons de 10 mL	274,40	N.H.C.
	<i>KwikPen</i> de 3 mL	106,10	N.H.C.

N.H.C. : non homologué au Canada

- Certains de ces produits sont aussi présentés en stylos *Junior KwikPen* de 3 mL, *Tempo Pens* de 3 mL et en cartouches de 3 mL.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un flacon de 10 mL ou un stylo à usage unique à la concentration disponible la plus faible; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly, 5 octobre 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020.
- Stylo prérempli à usage unique. Tous les stylos injecteurs d'insuline de 100 unités/mL sont conditionnés dans des boîtes de 5 stylos. Aux É.-U., *Humalog* à 200 unités/mL est conditionnée en boîtes de 2 stylos; au Canada, *Humalog* à 200 unités/mL est conditionnée en boîtes de 5 stylos.
- Contient deux excipients : le nicotinamide, qui accélère l'absorption initiale, et l'arginine, qui accroît la stabilité.
- Non interchangeable avec *Novolog*.
- Présenté dans un stylo *KwikPen* de 3 mL seulement.
- Au Canada, produit biosimilaire à *Humalog*; aux É.-U., produit de suivi semblable à *Humalog*.
- Non interchangeable avec *Humalog*.
- Contient deux excipients : le citrate, qui améliore la perméabilité vasculaire locale, et le tréprostnil, qui augmente la vasodilatation locale.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un flacon de 10 mL ou un stylo à usage unique à la concentration disponible la plus faible en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, octobre 2020).
- Penfill* de 3 mL est également commercialisé au Canada. Plus de détails à la note 3.
- FlexTouch* au Canada.
- Emballages de cartouches de 3 mL au Canada. Plus de détails à la note 3.
- Les flacons de 3 mL ne sont pas commercialisés au Canada.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** – Un diabète non maîtrisé accroît le risque de prééclampsie, de fausse couche et d'accouchement prématuré<sup>9</sup>. L'administration d'insuline lispro à des rates gravides a été associée à un retard de la croissance fœtale.

L'insuline est un constituant normal du lait maternel et il est nécessaire de bien maîtriser la glycémie pour favoriser la production de lait. Les femmes sous insuline exogène, qui traverse dans le lait maternel, peuvent allaiter.

**Résumé : Insuline lispro-aabc (Lyumjev)**

- ▶ Non homologuée au Canada
- ▶ Lyumjev est un analogue de l'insuline prandiale à action rapide; elle est homologuée par la FDA pour le traitement du diabète de type 1 et 2 chez les adultes.
- ▶ Lyumjev contient de l'insuline lispro (*Humalog* et génériques [génériques non commercialisés au Canada]; *Admelog*) et deux excipients qui en accélèrent l'absorption; son action se manifeste environ 10 minutes avant celle des autres insulines lispro.
- ▶ Dans les études cliniques, Lyumjev administrée aux repas et après les repas était non inférieure à l'insuline lispro pour réduire le taux d'HbA<sub>1c</sub>.
- ▶ Lyumjev aux repas s'est montré être supérieure à l'insuline lispro pour maîtriser les excursions postprandiales de la glycémie à 1 et 2 heures.
- ▶ Les réactions au point d'injection étaient plus fréquentes sous Lyumjev que sous *Humalog*.
- ▶ Lyumjev ne peut être substituée à *Humalog* ou à *Admelog* sans l'autorisation du prescripteur.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** – Lyumjev doit être injectée sous la peau au début d'un repas ou moins de 20 minutes après avoir commencé à manger. Les patients sous *Humalog* ou *Admelog* peuvent passer à Lyumjev à la même dose quotidienne. Lyumjev ne peut être substitué à *Humalog* ou à *Admelog* sans l'autorisation du prescripteur.

**CONCLUSION** – L'insuline prandiale lispro-aabc (Lyumjev; non homologuée au Canada), qui contient deux excipients accélérant l'absorption du médicament, a entraîné des réductions comparables du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport à l'insuline lispro (*Humalog* et génériques [génériques non commercialisés au Canada]; *Admelog*). Lyumjev administrée aux repas (0 à 2 minutes avant) maîtrise mieux la glycémie postprandiale que l'insuline lispro, mais on ignore si ces réductions sont liées à une évolution clinique plus favorable. Lyumjev n'a pas été comparée à la préparation d'insuline aspartate à action très rapide (*Fiasp*). ■

1. Fiasp – Une autre insuline aspartate dans le traitement du diabète. Lettre Médicale 2018; 41:168.
2. En bref: Une autre insuline lispro (Admelog) dans le traitement du diabète. Lettre Médicale 2018; 42:e61.
3. J Leohr et coll. A novel insulin lispro formulation containing citrate and trepostinil demonstrates faster absorption and onset of action in healthy subjects. Diabetes 2017; 66(Suppl1): A253. Abstract 976-P.
4. T Heise et coll. Ultrarapid lispro lowers postprandial glucose and more closely matches normal physiological glucose response compared to other rapid insulin analogues: a phase 1 randomized, crossover study. Diabetes Obes Metab 2020 May 21 (epub).
5. L Klaff et coll. Ultrarapid lispro improves postprandial glucose control compared with lispro in patients with type 1 diabetes: results from the 26-week PRONTO-T1D study. Diabetes Obes Metab 2020 June 2 (epub).
6. T Blevins et coll. Randomized double-blind clinical trial comparing ultrarapid lispro with lispro in a basal-bolus regimen in patients with type 2 diabetes: PRONTO-T2D. Diabetes Care 2020 July 2 (epub).
7. Insulines dans le diabète de type 2. Lettre Médicale 2019; 43:17.
8. American Diabetes Association. Introduction: standards of medical care in diabetes – 2020. Diabetes Care 2020; 43(Suppl1):S1.

## ▶ Caplacizumab (*Cablivi*) pour le traitement du PTTi

Le fragment d'anticorps dirigé contre le facteur von Willebrand caplacizumab-yhdp (*Cablivi* – Sanofi/Genzyme) a reçu l'homologation de Santé Canada et de la FDA en association avec l'échange plasmatique et une thérapie immunosuppressive pour le traitement du purpura thrombotique thrombocytopénique à médiation immunitaire (PTTi; anciennement appelé purpura thrombotique thrombocytopénique acquis [PTTa]) chez les adultes<sup>1</sup>. Il s'agit du premier médicament à recevoir l'homologation au Canada et aux États-Unis dans cette indication.

Le suffixe à quatre lettres «yhdp» 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.

**LA MALADIE** – ADAMTS13 est une protéase qui scinde le facteur von Willebrand, une protéine jouant un rôle clé dans l'hémostase. Chez les patients atteints de PTTi, une réponse auto-immunitaire produit des anticorps anti-ADAMTS13. Un déficit en ADAMTS13 entraîne l'accumulation de multimères de facteur von Willebrand de très grande taille qui se lient aux plaquettes pour former des micro-thrombi, ce qui cause l'anémie hémolytique, la thrombocytopénie, l'ischémie tissulaire, le dysfonctionnement ou la défaillance viscérale et possiblement le décès précoce.

**TRAITEMENT STANDARD** – Le traitement standard du PTTi consiste en l'association d'échange plasmatique pour éliminer les auto-anticorps ainsi que les multimères de facteur von Willebrand de très grande taille et reconstituer les stocks d'ADAMTS13 fonctionnelle et de la thérapie immunosuppressive (rituximab [*Rituxan* et autres] et/ou glucocorticoïdes) pour réduire la production d'auto-anticorps<sup>2</sup>. La vincristine, le cyclophosphamide, la cyclosporine et le bortézomib ont également été utilisés, mais aucune étude d'envergure avec répartition aléatoire n'a confirmé leur efficacité dans les cas de PTTi<sup>3</sup>.

**MODE D'ACTION** – Le caplacizumab se lie au domaine A1 du facteur von Willebrand. Il inhibe l'interaction entre le facteur von Willebrand et les plaquettes, ce qui empêche l'agglutinement plaquettaire et la formation de micro-thrombi. Le caplacizumab ne corrige pas l'étiologie auto-immunitaire sous-jacente du PTTi.

**ÉTUDES CLINIQUES** – Santé Canada et la FDA ont appuyé l'homologation du caplacizumab sur une étude à double insu (HERCULES) menée auprès de 145 patients atteints de

**Tableau 1. Pharmacologie**

Classe	Anticorps dirigé contre le facteur von Willebrand
Présentation	Flacons de 11 mg à usage unique
Voie d'administration	Intraveineuse et sous-cutanée
T <sub>max</sub>	6-7 heures (administration s.c. à des sujets sains)
Métabolisme	Protéolyse dans le foie
Élimination	Rénale

**Résumé : Caplacizumab-yhdp (Cablivi)**

- ▶ Premier fragment d'anticorps dirigé contre le facteur von Willebrand à recevoir l'homologation au Canada et aux États-Unis et premier médicament à être homologué par Santé Canada et la FDA pour le traitement du purpura thrombotique thrombocytopénique à médiation immunitaire (PTTi).
- ▶ Dans une petite étude clinique, l'ajout de caplacizumab à l'échange plasmatique et aux glucocorticoïdes a réduit le délai médian pour normaliser la numération plaquettaire par rapport à l'ajout d'un placebo.
- ▶ A réduit dans une plus grande mesure que le placebo l'incidence du paramètre d'évaluation composé du décès lié au PTT, de la récurrence du PTT ou d'un événement thromboembolique majeur.
- ▶ Le risque hémorragique serait augmenté.

PTTi ayant été répartis aléatoirement au caplacizumab ou à un placebo administrés une fois par jour durant l'échange plasmatique et pendant 30 jours après celui-ci, en plus du traitement standard du PTTi (échange plasmatique et glucocorticoïdes). Environ 40 % seulement des patients de l'étude ont aussi reçu le rituximab. Le caplacizumab ou le placebo pouvaient être administrés pendant jusqu'à 28 jours supplémentaires si les signes de maladie sous-jacente (p. ex. réduction de l'activité d'ADAMTS13) persistaient.

Le délai médian avant la normalisation de la numération plaquettaire (numération plaquettaire  $\geq 150\ 000/\mu\text{L}$  suivie de l'arrêt de l'échange plasmatique quotidien moins de 5 jours plus tard), le paramètre d'évaluation principal, était significativement plus court sur le plan statistique sous le caplacizumab que sous le placebo. L'incidence du paramètre composé du décès lié au PTT, de la récurrence du PTT ou d'un événement thromboembolique majeur était inférieure chez les patients sous le caplacizumab par rapport aux patients sous placebo (voir le Tableau 2). Les patients sous le caplacizumab avaient moins tendance que les patients sous placebo à subir une récurrence du PTTi pendant le traitement et dans les 28 jours suivant la fin du traitement (12 c. 38 %)<sup>4</sup>.

**Tableau 2. Résultats de l'étude HERCULES<sup>1</sup>**

Traitement <sup>2</sup>	Délai avant la réponse <sup>3</sup>	Événement du paramètre d'évaluation composé <sup>4</sup>
Caplacizumab (n = 72)	2,69 jours*	12 %*
Placebo (n = 73)	2,88 jours	49 %

\* Différence statistiquement significative c. placebo.

1. M Scully et coll. N Engl J Med 2019; 380:335.

2. En plus du traitement standard (échange plasmatique quotidien et glucocorticoïdes). Environ 40 % des patients ont aussi reçu le rituximab.

3. Délai médian avant la normalisation de la numération plaquettaire ( $\geq 150\ 000/\mu\text{L}$ ) suivie de l'arrêt de l'échange plasmatique quotidien moins de 5 jours plus tard.

4. Paramètre d'évaluation composé du décès lié au PTT, de la récurrence du PTT ou d'un événement thromboembolique majeur pendant la phase de traitement.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Dans l'étude clinique, les effets indésirables de type hémorragique ont été plus fréquents sous le caplacizumab que sous le placebo (65 c. 48 %). Des hémorragies graves sont survenues chez 11 % des patients du groupe caplacizumab contre 1 % des patients du groupe placebo. Céphalées, fatigue, fièvre, réactions au point d'injection et d'insertion du cathéter, dorsalgies, myalgies, paresthésie, infections urinaires, hématurie, ménorragie, dyspnée et urticaire ont également été signalées à l'emploi du médicament.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** – L'emploi concomitant de caplacizumab et d'anticoagulants ou d'antiplaquettaires augmenterait le risque d'hémorragie.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** – Il n'existe pas d'études adéquates s'étant penchées sur l'utilisation du caplacizumab chez les femmes enceintes. Le médicament pourrait augmenter le risque de saignement chez la mère, le fœtus et le nouveau-né. Dans les études animales, l'administration i.m. de caplacizumab n'a pas entraîné d'effets indésirables sur le développement. Il n'existe aucune donnée relative à la présence de caplacizumab dans le lait maternel ni à ses effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait.

**POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT** – La dose recommandée de caplacizumab est de 11 mg en bolus i.v. au moins 15 minutes avant le premier échange plasmatique, suivie de 11 mg s.c. immédiatement après l'échange plasmatique. Les doses subséquentes (11 mg) doivent être administrées sous la peau une fois par jour après l'échange plasmatique et pendant 30 jours après le dernier échange plasmatique. Le traitement peut être prolongé pendant jusqu'à 28 jours de plus si les signes de maladie sous-jacente, tels que réduction de l'activité d'ADAMTS13, persistent. Selon la monographie, il faut mettre fin au traitement par le caplacizumab chez les patients qui présentent  $\geq 2$  récurrences de PTTi durant le traitement.

Le prix d'un flacon de 11 mg de *Cablivi* est de 6200 \$ CA<sup>5</sup> (7300 \$ US)<sup>6</sup>.

**CONCLUSION** – Chez les patients atteints de purpura thrombotique thrombocytopenique à médiation immunitaire (PTTi), l'ajout à l'échange plasmatique quotidien et aux glucocorticoïdes de l'anticorps dirigé contre le facteur von Willebrand caplacizumab comparativement à l'ajout d'un placebo a réduit le délai médian avant la normalisation de la numération plaquettaire et a réduit l'incidence d'un paramètre d'évaluation composé du décès lié au PTT, de la récurrence du PTT ou d'un événement thromboembolique majeur. Le caplacizumab ne corrige pas l'étiologie sous-jacente du PTTi et causerait des hémorragies. ■

1. M Scully et coll. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. J Thromb Haemost 2017; 15:312.
2. XL Zheng et coll. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost 2020 July 15 (epub).
3. A Veyradier. Von Willebrand factor – a new target for TTP treatment? N Engl J Med 2016; 374:583.
4. M Scully et coll. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2019; 380:335.
5. Prix selon le Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS : recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS. Accessible à <https://bit.ly/33Lbq2E>. Consulté le 10 octobre 2020.
6. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour 1 flacon; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : Analysource® Monthly. 5 octobre 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. [www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy](http://www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy).

## Apomorphine sublinguale (Kynmobi) dans la maladie de Parkinson

Santé Canada et la FDA ont homologué l'agoniste dopaminergique non dérivé de l'ergot apomorphine (*Kynmobi* – Sunovion) en pellicule sublinguale pour le traitement aigu et intermittent des épisodes d'épuisement de l'effet des médicaments chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (MP). Une présentation sous-cutanée d'apomorphine (*Movapo*; *Apokyn* aux É.-U.) est commercialisée depuis des années pour la même indication chez les patients atteints de MP avancée<sup>1</sup>.

**TRAITEMENT DE L'ÉPUISEMENT DE L'ACTION** – L'association de lévodopa et 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 elle peut 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) et l'ajout d'un agoniste dopaminergique, d'un inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), d'un inhibiteur de la monoamine oxydase de type B (MAO-B) ou de l'antagoniste des récepteurs A<sub>2A</sub> de l'adénosine istradéfylline (*Nourianz*; non homologué au Canada)<sup>2-4</sup>.

L'apomorphine sous-cutanée et une poudre sèche de lévodopa à inhaler (*Inbrija*; non homologuée au Canada)<sup>5</sup> peuvent être utilisées au besoin pour traiter les épisodes d'épuisement de l'action chez les patients qui présentent un ralentissement marqué de la vidange gastrique et pour lesquels un médicament par voie orale est impossible à utiliser. Cependant, la lévodopa en inhalation cause la toux, et l'apomorphine sous-cutanée cause nausées et hypotension orthostatique, et les deux dispositifs sont difficiles à utiliser pour certains patients atteints de MP<sup>6</sup>.

**Tableau 1. Pharmacocinétique de l'apomorphine**

	<i>Kynmobi</i>	<i>Apokyn</i>
Voie d'administration	Sublinguale	Sous-cutanée
T <sub>max</sub>	0,5-1 heure	10-60 minutes
Demi-vie (intervalle)	1,7 heure (0,8-3 heures)	40 minutes (30-60 minutes)

**ÉTUDES CLINIQUES** – Pour homologuer l'apomorphine sublinguale, Santé Canada et la FDA se sont appuyés sur une étude à double insu menée auprès de 109 patients atteints de MP (durée moyenne d'environ 9 ans) qui présentaient un épuisement de l'action du médicament pendant ≥ 2 heures par jour<sup>7</sup>. Les patients ont d'abord reçu des doses croissantes d'apomorphine jusqu'à la posologie efficace (10-35 mg), puis ils ont été répartis aléatoirement au médicament ou au placebo au besoin pendant 12 semaines.

Le paramètre d'évaluation principal était la variation moyenne du score à l'échelle MDS-UPDRS III (*Movement Disorder*

**Tableau 2. Résultats de l'étude à la visite de 12 semaines<sup>1</sup>**

Médicament	Variation du score MDS-UPDRS III <sup>2</sup>	Réponse complète <sup>3</sup>
Apomorphine sublinguale (n = 54)	-11,1*	35 %*
Placebo (n = 55)	-3,5	16 %

\* Différence statistiquement significative c. placebo.

MDS-UPDRS III : échelle *Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, partie 3 (motricité).

1. Les patients arrivaient en période d'épuisement de l'action du médicament (antiparkinsoniens interrompus depuis ~12 heures). CW Olanow et coll. *Lancet Neurol* 2020; 19:135.
2. Variation moyenne du score à l'échelle MDS-UPDRS III entre avant la dose et 30 minutes après la dose (paramètre d'évaluation principal). Les scores d'avant la dose étaient de 37,2 dans le groupe sous apomorphine et de 42,2 dans le groupe sous placebo.
3. Pourcentage de patients ayant évalué leur réponse comme étant complète dans les 30 minutes suivant la dose (paramètre d'évaluation secondaire).

*Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), partie 3 (motricité) entre avant la dose et 30 minutes après la dose à la visite de la semaine 12 (voir le Tableau 2). La réduction des scores à l'échelle MDS-UPDRS III a été significativement plus marquée sous l'apomorphine sublinguale que sous le placebo, et ce, à toutes les mesures prises entre 15 et 90 minutes après la dose.

Les patients se sont également administré le médicament à domicile pendant un maximum de 5 épisodes quotidiens d'épuisement de l'action du médicament. Leurs journaux ont montré que le pourcentage d'épisodes d'épuisement de l'action traités avec succès (réponse complète 30 minutes après la dose) était significativement supérieur sous l'apomorphine sublinguale que sous le placebo (79 c. 31 %).

Une étude transversale qui compare l'apomorphine sublinguale à la présentation sous-cutanée est en cours. On ne dispose d'aucune donnée de comparaison avec la lévodopa par inhalation.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Durant l'étude clinique, les effets indésirables ont motivé l'arrêt du traitement chez 28 % des patients. Des effets indésirables oropharyngés (érythème de la muqueuse buccale, sécheresse buccale, glossodynie, enflure et œdème des lèvres, enflure oropharyngée, irritation de la gorge) sont survenus chez 31 % des patients sous apomorphine sublinguale par rapport à 7 % des patients sous placebo. Certains de ces effets indésirables pourraient avoir été causés par une sensibilité aux sulfites; en effet, la pellicule sublinguale contient du métabisulfite de sodium, qui est associé à des réactions de type allergique, y compris l'anaphylaxie.

L'apomorphine cause des nausées et vomissements. Durant l'étude clinique, un antiémétique a été administré à titre prophylactique; les nausées et vomissements sont survenus chez respectivement 28 et 7 % des patients sous apomorphine par rapport à 4 et 0 % des patients sous le placebo. Les autres effets indésirables signalés à un taux plus élevé que sous le placebo étaient les étourdissements (9 c. 0 %) et la somnolence (13 c. 2 %). Les troubles du contrôle des impulsions, tels que le jeu pathologique et l'hypersexualité, qui sont fréquents à l'emploi des agonistes dopaminergiques, n'ont pas été signalés dans l'étude sur l'apomorphine.

**Tableau 3. Médicaments pour le traitement intermittent des épisodes d'épuisement de l'action des médicaments contre la maladie de Parkinson**

Médicament	Présentations	Posologie habituelle	Coût aux É.-U. <sup>1</sup>	Coût au Canada <sup>9</sup>
<b>Apomorphine</b>				
sous-cutanée – <i>Movapo</i> (Paladin Labs); <i>Apokyn</i> (US Worldmeds) aux É.-U.	cartouches de 30 mg/3 mL <sup>2</sup>	0,2-0,6 mL (2-6 mg) SC 3-5 f.p.j. au besoin <sup>3,4</sup>	1153,90 <sup>5</sup> \$	47,20 <sup>5</sup> \$
sublinguale – <i>Kynmobi</i> (Sunovion)	pellicules de 10, 15, 20, 25, 30 mg	10-30 mg sous la langue 1-5 f.p.j. au besoin <sup>3,6</sup>	131,30 <sup>7</sup>	P.E.C.
<b>Lévodopa</b>				
par inhalation – <i>Inbrija</i> (Acorda)	caps. à 42 mg pour inhalation orale <sup>8</sup>	84 mg par inhalation 1-5 f.p.j. au besoin	158,30	N.H.C.

- P.E.C. : pas encore commercialisé; N.H.C. : non homologué au Canada; f.p.j. : fois par jour
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour le traitement de 5 épisodes à la posologie habituelle la plus forte; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 octobre 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020.
  - Les cartouches sont conditionnées avec un stylo injecteur réutilisable (*Apokyn Pen*); l'emballage contient six aiguilles; au Canada, les stylos à usage unique de 3 mL sont conditionnés en emballages de 5.
  - La première dose doit être administrée durant un épisode d'épuisement de l'effet du médicament et dans un environnement où le professionnel de la santé peut surveiller la tension artérielle et le pouls. Les doses doivent être séparées de  $\geq 2$  heures. Un antiémétique comme le triméthobenzamide (non homologué au Canada; 300 mg 3 fois par jour) doit être instauré 3 jours avant la première dose d'apomorphine, puis ce traitement doit se poursuivre aussi longtemps que nécessaire, généralement jusqu'à 2 mois.
  - La dose test et la posologie initiale recommandée sont de 0,2 mL (2 mg). La dose peut être augmentée par paliers de 0,1 mL (1 mg) tous les quelques jours jusqu'à un maximum de 0,6 mL (6 mg) au besoin. La dose initiale est de 0,1 mL (1 mg) chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée; il n'existe pas de donnée pour les patients atteints d'insuffisance rénale grave.
  - Prix d'une cartouche.
  - La dose initiale recommandée est de 10 mg. Si 10 mg sont efficaces et tolérés, cette posologie sera poursuivie. Si 10 mg sont tolérés, mais ne sont pas efficaces, il faut alors augmenter la dose par paliers de 5 mg jusqu'à un maximum de 30 mg dans un environnement supervisé. Il faut éviter l'emploi chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 30 mL/min).
  - Toutes les concentrations sont vendues au même prix.
  - Présenté en boîtes contenant un inhalateur et 60 ou 92 capsules de 42 mg dans des plaquettes alvéolées. Un nouvel inhalateur doit être utilisé avec chaque nouvelle boîte.
  - Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour le traitement de 5 épisodes à la posologie habituelle la plus forte en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, octobre 2020).

Syncope, présyncope, hypotension ou hypotension orthostatique sont survenues chez 2 % des patients durant l'étude clinique. Un allongement de l'intervalle QT, lequel a été signalé à l'emploi de l'apomorphine sous-cutanée, a été observé chez un patient sous apomorphine sublinguale. Tout comme les autres agonistes dopaminergiques, l'apomorphine cause confusion, hallucinations et psychose.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** – L'utilisation de l'apomorphine sublinguale avec des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> est contre-indiquée, car l'hypotension et des évanouissements ont été signalés à l'emploi concomitant d'apomorphine sous-cutanée et d'ondansétron (*Zofran* et génériques).

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** – Il n'existe pas de données adéquates relatives à l'emploi d'apomorphine sublinguale chez les femmes enceintes. Une incidence accrue de malformations cardiaques et des grands vaisseaux a été observée chez des lapines gravides auxquelles on avait

**Résumé : Apomorphine sublinguale (*Kynmobi*)**

- ▶ Homologuée par Santé Canada et la FDA pour le traitement aigu et intermittent des épisodes d'épuisement de l'action du médicament chez les patients atteints de maladie de Parkinson.
- ▶ Dans une étude clinique, le traitement des épisodes d'épuisement de l'action par apomorphine sublinguale a significativement réduit les symptômes moteurs par rapport au placebo.
- ▶ 28 % des patients inscrits à l'étude clinique ont interrompu le traitement, principalement en raison d'effets indésirables oropharyngés; les nausées, la somnolence et les étourdissements étaient également fréquents.
- ▶ Plus facile à administrer et moins coûteuse que l'apomorphine sous-cutanée (*Apokyn*), mais l'efficacité et l'innocuité des deux présentations n'ont pas été comparées.

injecté de l'apomorphine en sous-cutané à des doses cliniquement pertinentes tout au long de l'organogénèse.

On ne dispose d'aucune donnée relative à la présence d'apomorphine dans le lait maternel ni à ses effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** – *Kynmobi* est présenté en emballages se prêtant à l'augmentation posologique qui contient 2 pellicules sublinguales de chaque concentration, et en boîtes contenant 30 pellicules d'une seule concentration. La pellicule se désintègre environ 3 minutes après avoir été placée sous la langue; elle ne doit pas être coupée, mâchée, ni avalée. La dose initiale est de 10 mg (voir le Tableau 3). La dose initiale et, si nécessaire, les doses suivantes doivent être administrées dans un environnement supervisé.

**CONCLUSION** – Dans le cadre d'une étude clinique, l'apomorphine sublinguale (*Kynmobi*) s'est révélée être plus efficace qu'un placebo pour le traitement intermittent des épisodes d'épuisement de l'effet du médicament chez les patients atteints de maladie de Parkinson, et elle commençait à agir rapidement. Les effets indésirables, en particulier les effets indésirables oropharyngés et les nausées, ont poussé 28 % des patients à mettre fin au traitement. La pellicule sublinguale est plus facile à utiliser que l'apomorphine sous-cutanée (*Movapo*; *Apokyn* aux É.-U.) et est moins coûteuse; reste à comparer l'efficacité et l'innocuité des deux présentations. ■

- Médicaments pour traiter la maladie de Parkinson. Lettre Médicale 2017; 41:139.
- SH Fox et coll. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018; 33:1248.
- MJ Armstrong et MS Okun. Diagnosis and treatment of Parkinson's disease: a review. *JAMA* 2020; 323:548.
- Istradéfilline (Nourianz) contre la maladie de Parkinson. Lettre Médicale 2020; 43:182.
- Lévodopa par inhalation (*Inbrija*) contre la maladie de Parkinson. Lettre Médicale 2019; 43:25.
- RA Hauser et coll. Sublingual apomorphine (APL-130277) for the acute conversion of off to on in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016; 31:1366.
- CW Olanow et coll. Apomorphine sublingual film for off episodes in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Neurol* 2020; 19:135.

## ▶ Viltolarsen (*Vilteps*) contre la dystrophie musculaire de Duchenne

L'oligonucléotide antisens viltolarsen (*Vilteps* – NS Pharma; non homologué au Canada) a reçu l'homologation accélérée de la FDA pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) chez les patients qui présentent des mutations du gène de la dystrophine se prêtant au saut de l'exon 53 (DMD-53). Il est le deuxième médicament à recevoir l'homologation dans cette indication; l'oligonucléotide antisens golodirsén (*Vyondys 53*; non homologué au Canada) a été homologué en 2019<sup>1</sup>.

**LA MALADIE** – La DMD est une maladie neuromusculaire progressive, récessive, liée au chromosome X, caractérisée par une baisse du taux de protéine dystrophine ou son absence totale dans les cellules musculaires. La dystrophine est essentielle au maintien de l'intégrité myocytaire. Les patients atteints de DMD présentent une faiblesse et une détérioration musculaires progressives à compter de 3 à 5 ans et sont généralement non ambulatoires au début de l'adolescence. Le décès causé par l'insuffisance cardiaque ou respiratoire survient souvent au début de la vingtaine et presque toujours avant 40 ans. Jusqu'à 10 % des patients atteints de DMD sont atteints de DMD-53. Ces patients perdent la capacité de se déplacer à un plus jeune âge et leur force de préhension et de pincement est plus faible que celle des patients atteints d'autres types de DMD<sup>2</sup>.

**MODE D'ACTION** – Le viltolarsen est un brin synthétique d'acides nucléiques qui se lie à l'exon 53 de la séquence d'ARN prémessager codant la dystrophine, ce qui entraîne l'exclusion (« saut ») de cet exon pendant la transcription et permet de produire une protéine de dystrophine tronquée.

**ÉTUDES CLINIQUES** – La FDA a homologué le viltolarsen en s'appuyant sur une étude clinique ayant utilisé l'augmentation de la dystrophine dans les cellules musculaires (mesurée par buvardage de western) comme critère de substitution, car elle est censée prédire le bienfait clinique. L'étude comportait deux volets : une étude de 4 semaines à double insu menée auprès de 16 garçons de 4 à 9 ans atteints de DMD-53 qui ont été répartis aléatoirement au viltolarsen à raison de 40 ou 80 mg/kg/semaine ou à un placebo, et une phase de traitement en mode ouvert de 20 semaines par le viltolarsen chez les mêmes patients et aux mêmes doses.

Le taux initial moyen de dystrophine, exprimé en pourcentage du taux chez les sujets sains, était de 0,3 % dans le groupe sous la faible dose et de 0,6 % dans le groupe sous la forte dose. Après 24 semaines, le taux de dystrophine avait atteint 5,7 % sous la faible dose et 5,9 % sous la forte dose; ces deux augmentations étaient statistiquement significatives comparativement au taux initial. Par rapport aux témoins historiques appariés en fonction de l'âge et du traitement, le viltolarsen a significativement amélioré les résultats au test de marche de 6 minutes à 25 semaines (+28,9 mètres contre -65,3 mètres chez les témoins)<sup>3</sup>.

Une phase de prolongation en mode ouvert de 144 semaines est en cours chez les mêmes 16 garçons; elle devrait se terminer cette année. L'étude évalue les effets du viltolarsen sur la force musculaire et l'ambulation. Une autre étude (RACER53) évalue les effets du viltolarsen à raison de 80 mg/kg une fois par semaine pendant 48 semaines sur la force musculaire et l'ambulation de garçons de 4 à 7 ans atteints de DMD-53; elle devrait se terminer en 2024.

Aucune étude n'a directement comparé le viltolarsen au golodirsén. L'étude clinique déterminante portant sur le golodirsén a été menée auprès de garçons de 6 à 13 ans.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Les effets indésirables les plus fréquents liés au viltolarsen dans l'étude clinique étaient infections des voies respiratoires supérieures (63 %), réactions au point d'injection (25 %), toux (19 %) et fièvre (19 %).

**POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT** – *Vilteps* est présenté en flacons à dose unique contenant 250 mg de viltolarsen dans 5 mL. La dose recommandée est de 80 mg/kg en perfusion i.v. de 60 minutes une fois par semaine. Un flacon de 250 mg de *Vilteps* coûte 1410 \$ US; un approvisionnement d'un an chez un enfant de 25 kg coûtera donc environ 587 000 \$ US<sup>4</sup>.

**CONCLUSION** – L'oligonucléotide antisens viltolarsen (*Vilteps*; non homologué au Canada) est le deuxième médicament à recevoir l'homologation pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne chez les patients qui présentent des mutations du gène de la dystrophine se prêtant au saut de l'exon 53 (DMD-53), ce qui est le cas d'environ 10 % des sujets atteints de DMD. Le viltolarsen a augmenté le taux de dystrophine dans les cellules musculaires et a amélioré les résultats aux tests de marche, mais reste à déterminer s'il ralentira la progression de la maladie. Le viltolarsen n'a pas été directement comparé au golodirsén (*Vyondys 53*; non homologué au Canada) dans le cadre d'études cliniques. ■

1. Golodirsén (*Vyondys 53*) contre la dystrophie musculaire de Duchenne. *Lettre Médicale* 2020; 44:71.
2. L Servais et coll. Non-ambulant Duchenne patients theoretically treatable by exon 53 skipping have severe phenotype. *J Neuromuscul Dis* 2015; 2:269.
3. PR Clemens et coll. Safety, tolerability, and efficacy of viltolarsen in boys with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 53 skipping: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2020; 77:982.
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 octobre 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. [www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy](http://www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy).

## ▶ Deux nouvelles doses de dulaglutide (*Trulicity*) pour traiter le diabète

La FDA a homologué deux doses supplémentaires (3 et 4,5 mg; doses non homologuées au Canada) de l'agoniste des récepteurs du peptide-1 apparenté au glucagon (GLP-1) dulaglutide (*Trulicity* – Lilly) pour le traitement du diabète de type 2 chez les adultes. Le dulaglutide est commercialisé aux doses de 0,75 et 1,5 mg depuis plusieurs années<sup>1</sup>.

**ÉTUDES CLINIQUES** – L'homologation des deux nouvelles doses reposait sur une étude à double insu (AWARD-11; résumée sur la notice d'emballage) qui a réparti aléatoirement 1842 patients atteints de diabète de type 2 mal maîtrisé sous la monothérapie par la metformine au dulaglutide s.c. à 1,5, 3 ou 4,5 mg une fois par semaine. Les réductions du taux d'HbA<sub>1c</sub> et du poids à la semaine 36 étaient significativement

plus marquées sur le plan statistique sous la dose de 4,5 mg de dulaglutide (mais pas sous 3 mg) comparativement à la dose de 1,5 mg.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Les effets indésirables les plus fréquents liés au dulaglutide dans l'étude AWARD-11 étaient nausées, diarrhée et vomissements; l'incidence de ces effets indésirables était comparable sous les trois doses.

**POSOLOGIE ET COÛT** – Le dulaglutide est présenté en stylos unidoses de 0,75, 1,5, 3 et 4,5 mg. La dose initiale recommandée au Canada et aux États-Unis est de 0,75 mg s.c. une fois par semaine. La posologie hebdomadaire peut être augmentée de 1,5 mg toutes les 4 semaines jusqu'à un maximum de 4,5 mg, au besoin. Les stylos unidoses de 3 et 4,5 mg se vendent au même prix que ceux de 0,75 et 1,5 mg. Le prix d'un traitement de 4 semaines par le dulaglutide est d'environ 215 \$ CA<sup>2</sup> (800 \$ US)<sup>3</sup>. ■

Tableau 1. Résultats de l'étude AWARD-11<sup>1</sup>

Traitement	Variation de l'HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>2</sup>		Variation pondérale (kg) <sup>2</sup>	
	Sem. 36 <sup>3</sup>	Sem. 52	Sem. 36	Sem. 52
Dulaglutide à 1,5 mg 1 fois par semaine (n = 612)	-1,5	-1,6	-3,0	-3,5
Dulaglutide à 3 mg 1 fois par semaine (n = 616)	-1,6	-1,7	-3,8	-4,3
Dulaglutide à 4,5 mg 1 fois par semaine (n = 614)	-1,8 <sup>4</sup>	-1,8 <sup>4</sup>	-4,6 <sup>4</sup>	-5,0 <sup>4</sup>

1. Selon le fabricant.
2. Variation selon la méthode des moindres carrés par rapport à l'inclusion.
3. Paramètre d'évaluation principal.
4. Différence statistiquement significative c. dulaglutide à 1,5 mg.

1. Médicaments contre le diabète de type 2. Lettre Médicale 2019; 43:121.
2. Prix en dollars canadiens obtenu après d'un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, octobre 2020).
3. 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 octobre 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

### À venir sous peu

- ▶ Antiviraux contre la grippe
- ▶ *Ortikos* – Une autre présentation à libération prolongée de budésonide contre la maladie de Crohn
- ▶ Nouvelles mises en garde contre les benzodiazépines
- ▶ Concentré d'albutérol à grand volume et sans agent de conservation
- ▶ Médicaments contre l'asthme

**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  
Télec.: 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.

Connectez-vous:  

Copyright 2020. ISSN 1532-8120

La Lettre Médicale

# The Medical Letter®

## Continuing Medical Education Program

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

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

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

- **Issue-based CME** – Each activity is based on a single issue of *The Medical Letter*. Read the issue, answer 10 post-activity questions, and submit answers online. Earn 2 credits/activity. Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Nonsubscribers: \$15/2 credits.
- **Comprehensive Activities** – Available online or in print to Medical Letter subscribers. Earn 26 credits upon successful completion of a 130-question post-activity exam. Comprehensive activities are offered every January and July (total 52 credits per year). \$79.50/activity or \$74.50/activity with AutoRenew.

#### ACCREDITATION INFORMATION:

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

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

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

#### DISCLOSURE:

##### Principal Faculty for this Activity:

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

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

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 FOR THIS ACTIVITY:

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

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

1. Discuss the evidence supporting the use of remdesivir in patients with COVID-19.
2. Review the efficacy and safety of the new formulation of insulin lispro (*Lyumjev*) for treatment of diabetes.
3. Review the efficacy and safety of caplacizumab (*Cablivi*) for treatment of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura.
4. Review the efficacy and safety of sublingual apomorphine (*Kynmobi*) for treatment of Parkinson's disease.
5. Review the efficacy and safety of viltolarsen (*Viltepso*) for treatment of Duchenne muscular dystrophy.
6. Discuss the data supporting the approval of the two higher strengths of dulaglutide (*Trulicity*) for treatment of type 2 diabetes.

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

## Questions on next page

# The Medical Letter®

## Online Continuing Medical Education

DO NOT FAX OR MAIL THIS PAGE

To earn credit, go to:

[medicalletter.org/CMEstatus](http://medicalletter.org/CMEstatus)

### Issue 1609 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #71-80 in Comprehensive Activity #83, available January 2021)

#### Timing of Remdesivir for COVID-19

1. In hospitalized patients with COVID-19, IV remdesivir has been shown to shorten illness duration, compared to placebo, by a median of:
  - a. 2 days
  - b. 5 days
  - c. 7 days
  - d. 10 days

#### Lyumjev – A New Insulin Lispro for Diabetes

2. About how much faster is the onset of action of *Lyumjev* compared to other insulin lispro products?
  - a. 5 minutes
  - b. 10 minutes
  - c. 20 minutes
  - d. 30 minutes
3. In clinical trials, compared to conventional insulin lispro (*Humalog*), mealtime *Lyumjev* was:
  - a. noninferior in reducing A1C
  - b. superior in controlling 1- and 2-hour post-prandial glucose excursions
  - c. more likely to cause injection-site reactions
  - d. all of the above

#### Caplacizumab (*Cablivi*) for iTTP

4. In patients with iTTP, caplacizumab:
  - a. suppresses autoantibody production
  - b. replenishes functional ADAMTS13
  - c. prevents platelet adhesion
  - d. all of the above
5. In the HERCULES clinical trial comparing addition of placebo or caplacizumab to standard treatment, patients treated with caplacizumab had:
  - a. a shorter time to normalization of platelet counts
  - b. a lower rate of recurrence during and within 28 days after treatment completion
  - c. a higher rate of serious bleeding
  - d. all of the above

#### Sublingual Apomorphine (*Kynmobi*) for Parkinson's Disease

6. In addition to sublingual administration, apomorphine can also be given by what route for treatment of "off" episodes in patients with Parkinson's disease?
  - a. transdermal
  - b. subcutaneous
  - c. intramuscular
  - d. intravenous
7. The percentage of "off" episodes treated at home with sublingual apomorphine that resulted in a full "on" response at 30 minutes post-dose was about:
  - a. 20%
  - b. 40%
  - c. 60%
  - d. 80%
8. Which of the following should be started 3 days before the first dose of sublingual apomorphine?
  - a. an antibiotic
  - b. an antiplatelet agent
  - c. an antiemetic
  - d. an antihistamine

#### Viltolarsen (*Viltepso*) for Duchenne Muscular Dystrophy

9. In one clinical trial, treatment with viltolarsen:
  - a. increased dystrophin levels
  - b. allowed for a reduction in corticosteroid dosage
  - c. improved grip strength
  - d. all of the above

#### Two New Doses of Dulaglutide (*Trulicity*) for Diabetes

10. In the AWARD-11 trial, reductions in A1C and weight with dulaglutide were:
  - a. statistically significantly greater with both the 3- and 4.5-mg doses versus the 1.5-mg dose
  - b. only statistically significantly greater with the 4.5-mg dose versus the 1.5-mg dose
  - c. only statistically significantly greater with the 3-mg dose versus the 1.5-mg dose
  - d. not significantly greater with either the 3- or 4.5-mg dose versus the 1.5-mg dose

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-20-609-H01-P; Release: October 15, 2020, Expire: October 15, 2021  
Comprehensive Activity 83: 0379-0000-21-083-H01-P; Release: January 2021, Expire: January 2022