

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 44, N° 20

25 janvier 2021

ML
1614

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Autorisation d'urgence pour le casirivimab et l'imdévimab contre la COVID-19	p. 153
Autorisation d'urgence pour le baricitinib (<i>Olumiant</i>) contre la COVID-19.....	p. 154
Ofatumumab (<i>Kesimpta</i>) pour le traitement de la SP	p. 155
Amisulpride i.v. (<i>Barhemsys</i>) pour soulager les nausées et vomissements postopératoires.....	p. 157

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° 20 (ML 1614)

25 janvier 2021

ML
1614

DANS CE NUMÉRO

Autorisation d'urgence pour le casirivimab et l'imdévimab contre la COVID-19	p. 153
Autorisation d'urgence pour le baricitinib (<i>Olumiant</i>) contre la COVID-19	p. 154
Ofatumumab (<i>Kesimpta</i>) pour le traitement de la SP	p. 155
Amisulpride i.v. (<i>Barhemsys</i>) pour soulager les nausées et vomissements postopératoires	p. 157

► Autorisation d'urgence pour le casirivimab et l'imdévimab contre la COVID-19

La FDA a émis une autorisation d'urgence pour les anticorps monoclonaux expérimentaux de Regeneron casirivimab (REGN10933) et imdévimab (REGN10987; non autorisé au Canada) à administrer ensemble en perfusion i.v. pour le traitement de la COVID-19 légère à modérée chez les adultes et les enfants (≥ 12 ans et ≥ 40 kg) qui présentent un risque élevé d'hospitalisation et/ou de progression vers la COVID-19 grave (voir le Tableau 1)¹. Le bamlanivimab (LY-CoV555; Lilly), un autre anticorps monoclonal, a reçu une autorisation d'urgence le 9 novembre 2020 pour la même indication (a reçu une autorisation d'urgence intérimaire le 20 novembre 2020 au Canada)².

Les anticorps monoclonaux seraient associés à des résultats cliniques plus graves lorsqu'ils sont administrés à des patients hospitalisés atteints de COVID-19 qui nécessitent un débit d'oxygène élevé ou qui sont sous respirateur. Le casirivimab et l'imdévimab ne sont pas autorisés chez les patients qui sont hospitalisés ou qui ont besoin d'oxygénothérapie en raison de la COVID-19.

MODE D'ACTION – Le casirivimab et l'imdévimab se fixent à différents sites du domaine de liaison du récepteur de la protéine S du virus SRAS-CoV-2, l'empêchant ainsi de se fixer au récepteur humain de l'ECA2.

ÉTUDE CLINIQUE – L'autorisation d'urgence reposait sur les résultats intérimaires d'une étude à double insu de phase I/II en cours après que 799 patients ambulatoires atteints de la COVID-19 légère à modérée aient terminé au moins 28 jours de l'étude³. Les patients avaient été répartis aléatoirement à une perfusion i.v. unique de 2400 mg de casirivimab et d'imdévimab (1200 mg chacun), de 8000 mg de casirivimab et d'imdévimab (4000 mg chacun) ou d'un placebo au plus tard 3 jours après avoir obtenu un résultat positif au test de dépistage du SRAS-CoV-2. La réduction moyenne pondérée en fonction du temps de la charge virale au jour 7 (paramètre d'évaluation principal) par rapport aux valeurs initiales était significativement plus marquée sous les doses réunies des anticorps que

Patients admissibles jugés être à risque élevé¹

Patients avec ≥ 1 des critères ci-dessous

- ▶ IMC ≥ 35
- ▶ Insuffisance rénale chronique
- ▶ Diabète
- ▶ Maladie immunosuppressive
- ▶ Traitement immunosuppresseur en cours
- ▶ ≥ 65 ans

Patients de ≥ 55 ans présentant ≥ 1 des critères ci-dessous :

- ▶ Maladie cardiovasculaire
- ▶ Hypertension artérielle
- ▶ MPOC ou autre maladie respiratoire chronique

Patients de 12 à 17 ans présentant ≥ 1 des critères ci-dessous

- ▶ IMC $\geq 85^{\text{e}}$ percentile pour l'âge et le sexe²
- ▶ Anémie falciforme
- ▶ Maladie cardiaque congénitale ou acquise
- ▶ Trouble neurodéveloppemental (p. ex. paralysie cérébrale)
- ▶ Dépendance à un dispositif médical (p. ex. trachéotomie, gastrostomie ou ventilation à pression positive [non liée à la COVID-19])
- ▶ Asthme, hyperréactivité bronchique ou autre maladie respiratoire chronique nécessitant un traitement quotidien

MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique; IMC : indice de masse corporelle

1. Les adultes et enfants de ≥ 12 ans, de ≥ 40 kg et qui présentent ≥ 1 des critères ci-dessus sont jugés être à risque élevé d'hospitalisation et/ou de progression vers la COVID-19 grave. (FDA. Fact sheet for health care providers. Emergency use authorization (EUA) of casirivimab and imdevimab. Accessible à : <https://bit.ly/36NmbDm>. Consulté le 10 décembre 2020).
2. Selon les courbes de croissance des CDC (<https://bit.ly/36U0twf>). Consulté le 10 décembre 2020.

sous le placebo. Des visites médicales liées à la COVID-19 (paramètre d'évaluation secondaire, défini comme une hospitalisation, une visite à l'urgence, des soins urgents ou une consultation de télé-médecine ou en personne chez le médecin) dans les 28 jours ont été rapportées par 2,8 % des patients sous le casirivimab et l'imdévimab et 6,5 % des patients sous le placebo, une différence statistiquement significative. Les résultats obtenus avec les deux doses de casirivimab et d'imdévimab étaient comparables, et ce, pour tous les paramètres.

Une analyse *a posteriori* a révélé que 2 % des patients sous le casirivimab et l'imdévimab et 4 % des patients sous le placebo ont été hospitalisés ou ont visité l'urgence en raison de la COVID-19 dans les 28 jours suivant le traitement; parmi les patients à risque élevé de progression de la maladie, les

taux étaient de 3 % sous le casirivimab et l'imdévimab et de 9 % sous le placebo. Le délai médian avant l'atténuation des symptômes était de 5 jours sous le casirivimab et l'imdévimab et de 6 jours sous le placebo.

Aucune étude n'a directement comparé le casirivimab et l'imdévimab au bamlanivimab.

EFFETS INDÉSIRABLES – Des réactions liées à la perfusion et un cas d'anaphylaxie ont été signalés à l'emploi du casirivimab et de l'imdévimab dans le cadre des études cliniques³.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Le casirivimab et l'imdévimab sont conditionnés séparément, mais leur homologation exige qu'ils soient administrés ensemble en perfusion i.v. unique; la posologie homologuée est de 1200 mg de casirivimab et 1200 mg d'imdévimab perfusés pendant au moins 60 minutes. Les anticorps doivent être administrés dès que possible après un résultat positif au test de dépistage du SRAS-CoV-2 et dans les 10 jours suivant l'apparition des symptômes de COVID-19. Les patients doivent être traités dans un établissement doté du personnel et de l'équipement nécessaires pour prendre en charge l'anaphylaxie et ils doivent être surveillés pour détecter toute réaction d'hypersensibilité pendant l'administration du médicament puis au moins une heure après la fin de la perfusion. La solution diluée doit être utilisée immédiatement après sa préparation. Dans l'impossibilité, elle peut être conservée au réfrigérateur pendant jusqu'à 36 heures et à température ambiante pendant jusqu'à 4 heures, durée de la perfusion incluse.

DISPONIBILITÉ – Le *Department of Health and Human Services* (HHS) américain distribuera le casirivimab et l'imdévimab aux départements de santé des États en fonction du nombre de cas et de la gravité des éclosions. Ces départements seront chargés de distribuer les anticorps aux établissements médicaux sur leur territoire.

CONCLUSION – La FDA a émis une autorisation d'urgence aux anticorps monoclonaux casirivimab (REGN10933) et imdévimab (REGN10987; non autorisé au Canada) devant être administrés ensemble en perfusion i.v. pour le traitement de la COVID-19. L'administration de ces anticorps à des patients ambulatoires à risque élevé ayant récemment reçu un diagnostic de COVID-19 légère à modérée a permis de réduire la charge virale et de diminuer le risque d'hospitalisation et de visites à l'urgence. Reste à comparer le casirivimab et l'imdévimab au bamlanivimab, un autre anticorps monoclonal également accessible par le biais d'une autorisation d'urgence de la FDA. ■

► Autorisation d'urgence pour le baricitinib (*Olumiant*) contre la COVID-19

L'inhibiteur oral des janus kinase (JAK) baricitinib (*Olumiant* – Lilly) a reçu une autorisation d'urgence de la FDA pour le traitement de la COVID-19 confirmée ou soupçonnée (non homologué dans cette indication au Canada) chez les patients hospitalisés de ≥ 2 ans qui nécessitent l'oxygénothérapie, la ventilation mécanique ou l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO); l'autorisation d'urgence exige que le baricitinib soit utilisé en association avec l'antiviral i.v. remdésivir (*Veklury*)¹. Le baricitinib est homologué depuis 2018 pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde². Le remdésivir a récemment reçu l'homologation de Santé Canada et de la FDA pour le traitement de la COVID-19 chez les patients hospitalisés de ≥ 12 ans et ≥ 40 kg; il est accessible par l'entremise d'une autorisation d'urgence pour le traitement d'autres patients hospitalisés³. Au Canada, il est homologué avec conditions pour le traitement de la COVID-19 chez les patients hospitalisés de ≥ 12 ans et ≥ 40 kg atteints de pneumonie et sous oxygène.

MODE D'ACTION – Les enzymes JAK interviennent dans la signalisation des cytokines proinflammatoires, dont l'interleukine 6. L'inhibition des JAK par le baricitinib pourrait atténuer la réponse de ces cytokines au SRAS-CoV-2 et limiter les lésions pulmonaires chez les patients atteints de COVID-19 grave. Le baricitinib pourrait également réduire la capacité du virus SRAS-CoV-2 de pénétrer dans les cellules hôtes humaines⁴.

ÉTUDE CLINIQUE – L'autorisation d'urgence reposait principalement sur les résultats d'une étude avec répartition aléatoire et à double insu (ACTT-2; résumée sur la fiche technique de la FDA) menée auprès de 1033 adultes hospitalisés en raison d'une infection à SRAS-CoV-2 confirmée et qui présentaient des infiltrats radiographiques, une $SpO_2 \leq 94$ % à l'air ambiant, ou nécessitaient l'oxygénothérapie ou devaient être placés sous respirateur. En plus du remdésivir i.v. pendant jusqu'à 10 jours, les patients ont reçu 4 mg de baricitinib ou un placebo une fois par jour pendant 14 jours ou jusqu'à leur congé de l'hôpital.

Le délai médian avant le rétablissement dans les 29 jours suivant la répartition aléatoire (paramètre d'évaluation principal) était plus court sous le baricitinib que sous le placebo (7 c. 8 jours; $p = 0,03$). Par rapport aux patients du groupe témoin, les patients sous le baricitinib avaient également plus tendance à présenter une amélioration de l'état clinique au jour 15 (RC : 1,3; IC à 95 % : 1,0-1,6) et avaient moins tendance à atteindre le paramètre d'évaluation composé du décès, de la progression vers la ventilation mécanique non invasive ou invasive ou, parmi ceux qui, au départ, étaient sous oxygène ou ventilation, de la détérioration de l'état clinique (RC : 0,74; IC à 95 % : 0,56-0,99). Au jour 29, 5,1 % des patients sous le baricitinib et 7,8 % des patients sous le placebo étaient décédés; cette différence n'était pas statistiquement significative^{5,6}.

1. FDA News Release. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. November 21, 2020. Accessible à : <https://bit.ly/2lhDxP5>. Consulté le 10 décembre 2020.
2. Autorisation d'urgence du bamlanivimab, un anticorps monoclonal contre la COVID-19. Lettre Médicale 2020; 44:137.
3. FDA. Fact sheet for health care providers. Emergency Use Authorization (EUA) of casirivimab and imdevimab. Accessible à : <https://bit.ly/36NmbDm>. Consulté le 10 décembre 2020.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans l'étude ACTT-2, les effets indésirables d'ensemble et graves ont été rapportés moins fréquemment dans le groupe baricitinib que dans le groupe témoin. L'utilisation du baricitinib dans d'autres indications est associée à des infections graves, à des événements thromboemboliques, à des réactions d'hypersensibilité et à la hausse des enzymes hépatiques. Dans l'étude ACTT-2, on a observé un plus grand nombre de cas de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire sous le baricitinib que sous le placebo (21 c. 16 et 5 c. 2, respectivement); aucune de ces différences n'était statistiquement significative⁵.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Les inhibiteurs puissants de l'OAT3 tels que le probénécide (non commercialisé au Canada) augmentent l'exposition au baricitinib; la dose de baricitinib doit être réduite chez les patients qui reçoivent un inhibiteur puissant de l'OAT3 en concomitance.

POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT – Aux États-Unis, le baricitinib est présenté en comprimés à 1 et 2 mg (seuls les comprimés à 2 mg sont commercialisés au Canada), qui peuvent être avalés ou écrasés puis administrés par sonde nasogastrique ou de gastrostomie. La dose autorisée pour le traitement de la COVID-19 est de 4 mg une fois par jour chez les patients de ≥ 9 ans et de 2 mg une fois par jour chez les enfants de 2 à 8 ans. Les ajustements posologiques et les interruptions du traitement recommandés dans les cas d'insuffisance rénale et d'anomalies de laboratoire sont résumés au Tableau 1. On ignore quelle est la durée optimale du traitement par le baricitinib contre la COVID-19, mais la FDA recommande 14 jours ou jusqu'au congé de l'hôpital, selon la première éventualité⁶. Le prix d'un traitement de 14 jours par le baricitinib à la dose adulte habituelle est de 2114 \$ US⁷.

DISPONIBILITÉ – Une liste des distributeurs autorisés auprès desquels les pharmacies d'hôpital peuvent commander le baricitinib pour l'utiliser dans le cadre de l'autorisation d'urgence est disponible à : www.lillytrade.com.

CONCLUSION – L'inhibiteur oral des janus kinase (JAK) baricitinib (*Olumiant*) utilisé en association avec l'antiviral

i.v. remdésivir (*Veklury*) a raccourci d'un jour le délai médian avant le rétablissement des patients hospitalisés en raison de la COVID-19 (non homologué au Canada dans cette indication) qui présentent des infiltrats radiographiques, une $SpO_2 \leq 94\%$ à l'air ambiant, ou qui nécessitent l'oxygénothérapie ou doivent être placés sous respirateur. Le baricitinib augmente le risque de thrombose veineuse et il est coûteux. ■

1. FDA News Release. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes drug combination for treatment of COVID-19. November 19, 2020. Accessible à : <https://bit.ly/3INvV4I>. Consulté le 10 décembre 2020.
2. Baricitinib (Olumiant) contre la polyarthrite rhumatoïde. Lettre Médicale 2018; 42:72.
3. Remdésivir (Veklury) contre la COVID-19. Lettre Médicale 2020; 45:138.
4. YC Tsai et TF Tsai. Oral disease-modifying antirheumatic drugs and immunosuppressants with antiviral potential, including SARS-CoV-2 infection: a review. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2020; 12:1.
5. AC Kalil et coll. Baricitinib plus remdésivir for hospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med* 2020 December 11 (epub).
6. FDA. Fact sheet for health care providers. Emergency Use Authorization (EUA) of baricitinib. Accessible à : <https://bit.ly/2JXpaA1>. Consulté le 10 décembre 2020.
7. 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 décembre 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

▶ Ofatumumab (*Kesimpta*) pour le traitement de la SP

La FDA a homologué l'anticorps recombinant humain anti-CD20 ofatumumab (*Kesimpta* – Novartis; non homologué au Canada) en préparation sous-cutanée pour le traitement des formes récidivantes de la sclérose en plaques (SP), y compris le syndrome clinique isolé (épisode neurologique initial), l'atteinte cyclique (aussi appelée récurrente-rémittente) et la SP progressive secondaire (SPPS) chez les adultes. *Kesimpta* est le deuxième anticorps anti-CD20 à recevoir l'homologation dans ces indications; l'ocrelizumab i.v. (*Ocrevus*), aussi homologué pour le traitement de la SP progressive primaire, l'a précédé¹. Au Canada, l'ocrelizumab est homologué pour le traitement de la SP cyclique et homologué avec conditions pour le traitement de la SP progressive primaire. Une préparation i.v. d'ofatumumab (*Arzerra*; non commercialisé au Canada) est commercialisée depuis 2010 pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC)².

SP CYCLIQUE – Quelque 85 % des patients atteints de SP reçoivent initialement un diagnostic d'atteinte cyclique, ou récurrente-rémittente. Beaucoup d'entre eux développent éventuellement une SPPS.

Médicaments parentéraux – L'interféron bêta et l'acétate de glatiramère sont utilisés depuis de nombreuses années en première intention pour le traitement de la SP cyclique. Ils sont moins efficaces que les anticorps monoclonaux natalizumab, ocrelizumab et alemtuzumab pour réduire les rechutes, mais les anticorps monoclonaux sont associés à des cancers et à un taux accru d'infections. La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP),

Tableau 1. Ajustements posologiques du baricitinib dans les cas de COVID-19

	Patients ≥ 9 ans	Patients de 2-8 ans
Posologie habituelle		
	4 mg 1 f.p.j.	2 mg 1 f.p.j.
DFGe 30-$<$ 60 mL/min/1,73 m²		
	2 mg 1 f.p.j.	1 mg 1 f.p.j.
DFGe 15-$<$ 30 mL/min/1,73 m²		
	1 mg 1 f.p.j.	Non recommandé
DFGe $<$ 15 mL/min/1,73 m²		
	Non recommandé	Non recommandé
NAL $<$ 200 cellules/μL ou NAN $<$ 500 cellules/μL		
	Envisager l'interruption	Envisager l'interruption
Hausse de l'ASAT ou de l'ALAT et insuffisance hépatique aiguë soupçonnée		
	Interrompre le traitement	Interrompre le traitement

DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; NAL : nombre absolu de lymphocytes; NAN : nombre absolu de neutrophile

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Anticorps monoclonal dirigé contre les CD20
Présentation	Seringues et stylos à dose unique de 20 mg/0,4 mL
Voie d'administration	Sous-cutanée
Métabolisme	Protéolyse
Demi-vie	16 jours

une infection potentiellement mortelle causée par le virus JC, a été signalée sous le natalizumab et l'alemtuzumab et elle demeure préoccupante avec les autres anticorps monoclonaux³.

Médicaments oraux – Les modulateurs des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate (p. ex. fingolimod), le tériflunomide, le fumarate de diméthyle et le fumarate de diroximel (non homologué au Canada) sont des solutions de rechange pratiques aux médicaments parentéraux, mais ils sont moins efficaces que les anticorps monoclonaux pour réduire le taux de rechute³. La LEMP a également été observée sous certains médicaments non biologiques contre la SP, tels que le fingolimod et le fumarate de diméthyle.

MODE D'ACTION – L'ofatumumab se lie aux antigènes de surface CD20 sur les lymphocytes pré-B et les lymphocytes B matures, ce qui induit la lyse cellulaire. L'inflammation médiée par les lymphocytes B est associée à la neurodégénérescence et à la progression du handicap chez les patients atteints de SP^{4,5}.

ÉTUDES CLINIQUES – Pour homologuer l'ofatumumab pour le traitement de la SP, la FDA s'est appuyée sur 2 études à double insu (ASCLEPIOS I et II) totalisant 1882 adultes atteints de SP récidivante. Les patients ont été répartis aléatoirement à 20 mg d'ofatumumab sous-cutané toutes les 4 semaines (après des doses de charge de 20 mg aux jours 1, 7 et 14) ou à 14 mg de tériflunomide une fois par jour par voie orale pendant jusqu'à 30 mois. (Dans les études cliniques, l'efficacité du tériflunomide était comparable à celle des interférons et de l'acétate de glatiramère pour le traitement de la SP, mais elle semble être inférieure à celle des autres médicaments par voie orale et des anticorps monoclonaux.) Le taux annualisé de rechute (paramètre d'évaluation principal) était significativement inférieur sous l'ofatumumab que sous le tériflunomide. La progression du

Résumé : Ofatumumab (*Kesimpta*)

- ▶ Anticorps anti-CD20 administré par voie sous-cutanée, homologué par la FDA pour le traitement des formes récidivantes de la SP, y compris le syndrome clinique isolé, la SP cyclique et la SP progressive secondaire chez les adultes.
- ▶ Non homologué au Canada.
- ▶ Deuxième anticorps anti-CD20 à recevoir l'homologation pour le traitement de la SP récidivante après l'ocrelizumab (*Ocrevus*).
- ▶ A réduit le taux de rechute ainsi que l'accumulation des lésions et a retardé l'aggravation du handicap par rapport au tériflunomide oral dans deux études à double insu.
- ▶ Cause des réactions générales liées à l'injection (surtout après la première dose), réduit le taux sanguin d'immunoglobulines M et augmente le risque d'infection.
- ▶ L'efficacité et l'innocuité de l'ofatumumab et de l'ocrelizumab n'ont pas été comparées.
- ▶ Le coût approximatif d'un traitement d'entretien d'un an s'élève à 83 000 \$ US.

handicap et l'accumulation de lésions étaient également moins probables chez les patients du groupe ofatumumab que chez les patients du groupe tériflunomide (voir le Tableau 2). Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes pour ce qui est du pourcentage de réduction du handicap à 6 mois ou de la variation du volume cérébral⁶.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans les études ASCLEPIOS, infection des voies respiratoires supérieures, réactions générales et localisées liées à l'injection, céphalées, infection urinaire, dorsalgie et une baisse du taux sanguin d'immunoglobuline M sont survenues plus fréquemment sous l'ofatumumab que sous le tériflunomide. Les réactions générales liées à l'injection étaient plus fréquentes dans les 24 heures suivant la première injection.

La LEMP mortelle est survenue sous l'ofatumumab i.v. administré pour le traitement de la LLC; les doses utilisées contre la LLC sont plus fortes que celles utilisées pour traiter la SP. L'administration d'autres anticorps anti-CD20 chez des patients infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) a réactivé le virus et a causé l'insuffisance hépatique et le décès; l'ofatumumab est contre-indiqué chez les patients atteints d'hépatite B évolutive.

COVID-19 – Un traitement immunosuppresseur pourrait augmenter le risque de morbidité et de mortalité après une infection par le SRAS-CoV-2. Un article de synthèse a identifié 435 patients infectés par le SRAS-CoV-2 qui recevaient des

Tableau 2. Résultats des études ASCLEPIOS I et II¹

	ASCLEPIOS I		ASCLEPIOS II	
	Ofatumumab (n = 465)	Tériflunomide (n = 462)	Ofatumumab (n = 481)	Tériflunomide (n = 474)
Taux annualisé de rechute ²	0,11	0,22	0,10	0,25
Progression confirmée du handicap ³				
Sur 3 mois	11,3 %	15,4 %	10,5 %	14,6 %
Sur 6 mois	8,2 %	13,0 %	8,0 %	10,9 %
Nouvelles lésions/lésions élargies à l'IRM en T2 ⁴	0,72	4,00	0,64	4,15
Lésions augmentées au gadolinium à l'IRM en T1 ⁴	0,01	0,45	0,03	0,51

1. SL Hauser et coll. N Engl J Med 2020; 6:546. Les différences entre l'ofatumumab et le tériflunomide sont statistiquement significatives à toutes les évaluations.
2. Paramètre d'évaluation principal.
3. Définie comme une augmentation du score à l'échelle *Expanded Disability Status* (de 0 à 10, les valeurs plus élevées indiquent un handicap plus sévère) de $\geq 1,5$ point c. un score initial de 0, de ≥ 1 point c. un score initial de 1,0 à 5,0 ou de $\geq 0,5$ point c. un score initial de 5,5, qui s'est maintenue pendant au moins 3 ou 6 mois.
4. Nombre moyen de lésions par examen.

anticorps anti-CD20; 81 hospitalisations et 7 décès ont été signalés. Les auteurs ont conclu que la déplétion des lymphocytes B causée par les anticorps anti-CD20 n'affecte pas l'élimination du virus⁷.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – On ne dispose pas de données adéquates relatives à l'utilisation de l'ofatumumab chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Une déplétion transitoire en lymphocytes B périphériques et une lymphocytopénie ont été signalées chez des nourrissons dont la mère avait reçu des anticorps anti-CD20 pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant qu'elles reçoivent l'ofatumumab et pendant 6 mois après la fin du traitement. Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés aux nouveau-nés ni aux nourrissons ayant été exposés à l'ofatumumab *in utero* jusqu'à ce que le taux de lymphocytes B se soit normalisé.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – L'ofatumumab pourrait réduire l'efficacité des vaccins. Les vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés moins de 4 semaines avant le début du traitement par l'ofatumumab ou avant que le taux de lymphocytes B soit revenu à la normale après l'arrêt du traitement. Si possible, les vaccins inactivés doivent être administrés au moins 2 semaines avant le début du traitement par l'ofatumumab.

L'ofatumumab administré avec d'autres immunosuppresseurs, dont les corticostéroïdes à action générale, pourrait augmenter le risque d'infection.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – La posologie recommandée d'ofatumumab pour le traitement de la SP est de 20 mg injectés sous la peau de l'abdomen, de la cuisse ou du bras aux semaines 0, 1, 2 et 4, puis une fois par mois. Le médicament peut être administré à domicile par le patient ou un soignant.

Il faut effectuer le dépistage du VHB et un dosage quantitatif des immunoglobulines sériques avant d'entreprendre le traitement par l'ofatumumab; il faut consulter un expert avant d'instaurer le traitement si un patient exempt d'une atteinte

évolutive est séropositif pour un antigène ou un anticorps du VHB ou si le taux sérique d'immunoglobulines est faible. La surveillance du taux sérique d'immunoglobulines doit se poursuivre pendant et après le traitement, jusqu'à la normalisation du taux de lymphocytes B.

CONCLUSION – La présentation sous-cutanée de l'anticorps monoclonal anti-CD20 ofatumumab (*Kesimpta*; non homologué au Canada) réduit le taux de rechute et d'accumulation des lésions et retarde la progression du handicap chez les patients atteints de sclérose en plaques (SP). Les infections et les réactions liées aux injections sont courantes. Reste à comparer l'ofatumumab, qui peut s'administrer à domicile, à l'ocrelizumab i.v. (*Ocrevus*), l'autre anticorps monoclonal anti-CD20 approuvé pour le traitement de la SP. ■

1. Ocrelizumab (Ocrevus) dans le traitement de la sclérose en plaques. Lettre Médicale 2017; 41:50.
2. Ofatumumab (Arzerra) contre la LLC. Lettre Médicale 2010; 34:27.
3. Médicaments pour traiter la sclérose en plaques. Lettre Médicale 2016; 40:33.
4. S Faissner et R Gold. Progressive multiple sclerosis: latest therapeutic developments and future directions. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12:1.
5. F Sellebjerg et coll. Anti-CD20 monoclonal antibodies for relapsing and progressive multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2020; 34:269.
6. SL Hauser et coll. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2020; 383:546.
7. D Baker et coll. COVID-19 vaccine-readiness for anti-CD20-depleting therapy in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol* 2020; 202:149.

► Amisulpride i.v. (*Barhemsys*) pour soulager les nausées et vomissements postopératoires

La FDA a homologué l'antagoniste sélectif des récepteurs dopaminergiques 2 et 3 (D₂/D₃) amisulpride i.v. (*Barhemsys* – Acacia; non homologué au Canada) pour prévenir et traiter les nausées et vomissements postopératoires (NVPO) chez les adultes. Il s'agit du premier antiémétique à recevoir l'homologation en traitement de secours des NVPO chez les patients qui présentent des symptômes malgré une prophylaxie antiémétique. Des préparations orales d'amisulpride sont commercialisées en Europe pour le traitement de la schizophrénie et des épisodes psychotiques aigus.

NVPO – Les facteurs de risque de NVPO sont les nausées et vomissements préopératoires, des antécédents de NVPO ou de mal des transports, le sexe féminin, l'absence de tabagisme, l'âge < 50 ans et l'emploi postopératoire d'opioïdes^{1,2}.

Les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ tels que l'ondansétron (*Zofran* et génériques) sont les médicaments les plus efficaces pour prévenir et traiter les NVPO, mais ils allongent l'intervalle QT, et causent la sédation et des symptômes extrapyramidaux. Les autres médicaments utilisés pour la prévention et le traitement des NVPO apparaissent au

Tableau 3. Anticorps monoclonaux anti-CD20 contre la SP

Médicament	Présentations	Posologie	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ³
Ocrelizumab – <i>Ocrevus</i> (Hoffmann-La Roche; Genentech aux É.-U.)	flacons à dose unique de 300 mg/10 mL	600 mg i.v. q6 mois	65 000,00 \$	34 393,00 \$
Ofatumumab – <i>Kesimpta</i> (Novartis)	seringues, stylos à dose unique de 20 mg/0,4 mL	20 mg SC aux semaines 0, 1, 2 et 4, puis 1 f.p.m.	83 000,00 ²	N.H.C.

N.H.C. : non homologué au Canada; f.p.m. : fois par mois

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

2. Environ 103 750 \$US la première année.

3. Prix d'achat en gros ou prix approximatif publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement d'un an à la posologie d'entretien habituelle chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, décembre 2020).

Tableau 3. Chez les patients à risque élevé de NVPO, la prophylaxie par ≥ 2 antiémétiques dotés de modes d'action différents est préférable à la monothérapie¹.

Les patients qui présentent des NVPO doivent recevoir un traitement antiémétique, qu'ils aient ou non reçu la prophylaxie antiémétique. Chez les patients qui n'ont pas reçu la prophylaxie antiémétique, on commence habituellement avec un antagoniste des récepteurs 5-HT₃. Chez les patients qui vomissent malgré la prophylaxie, il faut utiliser un antiémétique d'une autre classe.

MODE D'ACTION – L'activation des récepteurs D₂ et D₃ dans la zone de déclenchement des chimiorécepteurs de l'area postrema stimule le centre du vomissement et induit les vomissements. L'amisulpride inhibe sélectivement les récepteurs D₂ et D₃.

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Antagoniste des récepteurs dopaminergiques D ₂ /D ₃
Présentation	Flacons à dose unique à 5 mg/2 mL
Voie d'administration	Intraveineuse
T _{max}	1-2 minutes
Métabolisme	Inconnu
Demi-vie	4-5 heures

ÉTUDES CLINIQUES – Pour homologuer l'amisulpride i.v., la FDA s'est basée sur 4 études cliniques, dont 2 avaient évalué son efficacité pour prévenir les NVPO chez les patients subissant une anesthésie générale et une chirurgie non urgente, et 2 avaient évalué son efficacité pour traiter les NVPO après une anesthésie générale et une chirurgie non urgente. Les résultats de ces études sont résumés au Tableau 2.

Prévention – Dans une étude avec répartition aléatoire et à double insu réalisée aux États-Unis auprès de 342 patients qui présentaient ≥ 2 facteurs de risque de NVPO et qui devaient subir une intervention chirurgicale, significativement plus de patients ayant reçu la dose unique de 5 mg d'amisulpride à l'induction de l'anesthésie ont obtenu une réponse complète (pas de vomissement/de haut-le-cœur ni d'antiémétiques de secours dans les 24 heures suivant l'intervention) par rapport aux patients sous placebo. Dans une étude semblable réalisée auprès de 347 patients européens, la différence du taux de réponse complète entre l'amisulpride et le placebo n'était pas statistiquement significative³.

Dans une autre étude à double insu, 1147 patients présentant 3 ou 4 facteurs de risque de NVPO ont été répartis aléatoirement à une dose unique de 5 mg d'amisulpride ou à un placebo administrés à l'induction de l'anesthésie, en plus d'un antiémétique standard non dopaminergique (principalement l'ondansétron ou la dexaméthasone). Significativement plus de patients sous l'amisulpride ont obtenu une réponse complète par rapport aux patients sous le placebo⁴.

Traitement – Dans une étude à double insu, 560 patients n'ayant pas reçu la prophylaxie antiémétique avant l'intervention et ayant présenté des NVPO dans les 24 heures après l'intervention ont été répartis aléatoirement

à une dose unique de 5 ou 10 mg d'amisulpride ou à un placebo⁵. Dans une autre étude à double insu, 702 patients ayant reçu la prophylaxie antiémétique standard (au moins un antiémétique non dopaminergique, principalement un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ ou la dexaméthasone) avant l'intervention et ayant présenté des NVPO dans les 24 heures suivantes ont été répartis aléatoirement à une dose unique de 5 ou 10 mg d'amisulpride ou à un placebo⁶. Dans les deux études, le paramètre d'évaluation principal était la réponse complète, définie comme l'absence de vomissements (à l'exception des vomissements survenus dans les 30 premières minutes) ou d'utilisation d'un antiémétique de secours dans les 24 heures après le début du traitement; significativement plus de patients sous 10 mg d'amisulpride ont obtenu une réponse complète par rapport aux patients sous le placebo.

EFFETS INDÉSIRABLES – L'amisulpride élève la prolactinémie, et cause frissons, hypokaliémie, hypotension procédurale, distension abdominale et douleur au point d'injection. L'allongement de l'intervalle QT est proportionnel à la dose. Dans une étude transversale avec répartition aléatoire et à double insu, menée auprès de volontaires en bonne santé, 10 mg i.v. d'amisulpride, administrés seuls ou en association avec l'ondansétron, n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'intervalle QT⁷. L'amisulpride doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints

Tableau 2. Résultats des études déterminantes sur l'amisulpride i.v.

Étude	Schéma thérapeutique	Réponse complète ¹
Prévention		
TJ Gan et coll. ² N = 342 (É.-U.)	Amisulpride à 5 mg	46,9 %*
	Placebo	33,8 %
TJ Gan et coll. ² N = 347 (Europe)	Amisulpride à 5 mg	57,4 %
	Placebo	46,6 %
P Kranke et coll. ³ N = 1147	Amisulpride à 5 mg ⁴	57,7 %*
	Placebo ⁴	46,6 %
Traitement		
KA Candiotti et coll. ⁵ N = 560	Amisulpride à 5 mg	31,4 %*
	Amisulpride à 10 mg	31,4 %*
	Placebo	21,5 %
AS Habib et coll. ⁶ N = 702	Amisulpride à 5 mg	33,8 %
	Amisulpride à 10 mg	41,7 %*
	Placebo	28,5 %

* Différence statistiquement significative c. placebo

1. Paramètre d'évaluation principal. Dans les études de prévention, la réponse complète était définie comme l'absence de vomissements ou de haut-le-cœur et d'antiémétiques de secours dans les 24 heures suivant l'intervention. Dans les études sur le traitement, la réponse complète était définie comme l'absence de vomissements (à l'exception des vomissements survenus dans les 30 premières minutes) et d'antiémétiques de secours dans les 24 heures suivant le début du traitement.
2. TJ Gan et coll. *Anesthesiology* 2017; 126:268.
3. P Kranke et coll. *Anesthesiology* 2018; 128:1099.
4. En plus d'un antiémétique standard non dopaminergique (principalement l'ondansétron ou la dexaméthasone).
5. Les patients n'ont pas reçu la prophylaxie antiémétique avant l'intervention. Seuls 560 des 1988 patients ont présenté des NVPO dans les 24 heures après l'intervention. KA Candiotti et coll. *Anesth Analg* 2019; 128:1098.
6. Les patients ont reçu une prophylaxie constituée d'au moins un antiémétique non dopaminergique (principalement un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ ou la dexaméthasone) avant l'intervention. Seuls 702 des 2285 patients ont présenté des NVPO dans les 24 heures après l'intervention. AS Habib et coll. *Anesthesiology* 2019; 130:203.

Tableau 3. Quelques médicaments pour prévenir et traiter les NVPO¹

Médicament	Quelques présentations commercialisées	Posologie habituelle pour la prévention (adultes) ²	Posologie habituelle pour le traitement (adultes) ²	Coût aux É.-U. ³	Coût au Canada ⁸
Anticholinergique					
Scopolamine – générique <i>Transderm Scop</i> (GSK)	timbres de 1 mg	1 timbre la veille de l'intervention ou 2 h avant l'induction; l'enlever 24 h après l'intervention	Garder le timbre en place pendant 2 jours après l'intervention	17,60 \$ 18,70	N.H.C. N.H.C.
<i>Transderm V</i> (Sandoz)	timbres de 1,5 mg	1 timbre la veille de l'intervention; l'enlever 24 h après l'intervention		N.D.	10,50 \$
Antihistaminique					
Dimenhhydrinate – générique	foies de 50 mg/mL ⁹	1 mg/kg IV ou 50 mg IM ou IV avant l'intervention	1 mg/kg IV	10,00	1,30
Corticostéroïde					
Dexaméthasone – générique	foies, seringues de 4, 10 mg/mL ¹⁰	4-5 mg IV à l'induction	Sans objet	1,30	1,70
Antagonistes des récepteurs 5-HT₃					
Granisétron – générique	foies de 1 mg/mL	0,35-3 mg IV à la fin de l'intervention	Sans objet	9,00 ⁴	36,90 ⁴
Ondansétron – générique	co. et co. à diss. orale à 4, 8 mg; sol. orale de 4 mg/5 mL; foies de 2 mg/mL	4 mg IV à la fin de l'intervention ⁵ ou 8-16 mg PO 30 min-1 h avant l'induction	4 mg IV	0,60	13,20
<i>Zofran</i> (Novartis)	co. à 4 mg ¹¹			46,50	23,00 ¹⁶
Palonosétron – générique <i>Aloxi</i> (Eli Lilly Life Sciences; Eisai aux É.-U.)	flacons, seringues de 0,25 mg/5 mL; flacons de 0,25 mg/5 mL ¹²	0,075 mg IV à l'induction	0,075 mg IV	10,00 ⁴ 40,00 ⁴	N.H.C. 100,00 ⁴
Antagoniste des récepteurs D₂					
Dropéridol ⁶ – générique	foies de 5 mg/2 mL	0,625-1,25 mg IV à la fin de l'intervention	0,625 mg IV	3,70 ⁴	N.H.C.
Antagoniste des récepteurs D₂/D₃					
Amisulpride – <i>Barhemsys</i> (Acacia)	foies à dose unique de 5 mg/2 mL	5 mg IV pendant 1-2 min à l'induction	10 mg IV pendant 1-2 min	42,50	N.H.C.
Antagoniste des récepteurs NK-1					
Aprépitant – générique	caps. à 40, 80, 125 mg	40 mg PO dans les 3 h après l'induction	Sans objet	88,00	N.H.C.
Phénothiazines					
Prométhazine ⁷ – générique <i>Phenergan</i> (Westward) <i>Histanil</i> (Pharmascience)	foies, ampoules de 25, 50 mg/mL; foies de 50 mg/mL; co. à 50 mg	6,25-12,5 mg IV à l'induction 50 mg PO dans les 2-3 h après l'induction	Sans objet Sans objet	2,20 ⁴ 4,70 ⁴ N.D.	N.H.C. N.H.C. 2,00
Prochlorpérazine – générique	foies de 5 mg/mL ¹³	5-10 mg IM 1-2 h avant l'induction ou IV 15-30 min avant l'induction ¹⁴	5-10 mg IV ¹⁵	9,00	1,80

NVPO : nausées et vomissements post-opératoires; N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non commercialisé aux É.-U.

1. Certains des médicaments et certaines des posologies indiqués ici ne sont pas homologués par Santé Canada ou la FDA pour un tel usage.

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

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

4. Prix d'une fiole.

5. Il est possible d'administrer une injection i.m. de 4 mg chez les patients de ≥ 12 ans (non homologué au Canada).

6. Rarement utilisé aux États-Unis en raison d'inquiétudes relatives à l'allongement de l'intervalle QT et au risque de mort subite d'origine cardiaque, bien que le risque d'événements indésirables cardiaques soit faible avec les doses utilisées en prévention.

7. L'*Institute for Safe Medication Practices* ne recommande pas la prométhazine par injection en raison du risque de lésions tissulaires graves.

8. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour une dose à la posologie la plus faible recommandée chez les adultes en prévention des NVPO en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, décembre 2020).

9. Commercialisé au Canada en comprimés à croquer à 15, 50 mg et comprimés et capsules à 50 mg; en solution orale de 15 mg/5 mL; en suppositoires de 50 et 100 mg et en foies de 50 mg/mL.

10. Commercialisé au Canada en comprimés à 0,5, 0,75, 2 et 4 mg, en solution orale de 0,5 mg/mL et en foies de 4 et 10 mg/mL.

11. Commercialisé au Canada en comprimés et comprimés à dissolution orale à 4, 8 mg, en solution orale de 4 mg/5 mL et en ampoules de 2 mg/mL.

12. Commercialisé au Canada en capsules à 0,5 mg et en flacons de 0,25/5 mL.

13. Commercialisé au Canada en comprimés à 5, 10 mg et en suppositoires à 10 mg.

14. Au Canada, la posologie habituelle chez les adultes en prévention est de 5-10 mg PO dans les 2 ou 3 heures après l'induction.

15. Au Canada, la posologie habituelle chez les adultes pour le traitement est de 5-10 mg PO.

16. Prix de la préparation intraveineuse; le prix de la préparation orale est de 15,70 \$.

d'affections prolongeant l'intervalle QT, qui prennent d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT ou qui présentent des anomalies électrolytiques, des troubles de la conduction cardiaque ou l'insuffisance cardiaque. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients atteints du syndrome congénital du QT long.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – L'emploi d'amisulpride avec des agonistes dopaminergiques tels que la lévodopa diminue l'efficacité des deux médicaments et doit être évité. L'emploi concomitant d'amisulpride et de dropéridol (non commercialisé au Canada) entraîne l'allongement additif de l'intervalle QT et doit également être

Résumé : Amisulpride (Barhemsys)

- ▶ Antagoniste des récepteurs dopaminergiques D₂/D₃ par voie i.v. homologué par la FDA pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) chez les adultes.
- ▶ Non homologué au Canada.
- ▶ Réduit l'incidence des vomissements lorsqu'il est administré seul ou en association avec un antiémétique d'une classe différente pour prévenir les NVPO.
- ▶ Réduit l'incidence des vomissements lorsqu'il est administré pour le traitement des NVPO chez les patients n'ayant pas reçu une prophylaxie préopératoire ou qui présentent des nausées/vomissements malgré la prophylaxie.
- ▶ L'allongement de l'intervalle QT est proportionnel à la dose.

évit. La surveillance par ECG est recommandée lorsque l'amisulpride est utilisé avec d'autres médicaments qui prolongent aussi l'intervalle QT⁹.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – On ne dispose d'aucune donnée relative à l'utilisation de l'amisulpride chez les femmes enceintes. Aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé chez les petits d'animaux ayant reçu l'amisulpride pendant la gestation.

L'amisulpride a été détecté dans le lait maternel à des concentrations 11 à 20 fois supérieures à celles mesurées dans le plasma humain après l'administration de plusieurs doses orales (200-400 mg/jour) du médicament. Les antagonistes des récepteurs D₂ augmentent la prolactinémie, ce qui pourrait donner lieu à une augmentation réversible de la production de lait. Aucun effet indésirable n'a été signalé chez des nourrissons allaités par des mères ayant reçu de l'amisulpride. Pour minimiser l'exposition au médicament, les femmes doivent tirer leur lait et le jeter durant les 48 heures suivant la prise du médicament.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – La posologie recommandée de l'amisulpride pour la **prévention** des NVPO est de 5 mg i.v. administrés à l'induction de l'anesthésie. Pour le **traitement** des NVPO, une dose unique de 10 mg i.v. est

recommandée. L'amisulpride est injecté sur 1 à 2 minutes. Le médicament est photodégradable; il doit être utilisé dans les 12 heures après que le flacon soit sorti de son emballage protecteur.

CONCLUSION – L'antagoniste des récepteurs D₂/D₃ amisulpride par voie i.v. (*Barhemsys*; non homologué au Canada) réduit l'incidence des nausées et vomissements postopératoires lorsqu'il est utilisé en prophylaxie ou en traitement de secours. Il n'a pas été comparé aux antiémétiques classiques tels que l'ondansétron et la dexaméthasone, qui sont commercialisés sous forme générique et sont beaucoup moins coûteux. L'amisulpride allonge l'intervalle QT. ■

1. TJ Gan et coll. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2014; 118:85.
2. E Obrink et coll. Post-operative nausea and vomiting: update on predicting the probability and ways to minimize its occurrence, with focus on ambulatory surgery. *Int J Surg*. 2015; 15:100.
3. TJ Gan et coll. Intravenous amisulpride for the prevention of postoperative nausea and vomiting: two concurrent, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Anesthesiology* 2017; 126:268.
4. P Kranke et coll. Amisulpride prevents postoperative nausea and vomiting in patients at high risk: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2018; 128:1099.
5. KA Candiotti et coll. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of intravenous amisulpride as treatment of established postoperative nausea and vomiting in patients who have had no prior prophylaxis. *Anesth Analg* 2019; 128:1098.
6. AS Habib et coll. Amisulpride for the rescue treatment of postoperative nausea or vomiting in patients failing prophylaxis: a randomized, placebo-controlled phase III trial. *Anesthesiology* 2019; 130:203.
7. GM Fox et coll. Intravenous amisulpride does not meaningfully prolong the QTc interval at doses effective for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2019 Dec 9 (epub).
8. RL Woosley et coll. QT drugs list. Accessible à : www.crediblemeds.org. Consulté le 10 décembre 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; 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
www.medicalletter.org

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

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

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

Connectez-vous:  

Copyright 2021. ISSN 1532-8120

La
Lettre
Médicale

The Medical Letter®

Continuing Medical Education Program

medicalletter.org/cme-program

Earn up to 52 Credits per Year for Free

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

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

ACCREDITATION INFORMATION:

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

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

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



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



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



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

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

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

MISSION:

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

The expected outcome of the CME program is to increase the participant's ability to know, or apply knowledge into practice after assimilating, information presented in materials contained in *The Medical Letter*. The Medical Letter will strive to continually improve the CME program through periodic assessment of the program and activities. The Medical Letter aims to be a leader in supporting the professional development of healthcare providers through Core Competencies by providing continuing medical education that is unbiased and free of industry influence. The Medical Letter does not sell advertising or receive any commercial support.

GOAL:

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

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:

Susan Daron, Pharm.D., Associate Editor: no disclosure or potential conflict of interest to report.
Michael Viscusi, Pharm.D., Associate Editor: no disclosure or potential conflict of interest to report.
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 efficacy and safety of casirivimab and imdevimab for treatment of COVID-19.
2. Discuss the efficacy and safety of baricitinib for treatment of COVID-19.
3. Review the efficacy and safety of ofatumumab (*Kesimpta*) for treatment of multiple sclerosis.
4. Review the efficacy and safety of amisulpride (*Barhemsys*) for prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting.

CREDIT:

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

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

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

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

Questions on next page

The Medical Letter®

Online Continuing Medical Education

DO NOT FAX OR MAIL THIS PAGE

To earn credit, go to:

medicalletter.org/CMEstatus

Issue 1614 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #121-130 in Comprehensive Activity #83, available January 2021)

An EUA for Casirivimab and Imdevimab for COVID-19

- The FDA has authorized emergency use of casirivimab and imdevimab in patients:
 - hospitalized with severe COVID-19 who are also receiving remdesivir
 - with mild to moderate COVID-19 who are at risk of progressing to severe disease and/or hospitalization
 - hospitalized with severe COVID-19 who require mechanical ventilation
 - at high risk of severe COVID-19 who were in close contact with a person with COVID-19
- In the clinical trial supporting the FDA Emergency Use Authorization of casirivimab and imdevimab for COVID-19, compared to placebo, use of the antibodies reduced:
 - viral load
 - hospitalizations
 - emergency department visits
 - all of the above
- Compared to placebo, use of casirivimab and imdevimab reduced the median time to symptom improvement by:
 - 1 day
 - 3 days
 - 5 days
 - 7 days

An EUA for Baricitinib (*Olumiant*) for COVID-19

- For treatment of COVID-19, the FDA has authorized emergency use of baricitinib in combination with:
 - bamlanivimab
 - remdesivir
 - dexamethasone
 - hydroxychloroquine
- In the ACTT-2 trial, treatment with baricitinib, compared to placebo, reduced the median time to recovery by:
 - 1 day
 - 3 days
 - 5 days
 - 7 days

- Use of baricitinib has been associated with:
 - thromboembolic events
 - hepatic enzyme elevations
 - serious infections
 - all of the above

Ofatumumab (*Kesimpta*) for MS

- In clinical trials comparing ofatumumab to teriflunomide:
 - the annualized relapse rate was lower with ofatumumab than with teriflunomide
 - lesion accumulation rates were similar with the two drugs
 - patients treated with ofatumumab had significantly greater improvements in disability compared to those who received teriflunomide
 - all of the above
- One advantage of ofatumumab over ocrelizumab is:
 - it is administered less frequently
 - it can be administered at home
 - it does not cause systemic injection-related reactions
 - all of the above

IV Amisulpride (*Barhemsys*) for Postoperative Nausea and Vomiting

- In one trial for prevention of postoperative nausea and vomiting, addition of amisulpride to a nondopaminergic antiemetic resulted in a complete response in approximately what percentage of patients?
 - 34%
 - 47%
 - 58%
 - 73%
- Concurrent use of amisulpride and droperidol can result in:
 - serotonin syndrome
 - additive QT interval prolongation
 - reduced efficacy of both drugs
 - all of the above

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-20-614-H01-P; Release: December 24, 2020, Expire: December 24, 2021
Comprehensive Activity 83: 0379-0000-21-083-H01-P; Release: January 2021, Expire: January 2022