La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 45, Nº 1 **3 mai 2021**

ML 1621

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Arrêté d'urgence pour le bamlanivimab et l'étésevimab contre la COVID-19 ..... p. 1
***Oriahnn* contre les règles abondantes liées à des fibromes** ..... p. 3
Sémaglutide *(Ozempic)* pour perdre du poids ..... p. 5
Colchicine à faible dose pour le traitement de la maladie coronarienne ..... p. 6
En bref – Hypertension avec l'érénumab *(Aimovig)* ..... p. 8

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 appellez le service à la clientele: 800-211-2769

Les publications de The Medical Letter Inc. sont protégées par les règlements américains et internationaux sur le copyright.
Il est strictement interdit de transmettre, reproduire et distribuer le contenu de La Lettre Médicale.
Pour plus de renseignement, composez le 800-211-2769

La Lettre Médicale®
Sur les Médicaments et la Thérapeutique
Adaptée pour le Canada

Volume 45, Nº 1 (ML 1621) 3 mai 2021

ML 1621

DANS CE NUMÉRO

Arrêté d'urgence pour le bamlanivimab et l'étésevimab contre la COVID-19 ..... p. 1
***Oriahnn* contre les règles abondantes liées à des fibromes** ..... p. 3
Sémaglutide *(Ozempic)* pour perdre du poids ..... p. 5
Colchicine à faible dose pour le traitement de la maladie coronarienne ..... p. 6
En bref – Hypertension avec l'érénumab *(Aimovig)* ..... p. 8

Arrêté d'urgence pour le bamlanivimab et l'étésevimab contre la COVID-19

La FDA a émis un arrêté d'urgence pour les anticorps monoclonaux expérimentaux de Lilly bamlanivimab (LY-CoV555) et étésevimab (LY-CoV016; non autorisé au Canada) à administrer ensemble pour le traitement de la COVID-19 légère à modérée chez les patients de ≥ 12 ans et de ≥ 40 kg jugés présenter un risque élevé d'hospitalisation et/ou de progression vers une atteinte grave (voir le Tableau 1)[1]. Le bamlanivimab a reçu un arrêté d'urgence aux É.-U. en novembre 2020 (un arrêté d'urgence a été émis au Canada le 20 novembre 2020) pour être utilisé en monothérapie chez ces patients[2]. Les anticorps monoclonaux expérimentaux de Regeneron casirivimab (REGN10933; non autorisé au Canada) et imdévimab (REGN10987; non autorisé au Canada) sont aussi autorisés pour un usage conjoint dans la même indication[3].

Les anticorps monoclonaux sont associés à des résultats cliniques plus graves lorsqu'ils sont administrés à des patients hospitalisés pour la COVID-19 qui nécessitent l'oxygénothérapie à haut débit ou la ventilation mécanique. Le bamlanivimab et l'étésevimab ne sont pas autorisés chez les patients hospitalisés ou qui nécessitent l'oxygénothérapie en raison de la COVID-19.

MODE D'ACTION – Le bamlanivimab et l'étésevimab se lient à des sites différents, mais qui se chevauchent sur le domaine de liaison du récepteur de la protéine S du SRAS-CoV-2, ce qui empêche le virus de se fixer au récepteur ECA2 humain.

ÉTUDES CLINIQUES – L'arrêté d'urgence pour le bamlanivimab et l'étésevimab était basé sur deux études avec répartition aléatoire et à double insu menées auprès de patients ambulatoires atteints de COVID-19 légère à modérée.

La première étude (BLAZE 1) comportait une phase II et une phase III. Durant la phase II, 612 adultes (dont 42 % présentaient un risque élevé) ont reçu une perfusion unique de bamlanivimab à 2800 mg et d'étésevimab à 2800 mg, de bamlanivimab seul (à 700, 2800 ou 7000 mg) ou d'un placebo. La réduction moyenne de la charge virale logarithmique du SRAS-CoV-2 entre le départ et le jour 11, soit le paramètre d'évaluation principal, était significativement plus marquée sous le bamlanivimab associé à l'étésevimab que sous le placebo (-4,37 c. -3,80). Aucune des doses de bamlanivimab seul n'a significativement réduit la charge virale au jour 11 par rapport au placebo[4].

Tableau 1. Patients admissibles jugés être à risque élevé[1]

Patients avec ≥ 1 des critères ci-dessous
► ≥ 65 ans
► IMC ≥ 35
► Insuffisance rénale chronique
► Diabète
► Maladie immunosuppressive
► Traitement immunosuppresseur en cours
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 ≥ 85e percentile pour l'âge et le sexe[2]
► 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) 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 bamlanivimab and etesevimab. Accessible à : https://bit.ly/3qfS6DN. Consulté le 18 mars 2021).
2. Selon les courbes de croissance des CDC (https://bit.ly/36U0twf).

Dans la phase III de l'étude BLAZE 1 (non publiée, mais résumée sur la fiche signalétique de la FDA), 1035 adultes qui présentaient un risque élevé ont reçu le bamlanivimab à 2800 mg et l'étésevimab à 2800 mg ou un placebo. Le paramètre d'évaluation principal, soit l'hospitalisation en raison de la COVID-19 ou le décès toutes causes au jour 29, est survenu significativement moins fréquemment sous les anticorps que sous le placebo (2,1 c. 6,6 %; RRI : 0,32; NPT :

22,5). Aucun décès n'est survenu dans le groupe anticorps, comparativement à 10 dans le groupe placebo ($p < 0,001$)[5,6].

Dans la deuxième étude (BLAZE 4; non publiée, mais résumée sur la fiche signalétique de la FDA), 259 patients de 18 à 65 ans dont l'IMC était < 35 kg/m^2 ont reçu le bamlanivimab à 2800 mg et l'étésevimab à 2800 mg ou le bamlanivimab à 700 mg et l'étésevimab à 1400 mg. La variation moyenne de la charge virale du SRAS-CoV-2 était semblable sous les deux doses de l'association. La FDA a choisi d'autoriser la dose de 700 mg/1400 mg de l'association bamlanivimab-étésevimab, ce qui a poussé le fabricant à étudier cette posologie auprès d'une nouvelle cohorte de l'étude BLAZE 1[5].

Dans la nouvelle cohorte de l'étude BLAZE 1 (non publiée, mais résumée dans un communiqué de presse), 769 patients de ≥ 12 ans qui présentaient un risque élevé ont reçu 700 mg de bamlanivimab et 1400 mg d'étésevimab ou un placebo. Le taux d'hospitalisations en raison de la COVID-19 ou de décès toutes causes au jour 29 était significativement plus faible sous les anticorps que sous le placebo (0,8 c. 5,4 %; RRI : 0,13; NPT : 21,5). Aucun décès n'est survenu dans le groupe anticorps, comparativement à 4 dans le groupe placebo[6].

Aucune étude n'a directement comparé le bamlanivimab et l'étésevimab à l'association casirivimab-imdévimab.

VARIANTS – Dans l'étude BLAZE 1, les variants du SRAS-CoV-2 se sont développés en cours de traitement moins fréquemment chez les patients sous le bamlanivimab et l'étésevimab que chez les patients sous le bamlanivimab seul. L'association était toujours active contre le variant B.1.1.7 (Royaume-Uni) du SRAS-CoV-2, mais son activité est probablement réduite contre les variants B.1.351 (Afrique du Sud) ou P.1 (Brésil). Reste à déterminer si les deux anticorps sont toujours actifs contre les variants B.1.427/B.1.429 (Californie) ou B.1.526 (New York) du SRAS-CoV-2.[5]

EFFETS INDÉSIRABLES – Des réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie, ont été rapportées à l'emploi du bamlanivimab associé ou non à l'étésevimab.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Le bamlanivimab et l'étésevimab sont conditionnés séparément en flacons de 700 mg/20 mL mais, lorsqu'ils sont utilisés ensemble, ils doivent être administrés en une seule perfusion i.v.; la dose autorisée est de 700 mg (un flacon) de bamlanivimab et de 1400 mg (deux flacons) d'étésevimab. Les anticorps doivent être dilués dans 50, 100, 150 ou 250 mL de sérum physiologique puis perfusés immédiatement à un débit maximal de 310 mL/h (266 mL/h lorsqu'ils sont mélangés à 250 mL de sérum physiologique pour les patients de < 50 kg). S'il est impossible d'utiliser la solution immédiatement, elle doit être réfrigérée jusqu'à 24 heures ou laissée à température ambiante jusqu'à 7 heures, temps de perfusion compris. Si elle est réfrigérée, la solution doit rester à température ambiante pendant 20 minutes avant l'utilisation.

Le bamlanivimab et l'étésevimab doivent être administrés dès que possible après un test de dépistage positif 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 doivent être surveillés pour déceler toute réaction d'hypersensibilité pendant l'administration du médicament et au moins une heure après la fin de la perfusion.

DISPONIBILITÉ – Le *Department of Health and Human Services* (HHS) distribuera le bamlanivimab et l'étésevimab aux départements de santé des États en fonction du nombre de cas et de la sévérité des éclosions. Les départements de santé seront alors responsables de distribuer les anticorps aux établissements de santé de leur territoire. Le fabricant prévoit produire 1 million de doses d'étésevimab à utiliser avec le bamlanivimab d'ici la mi-2021[7].

CONCLUSION – La FDA a émis un arrêté d'urgence pour les anticorps monoclonaux bamlanivimab (LY-CoV555) et étésevimab (LY-CoV016; non autorisé au Canada) à administrer ensemble en perfusion i.v. pour le traitement de la COVID-19 légère à modérée. Les anticorps administrés à des patients ambulatoires à risque élevé ayant reçu un diagnostic récent de COVID-19 ont réduit la charge virale ainsi que le risque d'hospitalisation et de décès. Comparativement au bamlanivimab seul, l'association semble être plus efficace pour réduire la charge virale et a moins tendance à favoriser le développement en cours du traitement de variants. Reste à comparer le bamlanivimab et l'étésevimab au casirivimab (REGN10933; non autorisé au Canada) et à l'imdévimab (REGN10987; non autorisé au Canada), deux autres anticorps monoclonaux commercialisés pour être utilisés conjointement par arrêté d'urgence. ■

1. FDA News Release. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. February 9, 2021. Accessible à : http://bit.ly/3d8grHG. Consulté le 18 mars 2021.
2. Autorisation d'urgence du bamlanivimab, un anticorps monoclonal contre la COVID-19. Lettre Médicale 2020; 44:137.
3. Autorisation d'urgence pour le casirivimab et l'imdévimab contre la COVID-19. Lettre Médicale 2021; 44:153.
4. RL Gottlieb et coll. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2021; 325:632.
5. FDA. Fact sheet for health care providers. Emergency Use Authorization (EUA) of bamlanivimab and etesevimab. Accessible à : https://bit.ly/3qfS6DN. Consulté le 18 mars 2021.
6. Lilly News Release. Lilly's bamlanivimab and etesevimab together reduced hospitalizations and death in phase 3 trial for early COVID-19. March 10, 2021. Accessible à : http://bit.ly/2PRZmZ7. Consulté le 18 mars 2021.
7. Lilly News Release. Lilly's bamlanivimab (LY-CoV555) administered with etesevimab (LY-CoV016) receives FDA emergency use authorization for COVID-19. February 9, 2021. Accessible à : http://bit.ly/3jGYIbM. Consulté le 18 mars 2021.

Oriahnn contre les règles abondantes liées à des fibromes

Oriahnn (AbbVie; non homologué au Canada), une association à dose fixe de l'antagoniste des récepteurs de la gonadolibérine (GnRH) élagolix, de l'œstrogène estradiol et du progestatif acétate de noréthindrone, conditionnée avec l'élagolix seul, a reçu l'homologation de la FDA pour le traitement oral des règles abondantes dues à des léiomyomes utérins (fibromes) chez les femmes non ménopausées. Il s'agit du premier traitement à être homologué aux É.-U. dans cette indication. L'élagolix (*Orilissa*) est commercialisé depuis 2018 (2019 au Canada) pour traiter la douleur modérée à intense associée à l'endométriose[1]. La FDA examine présentement l'antagoniste des récepteurs de la GnRH rélugolix (*Orgovyx*; non homologué au Canada), qui est homologué pour le traitement du cancer de la prostate avancé, pour être utilisé en association avec l'estradiol et l'acétate de noréthindrone dans la même indication qu'*Oriahnn*.

TRAITEMENT STANDARD – Les règles abondantes, généralement causées par des fibromes utérins, surviennent chez 20 à 30 % des femmes non ménopausées[2]. Des contraceptifs combinés ou un stérilet libérant du lévonorgestrel, tel que *Mirena*, sont le traitement pharmacologique de première intention des règles abondantes. Les préparations injectables contenant un progestatif seul, l'acide tranexamique et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont également utilisés, mais ils sont moins efficaces pour réduire les pertes menstruelles[3,4]. Les préparations injectables d'agonistes de la GnRH seraient efficaces, mais elles ne doivent pas être utilisées pendant plus de 3 mois, car elles causent la suppression gonadique prolongée et des effets indésirables hypo-œstrogéniques. L'ablation de l'endomètre et l'hystérectomie sont des options pour les femmes qui ne souhaitent plus avoir d'enfants.

MODE D'ACTION – L'**élagolix** inhibe la signalisation de la GnRH endogène en se liant à ses récepteurs dans l'hypophyse, freinant ainsi la sécrétion d'hormone lutéinisante (LH) et de folliculostimuline (FSH). La suppression de LH et de FSH abaisse les concentrations sériques d'estradiol et de progestérone et réduit les saignements menstruels. L'**estradiol** et l'**acétate de noréthindrone** sont inclus comme traitement hormonal « d'appoint » pour réduire les effets indésirables hypo-œstrogéniques, tels que les symptômes vasomoteurs et la réduction de la densité minérale osseuse (DMO).

Tableau 1. Pharmacologie de l'élagolix

Classe	Antagoniste des récepteurs de la gonadolibérine (GnRH)
Voie d'administration	Orale
Posologie quotidienne d'*Oriahnn*	• Matin : 300 mg d'élagolix, 1 mg d'estradiol et 0,5 mg d'acétate de noréthindrone • Soir : 300 mg d'élagolix
T_{max}	1,5 heure
Métabolisme	Principalement par le CYP3A et dans une moindre mesure par les CYP2D6 et 2C8, ainsi que par les uridines diphosphate-glucuronyltransférases (UGT)
Élimination	Principalement hépatique
Demi-vie (terminale)	5,9 heures

Tableau 2. Résultats des études cliniques sur *Oriahnn*

Étude	Schéma posologique	Taux de réponse[1]	Perte menstruelle[2]
UF 1[3] (N = 412)	Élagolix à 300 mg 2 f.p.j.[4]	68,5 %*	-194,7 mL*
	Placebo	8,7 %	-2,3 mL
UF 2[3] (N = 378)	Élagolix à 300 mg 2 f.p.j.[4]	76,5 %*	-198,1 mL*
	Placebo	10,0 %	28,5 mL

* Différence statistiquement significative c. placebo.
1. Proportion de femmes ayant eu une perte menstruelle < 80 mL durant le dernier mois du traitement et une réduction de ≥ 50 % de la perte menstruelle entre l'inclusion et le 6e mois, le paramètre d'évaluation principal.
2. Variation selon la méthode des moindres carrés de la perte menstruelle entre l'inclusion et le 6e mois du traitement, un paramètre d'évaluation secondaire.
3. WD Schlaff et coll. N Engl J Med 2020; 382:328.
4. La dose matinale contenait aussi 1 mg d'estradiol et 0,5 mg d'acétate de noréthindrone.

ÉTUDES CLINIQUES – Pour homologuer *Oriahnn*, la FDA s'est appuyée sur 2 études à double insu de 6 mois, de conception identique (UF 1 et UF 2), totalisant 790 femmes non ménopausées qui avaient des règles abondantes liées à un fibrome; elles ont été réparties aléatoirement à 300 mg d'élagolix ou à un placebo deux fois par jour. La dose matinale d'élagolix contenait également 1 mg d'estradiol et 0,5 mg d'acétate de noréthindrone. Certaines femmes ont été réparties dans un troisième groupe pour recevoir l'élagolix seul dans le but d'évaluer les effets hypo-œstrogéniques du médicament.

Dans les études UF 1 et UF 2, une perte menstruelle < 80 mL durant le dernier mois du traitement et une réduction de ≥ 50 % de la perte menstruelle entre l'inclusion et le 6e mois, le paramètre d'évaluation principal, ont été observées chez un nombre significativement plus élevé de femmes sous l'élagolix, l'estradiol et l'acétate de noréthindrone que de femmes sous le placebo. Après 6 mois, les pertes menstruelles étaient réduites de façon significativement plus marquée sous l'élagolix et hormones que sous le placebo (voir le Tableau 2)[5].

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans les études UF 1 et UF 2, les effets indésirables les plus fréquents observés sous *Oriahnn* étaient bouffées vasomotrices (20 %), céphalées (8-11 %), fatigue (5-7 %) et saignements utérins anormaux (4-6 %). Les autres effets indésirables signalés sous l'association étaient baisse de la libido, éclaircissement et perte capillaire, dépression, arthralgie, hypertension artérielle, prise pondérale et hausse des transaminases hépatiques. Une réduction de la DMO a été rapportée chez les femmes sous *Oriahnn*; dans les études cliniques, le taux de fractures était supérieur sous l'association que sous le placebo (1,5 c. 0,5 %). La perte osseuse augmente avec la durée d'utilisation et serait irréversible à l'arrêt du traitement. Deux cas de thromboembolie veineuse ont été rapportés chez les femmes sous *Oriahnn*.

Contre-indications à l'emploi d'*Oriahnn*

- Grossesse
- Risque élevé de troubles thrombotiques artériels, veineux ou thromboemboliques[1]
- Ostéoporose
- Antécédents de cancer du sein ou d'autres cancers hormonosensibles, ou risque accru de cancers hormonosensibles
- Insuffisance ou maladie hépatique
- Saignements utérins anormaux d'origine inconnue
- Emploi concomitant d'inhibiteurs du polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP)1B1

1. Comprend les femmes de > 35 ans qui fument, qui présentent ou ont présenté une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire, ou qui sont atteintes de maladie cérébrovasculaire, de maladie coronarienne, de maladie vasculaire périphérique, de maladie valvulaire ou arythmie thrombogènes, d'hypercoagulopathie héréditaire ou acquise, d'hypertension non maîtrisée ou d'hypertension associée à une maladie vasculaire ou encore de céphalées avec symptômes neurologiques focaux ou de migraine avec aura.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – L'élagolix est un inducteur faible à modéré du CYP3A, un inhibiteur faible du CYP2C19 et un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp); il diminue les concentrations sériques des substrats du CYP3A et augmente celles des substrats du CYP2C19 et de la P-gp. L'élagolix est aussi un substrat du CYP3A (au même titre que l'estradiol et la noréthindrone), de la P-gp et du polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP)1B1; l'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A diminue les concentrations sériques d'élagolix, d'estradiol et de noréthindrone ainsi que leur efficacité. L'emploi concomitant d'*Oriahnn* et d'inhibiteurs puissants du CYP3A augmente les concentrations sériques des trois médicaments et n'est par conséquent pas recommandé[6]. L'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'OATP1B1 est contre-indiqué.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – *Oriahnn* est contre-indiqué pendant la grossesse. Les femmes sous *Oriahnn* doivent utiliser une méthode de contraception non hormonale efficace pendant le traitement et une semaine après l'avoir arrêté. Il n'existe pas de données relatives à la présence d'élagolix dans le lait maternel ni à ses effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait.

POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT – *Oriahnn* est conditionné en plaquettes alvéolées hebdomadaires de 7 capsules contenant 300 mg d'élagolix, 1 mg d'estradiol et 0,5 mg d'acétate de noréthindrone et de 7 capsules contenant 300 mg d'élagolix seulement. La dose quotidienne recommandée est une capsule de l'association le matin et une capsule d'élagolix seulement le soir. En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise dès que possible; si ≥ 4 heures se sont écoulées, il faut sauter la dose oubliée et prendre la dose suivante à l'heure prévue. *Oriahnn* ne doit pas être utilisé pendant plus de 24 mois en raison du risque de perte osseuse irréversible. Le prix d'un traitement de 28 jours par *Oriahnn* est de 974,50 $US[7].

Résumé : Élagolix/estradiol/noréthindrone *(Oriahnn)*

- Association à dose fixe de l'antagoniste des récepteurs de la gonadotrophine (GnRH) élagolix et des hormones estradiol et acétate de noréthindrone, conditionnée avec l'élagolix seul.
- Non homologué au Canada.
- Association approuvée par la FDA pour traiter les règles abondantes dues à des fibromes utérins chez les femmes non ménopausées.
- L'élagolix abaisse les concentrations sériques de gonadotrophine et d'hormones sexuelles ovariennes, réduisant ainsi les saignements menstruels. L'estradiol et l'acétate de noréthindrone sont inclus en tant que traitement hormonal « d'appoint » pour réduire les effets indésirables hypo-œstrogéniques.
- Dans deux études cliniques, l'association a réduit de manière significative les pertes menstruelles chez environ 69 et 77 % des femmes non ménopausées qui avaient des règles abondantes dues à des fibromes.
- Les effets indésirables courants sont bouffées vasomotrices, céphalées, fatigue et saignements utérins anormaux. Les autres effets indésirables signalés sont alopécie, hypertension artérielle, réduction de la densité minérale osseuse, dépression et hausse des transaminases hépatiques.
- Le médicament ne doit pas être utilisé pendant plus de 24 mois en raison d'un risque de perte osseuse irréversible.

CONCLUSION – *Oriahnn* (non homologué au Canada), une association à doses fixes de l'antagoniste des récepteurs de la gonadolibérine (GnRH) élagolix, d'estradiol et d'acétate de noréthindrone pour la dose du matin, conditionnée avec l'élagolix seulement pour la dose du soir, réduit les pertes menstruelles chez les femmes non ménopausées atteintes de léiomyomes utérins (fibromes). Des bouffées vasomotrices sont survenues chez environ 20 % des patientes sous l'association. Malgré l'inclusion d'estradiol et d'acétate de noréthindrone pour atténuer les effets hypo-œstrogéniques de l'élagolix, une réduction de la densité minérale osseuse, qui pourrait être irréversible, est survenue à l'emploi d'*Oriahnn*. Reste à comparer ce médicament aux autres options de traitement pharmacologique et chirurgical des règles abondantes dues à des fibromes. ■

1. Élagolix (Orilissa) – Un antagoniste de la GnRH par voie orale pour traiter la douleur liée à l'endométriose. Lettre Médicale 2018; 42:110.
2. DK Hapangama et JN Bulmer. Pathophysiology of heavy menstrual bleeding. Womens Health (Lond) 2016; 12:3.
3. KA Matteson et coll. Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review. Obstet Gynecol 2013; 121:632.
4. J Davies et RA Kadir. Heavy menstrual bleeding: an update on management. Thromb Res 2017; 151(Suppl 1):S70.
5. WD Schlaff et coll. Elagolix for heavy menstrual bleeding in women with uterine fibroids. N Engl J Med 2020; 382:328.
6. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. Med Lett Drugs Ther 2020 September 10 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.
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 mars 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/drug-pricing-policy.

Sémaglutide *(Ozempic)* pour perdre du poids

Dans des études cliniques récemment publiées, l'injection sous-cutanée hebdomadaire de l'agoniste des récepteurs du peptide 1 apparenté au glucagon (GLP-1) sémaglutide (*Ozempic* – Novo Nordisk), qui est homologué par Santé Canada et la FDA pour le traitement du diabète de type 2 et la réduction du risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs chez les adultes atteints de diabète de type 2 et de maladie cardiovasculaire avérée, a entraîné une réduction pondérale significative chez les patients atteints ou non de diabète de type 2 lorsqu'il était administré en plus d'une intervention sur le mode de vie[1-4]. Le liraglutide (*Saxenda*), un autre agoniste des récepteurs du GLP-1, est homologué par Santé Canada et la FDA depuis 2015 pour la gestion prolongée du poids[5].

TRAITEMENT STANDARD – Le régime alimentaire, l'exercice physique et les modifications du mode de vie sont les méthodes privilégiées pour maigrir, mais lorsqu'elles sont insuffisantes, l'ajout d'un médicament amaigrissant pourrait être bénéfique. L'association à dose fixe de phentermine et de topiramate à libération prolongée par voie orale (*Qsymia*; non homologué au Canada) est le médicament amaigrissant homologué par la FDA le plus efficace jusqu'ici; il produit une perte pondérale proportionnelle à la dose moyenne de 6 à 13 kg sur 56 semaines. Dans une étude avec répartition aléatoire, une dose s.c. uniquotidienne de liraglutide a entraîné une perte pondérale corrigée en fonction du placebo de 5,6 kg sur 56 semaines. La chirurgie bariatrique est le traitement le plus efficace pour perdre du poids à long terme et réduire les comorbidités liées à l'obésité[6].

MODE D'ACTION – Les agonistes des récepteurs GLP-1 potentialisent la sécrétion glucodépendante d'insuline, suppriment la sécrétion du glucagon, ralentissent la vidange gastrique et favorisent la satiété en activant les récepteurs GLP-1 du cerveau[7].

Tableau 1. Agonistes des récepteurs GLP-1 s.c. pour perdre du poids

Médicament	Quelques présentations[1]	Posologie habituelle	Coût aux É.-U.[2]	Coût au Canada[8]
Liraglutide – *Saxenda* (Novo Nordisk)	stylos préremplis de 18 mg/3 mL[3]	3 mg 1 f.p.j.	1349,00 $	395,70 $
Sémaglutide[4] – *Ozempic* (Novo Nordisk)	stylos préremplis de 2 mg/1,5 mL, 4 mg/3 mL[5]	2,4 mg 1 f.p.s.[6]	1703,20[7]	419,40[7]

1. Le liraglutide est également commercialisé sous le nom de *Victoza* pour le traitement du diabète de type 2. Le sémaglutide est également présenté en comprimés oraux (*Rybelsus*) pour le traitement du diabète de type 2.
2. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie habituelle chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 mars 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
3. Au Canada, chaque stylo administre des doses de 0,6, 1,2, 1,8, 2,4 ou 3,0 mg; conditionnés en boîtes de 5 stylos. Aux États-Unis, chaque stylo administre des doses de 0,6, 1,2, 1,8, 2,4 ou 3,0 mg. Conditionné en boîtes de 3 ou 5 stylos.
4. Pas encore homologué par Santé Canada ou la FDA pour la gestion du poids.
5. Le stylo de 2 mg/1,5 mL administre des doses de 0,25, 0,5 ou 1 mg. Le stylo de 4 mg/3 mL administre des doses de 1 mg.
6. Il est impossible d'en arriver à cette dose avec les présentations commercialisées. La posologie habituelle pour le traitement du diabète de type 2 est de 0,5 ou 1 mg 1 fois par semaine.
7. Prix du traitement par une dose de 2 mg (deux doses de 1 mg).
8. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie habituelle chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, mars 2021).

Tableau 2. Quelques études de 68 semaines sur le sémaglutide

Étude	Traitement d'entretien	Perte pondérale moyenne[1]
Patients non atteints de diabète de type 2		
STEP 1[2] (N = 1961)	Sémaglutide[3]	15,3 kg (14,9 %)*
	Placebo	2,6 kg (2,4 %)
STEP 3[4] (N = 611)	Sémaglutide[3]	16,8 kg (16,0 %)*
	Placebo	6,2 kg (5,7 %)
STEP 4[5] (N = 803)	Sémaglutide[6]	7,1 kg (7,9 %)*
	Placebo	+6,1 kg (+6,9 %)
Patients atteints de diabète de type 2		
STEP 2[7] (N = 1210)	Sémaglutide[3]	9,7 kg (9,6 %)*
	Placebo	3,5 kg (3,4 %)

* Différence statistiquement significative c. placebo.
1. Variation pondérale moyenne entre l'inclusion et la semaine 68 dans les études STEP 1-3. Variation pondérale moyenne entre les semaines 20 et 68 dans l'étude STEP 4.
2. En plus d'un régime hypocalorique, de l'exercice et des conseils chez des adultes dont l'IMC est ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² avec au moins une comorbidité liée au poids. JPH Wilding et coll. N Engl J Med 2021; 384:989.
3. La dose était progressivement augmentée sur 16 semaines pour atteindre 2,4 mg s.c. 1 fois par semaine. Des doses d'entretien plus faibles étaient autorisées en présence d'effets indésirables insupportables sous la dose de 2,4 mg. L'étude STEP 2 a aussi inclus un groupe de traitement sous 1 mg de sémaglutide.
4. En plus d'une thérapie comportementale intensive associée à des substituts de repas hypocaloriques (1000-1200 kcal/jour) pendant les 8 premières semaines, suivis d'un régime classique chez des adultes dont l'IMC était ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² avec au moins une comorbidité liée au poids. TA Wadden et coll. JAMA 2021 February 24 (epub).
5. En plus d'une intervention sur le mode de vie chez des adultes dont l'IMC était ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² avec au moins une comorbidité liée au poids. D Rubino et coll. JAMA 2021 March 23 (epub).
6. La dose était progressivement augmentée sur 16 semaines pour atteindre 2,4 mg s.c. 1 fois par semaine, puis maintenue jusqu'à la semaine 20. Les patients étaient ensuite répartis aléatoirement à la poursuite du traitement par le sémaglutide ou au placebo. Des doses d'entretien plus faibles étaient autorisées si les patients ne toléraient pas la dose de 2,4 mg.
7. En plus de l'intervention sur le mode de vie chez des adultes dont l'IMC était ≥ 27 kg/m². M Davies et coll. Lancet 2021; 397:971.

ÉTUDES CLINIQUES – Dans 3 études à double insu (STEP 1-3) totalisant près de 4000 adultes en surpoids ou obèses atteints ou non de diabète de type 2, la perte pondérale moyenne entre le départ et la semaine 68 était significativement plus marquée sur le plan statistique avec une dose hebdomadaire s.c. de 2,4 mg de sémaglutide qu'avec le placebo (voir le Tableau 2). Dans une quatrième étude (STEP 4), 803 adultes en surpoids ou obèses ayant terminé une phase préliminaire de 20 semaines durant laquelle ils avaient reçu le sémaglutide s.c. ont été répartis aléatoirement pour poursuivre le traitement par le sémaglutide ou passer au placebo pendant 48 semaines; la perte pondérale moyenne était significativement plus marquée sur le plan statistique sous le sémaglutide à 2,4 mg que sous le placebo. Les facteurs de risque cardiométaboliques et la forme physique des patients sous le sémaglutide s'étaient également améliorés par rapport aux patients sous le placebo.

Plusieurs autres études avec répartition aléatoire portant sur le sémaglutide pour perdre du poids sont en cours, dont une de 2 ans et une autre chez les adolescents (STEP TEENS).

EFFETS INDÉSIRABLES – Les effets indésirables gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée et constipation) étaient fréquents chez les patients sous le

sémaglutide (60 à 83 % dans les études cliniques), mais ils étaient en général transitoires et d'intensité légère à modérée. La pancréatite aiguë et la cholélithiase ont été rapportées à l'emploi du médicament. Le sémaglutide est contre-indiqué chez les patients qui présentent des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde ou du syndrome de néoplasies endocriniennes multiples de type 2.

CONCLUSION – Bien qu'il n'existe pas d'études comparatives, l'injection sous-cutanée hebdomadaire de sémaglutide (*Ozempic*) à des doses supérieures à celles utilisées pour traiter le diabète de type 2, ajouté aux interventions sur le mode de vie, semble être le traitement médicamenteux le plus efficace pour faire maigrir les patients non diabétiques en surpoids ou obèses. Ce traitement n'est pas homologué par Santé Canada ni la FDA dans cette indication, et les préparations actuellement commercialisées ne permettent pas d'administrer la dose utilisée dans les études cliniques. ■

1. JPH Wilding et coll. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. N Engl J Med 2021; 384:989.
2. TA Wadden et coll. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: the STEP 3 randomized clinical trial. JAMA 2021 February 24 (epub).
3. M Davies et coll. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2021; 397:971.
4. D Rubino et coll. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. JAMA 2021 March 23 (epub).
5. Liraglutide (Saxenda) pour la perte pondérale. Lettre Médicale 2015; 39:47.
6. Régimes, médicaments, dispositifs médicaux et chirurgie pour la gestion du poids. Lettre Médicale 2018; 42:43.
7. SE Kanoski et coll. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2016; 310:R885.

Colchicine à faible dose pour le traitement de la maladie coronarienne

L'anti-inflammatoire colchicine (*Colcrys* et autres; génériques seulement au Canada), qui est utilisé depuis des siècles, est homologué par Santé Canada et la FDA pour la prophylaxie et le traitement des accès de goutte ainsi que le traitement de la fièvre méditerranéenne familiale. La colchicine est également utilisée hors indication pour le traitement de la péricardite et de la douleur péricardique après l'ablation de la fibrillation auriculaire. Ces dernières années, elle a fait l'objet d'études pour réduire le risque cardiovasculaire chez les patients atteints de maladie coronarienne.

MODE D'ACTION – On pense aujourd'hui que l'inflammation jouerait un rôle important dans l'athérosclérose et la progression de la maladie coronarienne[1]. La colchicine perturbe l'activation de l'interleukine 1-ß et inhibe la polymérisation de la ß-tubuline; elle empêche aussi l'activation de la ß-tubuline ainsi que la migration des neutrophiles et leur interaction avec les plaquettes.

Résumé : Colchicine contre la maladie coronarienne

- La colchicine est dotée d'effets anti-inflammatoires et elle est utilisée hors indication pour traiter les patients atteints de maladie coronarienne.
- Dans le cadre des études cliniques avec répartition aléatoire, l'ajout d'une faible dose de colchicine (0,5 mg une fois par jour) au traitement standard a réduit le risque d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo chez des patients ayant récemment subi un infarctus du myocarde ou atteints de maladie coronarienne chronique.
- La colchicine cause des effets indésirables gastro-intestinaux, généralement durant les premiers jours du traitement.
- Myopathie, dyscrasie sanguine et rhabdomyolyse sont possibles.
- Il existe un risque accru d'effets indésirables à l'emploi concomitant d'inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp) et/ou du CYP3A4.
- La colchicine est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique sous inhibiteurs de la P-gp ou inhibiteurs puissants du CYP3A4.

ÉTUDES CLINIQUES – SCA – Une étude avec répartition aléatoire et à double insu (COLCOT) a comparé une faible dose de colchicine (0,5 mg une fois par jour) à un placebo, ajoutés au traitement standard dans les deux cas, auprès de 4745 patients ayant subi un infarctus du myocarde au maximum 30 jours avant le recrutement. Après un suivi médian de 22,6 mois, un paramètre composé des décès cardiovasculaires, des arrêts cardiaques réanimés, des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou des hospitalisations urgentes pour angine de poitrine aboutissant à la revascularisation coronarienne (paramètre d'évaluation principal) a été observé chez 5,5 % des patients sous la colchicine comparativement à 7,1 % des patients sous le placebo (RRI : 0,77; IC à 95 % : 0,61-0,96; p = 0,02)[2].

Dans une deuxième étude avec répartition aléatoire et à double insu (Australian COPS), 795 patients atteints du syndrome coronarien aigu (SCA) qui présentaient des signes de coronaropathie à la coronarographie ont reçu une dose plus forte de colchicine (0,5 mg deux fois par jour durant le premier mois, puis une fois par jour) ou un placebo; ils ont été suivis pendant au moins 12 mois. Le paramètre d'évaluation principal était composé de la mortalité toutes causes, du SCA, de la revascularisation urgente en raison d'ischémie, et des AVC ischémiques non cardioemboliques. Après 365 jours, un événement du paramètre d'évaluation principal était survenu

Tableau 1. Pharmacologie

Présentation	Co. et caps. à 0,6 mg; sol. orale de 0,6 mg/5 mL[1]
Voie d'administration	Orale
T_{max}	1,5 heure; intervalle : 1-3 heures (dose unique de 0,6 mg)
Métabolisme	Principalement par le CYP3A4
Élimination	Principalement dans l'urine (40-65 % sous forme inchangée)
Demi-vie	26,6 heures *(Colcrys)*; 31 heures *(Mitigare, Gloperba)*

1. Au Canada, seuls les comprimés à 0,6 mg sont commercialisés.

Tableau 2. Préparations de colchicine

Médicament	Présentation	Coût aux É.-U.[1]	Coût au Canada[2]
Colcrys (Takeda)	co. à 0,6 mg	215,70 $	N.H.C
générique		39,30	7,70 $
Mitigare (Hikma)	caps. à 0,6 mg	189,40	N.H.C.
générique		175,90	N.H.C.
Gloperba (Avion)	sol. orale de 0,6 mg/5 mL	327,00	N.H.C.

N.H.C. : non homologué au Canada
1. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à raison de 0,6 mg une fois par jour; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 mars 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
2. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à raison de 0,6 mg une fois par jour en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, mars 2021).

Tableau 3. Quelques inhibiteurs de la P-gp et/ou du CYP3A4[1]

Inhibiteurs de la P-gp	carvédilol, nicardipine, propranolol
Inhibiteurs puissants du CYP3A4	atazanavir, idélalisib, imatinib, indinavir, isoniazide, voriconazole
Inhibiteurs de la P-gp et inhibiteurs puissants du CYP3A4	clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, ritonavir[2], télithromycine
Inhibiteurs de la P-gp et inhibiteurs modérés du CYP3A4	amiodarone, cyclosporine, diltiazem, dronédarone, érythromycine, vérapamil

P-gp : glycoprotéine P
1. Une liste complète est disponible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.
2. Seul et en association avec d'autres inhibiteurs de la protéase.

chez 24 patients sous la colchicine et 38 patients sous le placebo (RRI : 0,65; IC à 95 % : 0,38-1,09; p = 0,09). Dans une analyse *a posteriori* du paramètre d'évaluation composé qui substituait les décès cardiovasculaires aux décès totaux, la réduction des événements était statistiquement significative sous la colchicine par rapport au placebo (5 c. 9,5 %; RRI : 0,51; IC à 95 % : 0,29-0,89; p = 0,019)[3].

Maladie coronarienne stable – Dans une étude avec répartition aléatoire et à double insu (LoDoCo2), 0,5 mg de colchicine ou un placebo ont été ajoutés une fois par jour au traitement standard chez 5522 patients atteints de maladie coronarienne chronique confirmée par coronarographie, par coro-TDM ou par un score calcique coronarien (score d'Agatston > 400). La plupart des patients (84,4 %) présentaient des antécédents de SCA, mais ils devaient avoir été cliniquement stables pendant au moins 6 mois avant le recrutement. Après un suivi médian de 28,6 mois, un paramètre d'évaluation composé des décès cardiovasculaires, des infarctus du myocarde non procéduraux, des AVC ischémiques ou des revascularisations coronariennes en raison d'ischémie (paramètre d'évaluation principal) a été observé chez 6,8 % des patients sous la colchicine comparativement à 9,2 % des patients sous le placebo (RRI : 0,69; IC à 95 % : 0,57-0,83; p < 0,001)[4].

EFFETS INDÉSIRABLES – Les troubles gastro-intestinaux, notamment diarrhée, nausées, vomissements et douleur abdominale, sont les effets indésirables les plus fréquents de la colchicine. Ces symptômes surviennent habituellement dans les jours qui suivent l'instauration du traitement et sont habituellement légers et transitoires. Des cas de myopathie ont été rapportés; le risque serait accru à l'emploi concomitant de statines ou d'autres hypolipidémiants. Des toxicités potentiellement mortelles, notamment dyscrasie sanguine et rhabdomyolyse, ont été signalées aux doses thérapeutiques de colchicine. Les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale présentent un risque accru d'effets indésirables. Des cas graves d'insuffisance rénale (ClCr < 30 mL/min) et hépatique (classe C de Child-Pugh) ont été associés à la toxicité de la colchicine; il pourrait être nécessaire de réduire la dose.

Dans les trois études cliniques, l'incidence des décès non cardiovasculaires était numériquement supérieure chez les patients sous la colchicine; les différences entre la colchicine et le placebo n'étaient pas statistiquement significatives, sauf dans l'étude Australian COPS (5 c. 0; p = 0,024); 4 des 5 décès étaient dus à une infection et 3 des patients décédés avaient arrêté de prendre la colchicine au premier mois de l'étude.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Bien qu'il n'existe pas d'études adéquates ayant porté sur les effets de la colchicine pendant la grossesse, des données d'observation s'étendant sur plusieurs décennies laissent croire que des doses de colchicine atteignant 2 mg par jour ne sont pas associées à un risque accru de malformations congénitales majeures, de fausses-couches ou d'effets indésirables pour la mère ou le fœtus. La colchicine est sécrétée dans le lait maternel; selon la monographie, aucun effet indésirable n'a été rapporté chez 187 nourrissons allaités exposés au médicament.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – La colchicine est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et du CYP3A4. L'emploi concomitant d'inhibiteurs de la P-gp et/ou du CYP3A4 augmente les concentrations sériques de colchicine et par conséquent le risque d'effets indésirables (voir le Tableau 3); il pourrait ainsi être nécessaire de réduire la dose de colchicine. Le médicament est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique qui reçoivent des inhibiteurs de la P-gp ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4[5].

POSOLOGIE – La présentation de colchicine à 0,5 mg utilisée dans les études cliniques contre la maladie coronarienne n'est pas commercialisée au Canada ni aux États-Unis (voir le Tableau 2). La posologie homologuée par Santé Canada et la FDA varie de 0,6 mg une ou deux fois par jour pour la prophylaxie des accès de goutte, à 1,2-2,4 mg par jour en une ou deux doses pour le traitement de la fièvre méditerranéenne familiale.

CONCLUSION – L'ajout d'une faible dose de colchicine (0,5 mg une fois par jour) au traitement standard a réduit le risque cardiovasculaire chez les patients atteints de maladie coronarienne dans deux études cliniques et dans une analyse *a posteriori* d'une troisième étude. Il serait possible d'envisager d'inclure la colchicine au traitement de ces patients. ■

1. P Libby. Inflammation in atherosclerosis—no longer a theory. Clin Chemistry 2021; 67:131.
2. J-C Tardif et coll. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. N Engl J Med 2019; 381:2497.
3. SM Nidorf et coll. Colchicine in patients with chronic coronary disease. N Engl J Med 2020; 383:1838.
4. DC Tong et coll. Colchicine in patients with acute coronary syndrome: the Australian COPS randomized clinical trial. Circulation 2020; 142:1890.
5. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. Med Lett Drugs Ther 2020 Sep 10 (epub). Accessible à : http://secure.medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.

EN BREF

Hypertension avec l'érénumab *(Aimovig)*

L'antagoniste des récepteurs du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) injecté une fois par mois en sous-cutané érénumab-aooe *(Aimovig)* a reçu l'homologation de Santé Canada et de la FDA en 2018 en prévention de la migraine chez les adultes[1]. La FDA a maintenant ajouté une nouvelle mise en garde à sa monographie au sujet du risque de nouvelle hypertension artérielle ou d'aggravation de l'hypertension existante associé à ce médicament. Le CGRP est un puissant vasodilatateur microvasculaire; il produit des effets hypertenseurs chez les animaux lorsqu'il est bloqué ou éliminé[2].

Une analyse rétrospective des rapports de pharmacovigilance soumis au système de déclaration des événements indésirables de la FDA a relevé 61 cas de hausse de la tension artérielle liée à l'érénumab, dont 41 ont été jugés être graves et 7 ont nécessité l'hospitalisation. De nombreux cas sont survenus chez des patients déjà hypertendus ou qui présentaient des facteurs de risque d'hypertension tels que âge ≥ 65 ans, dyslipidémie ou diabète. L'augmentation médiane de la tension artérielle systolique et diastolique rapportée était respectivement de 39 et 28 mm Hg. La plupart des cas étaient associés à la première ou à la deuxième dose d'érénumab. Sur les 44 cas pour lesquels le délai d'apparition était rapporté, 28 sont survenus ≤ 7 jours après la dose la plus récente. L'hypertension a été rapportée à l'emploi concomitant ou non de triptan[3]. Un réviseur de La Lettre Médicale a rapporté un cas d'hypertension ayant persisté > 3 mois après l'arrêt de l'érénumab, même en présence d'un traitement antihypertenseur.

En revanche, une analyse rétrospective de quatre études cliniques avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo totalisant 2443 patients n'a pas fait ressortir de lien entre l'érénumab et l'hypertension ou les événements vasculaires; les patients qui avaient présenté un événement cardiovasculaire grave au cours des 12 mois précédents avaient été exclus des études[4].

L'eptinézumab-jjmr *(Vyepti)*, le frémanézumab-vfrm *(Ajovy)* et le galcanézumab-gnlm *(Emgality)*, les autres antagonistes du CGRP homologués par Santé Canada et la FDA en prévention de la migraine bloquent le CGRP lui-même plutôt que ses récepteurs. Leur monographie ne contient pas de mise en garde sur le risque d'hypertension artérielle. Les patients qui présentent des facteurs de risque cardiovasculaire significatifs avaient été exclus des études cliniques[5]. ■

1. Érénumab (Aimovig) en prévention de la migraine. Lettre Médicale 2018; 42:53.
2. Z Kee et coll. The role of calcitonin gene related peptide (CGRP) in neurogenic vasodilation and its cardioprotective effects. Front Physiol 2018; 9:1249.
3. S Saely et coll. Hypertension: a new safety risk for patients treated with erenumab. Headache 2021; 61:202.
4. D Kudrow et coll. Vascular safety of erenumab for migraine prevention. Neurology 2020; 94:e497.
5. Médicaments contre la migraine. Lettre Médicale 2020; 44:105.

Contenu additionnel à consulter en ligne

Riprétinib (*Qinlock*) contre les TSGI (en anglais)
http://medicalletter.org/TML-article-1621f

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:* **Joanna Esterow, PA-C, Mordechai Sacks, DMSc, PA-C, 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 recommendations 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 dommage-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 special pour les groupes d'abonnement.

Connectez-vous:

Copyright 2021. ISSN 1532-8120

The Medical Letter publications are protected by US and international copyright laws.
Forwarding, copying or any other distribution of this material is strictly prohibited.
For further information call: 800-211-2769

The Medical Letter®
on Drugs and Therapeutics
Adapted for Canada

Volume 63 April 5, 2021

Online Only Article

IN THIS ISSUE

Ripretinib *(Qinlock)* for GIST

Ripretinib *(Qinlock)* for GIST

Health Canada and the FDA have approved the oral tyrosine kinase inhibitor ripretinib (*Qinlock* – Deciphera) for treatment of adults with advanced gastrointestinal stromal tumors (GISTs) who have previously received treatment with ≥3 kinase inhibitors, including imatinib (*Gleevec*, and generics).

Pronunciation Key

Ripretinib: rip re' ti nib *Qinlock*: kin lok

STANDARD TREATMENT – GISTs are the most common malignant mesynchymal lesions of the GI tract. About 80% of GISTs are caused by mutations in the tyrosine kinase receptor KIT and about 5-10% are caused by platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) mutations.[1]

The oral tyrosine kinase inhibitor imatinib is the standard first-line treatment for advanced or metastatic GIST. It has prolonged progression-free survival and overall survival in up to 85% of patients, but resistance develops in most patients with metastatic disease. Sunitinib *(Sutent)*, another oral tyrosine kinase inhibitor, is Health Canada- and FDA-approved for second-line treatment of GIST, but resistance can also occur.[2-3] The oral multikinase inhibitor regorafenib *(Stivarga)* is FDA-approved for third-line treatment.[4] The oral tyrosine kinase inhibitor avapritinib (*Ayvakit;* not approved in Canada) is used to treat the ~8% of patients who have unresectable or metastatic GISTs harboring a PDGFRA D842V or other PDGFRA exon 18 mutation; GISTs harboring PDGFRA D842V mutations, the most common exon 18 mutation, generally do not respond to imatinib, sunitinib, or regorafenib.[5]

MECHANISM OF ACTION – Ripretinib inhibits multiple kinases, including KIT proto-oncogene receptor tyrosine kinase and PDGFRA kinase, preventing autophosphorylation and activation of these receptors and tumor cell proliferation. It is effective against tyrosine kinases that have primary and secondary mutations that confer resistance to imatinib, sunitinib, and regorafenib.[6]

Summary: Ripretinib *(Qinlock)*

- Oral tyrosine kinase inhibitor Health Canada- and FDA-approved for treatment of adults with advanced gastrointestinal stromal tumor (GISTs) who have previously received treatment with ≥3 kinase inhibitors.
- In one placebo-controlled clinical trial, ripretinib extended median progression-free survival by about 5 months.
- Alopecia, fatigue, nausea, myalgia, diarrhea, and palmar-plantar erythrodysesthesia were common.

CLINICAL STUDIES – Health Canada and FDA approval of ripretinib was based on the results of a double-blind trial (INVICTUS) in 129 patients with advanced GIST who had disease progression with imatinib, sunitinib, and regorafenib or intolerance to one of these drugs despite dosage adjustments. Patients were randomized to receive ripretinib 150 mg or placebo once daily until disease progression or unacceptable toxicity occurred. Patients who had disease progression while taking placebo could switch to ripretinib. Median progression-free survival, the primary endpoint, was 6.3 months with ripretinib compared to 1.0 month with placebo, a statistically significant difference. The overall response rate was also higher with ripretinib (9% vs 0% with placebo), but the difference was not statistically significant. Median overall survival, a post-hoc endpoint, was 15.1 months with ripretinib and 6.6 months with placebo; 66% of patients taking placebo switched to ripretinib following disease progression, making a comparison between the two groups difficult.[7]

An open-label trial (INTRIGUE) comparing ripretinib with sunitinib for second-line treatment of advanced GIST is ongoing.[8]

ADVERSE EFFECTS – The most common adverse effects of ripretinib, occurring in ≥20% of patients in

Table 1. Oral Kinase Inhibitors for GIST

Drug	Formulations	Usual Adult Dosage	US Cost[1]	CAN Cost[5]
Imatinib – generic *Gleevec* (Novartis)	100, 400 mg tabs	400 mg once/day[2]	$430.20 9447.50	$583.30 3515.00
Sunitinib – *Sutent* (Pfizer)	12.5, 25, 37.5, 50 mg caps	50 mg once/day for 4 weeks of a 6-week cycle (max 9 cycles)	19,701.90	7611.30
Regorafenib – *Stivarga* (Bayer)	40 mg tabs	160 mg once/day for 3 weeks of a 4-week cycle[3]	18,747.10	6435.60
Ripretinib – *Qinlock* (Deciphera)	50 mg tabs	150 mg once/day	29,866.20	18,162.70[6]
Avapritinib – *Ayvakit* (Blueprint Medicines)	100, 200, 300 mg tabs	300 mg once/day[4]	29,866.70	N.A.C.

N.A.C. = not available in Canada

1. Approximate WAC for 28 days' treatment with the usual adult dosage. WAC = wholesaler acquisition cost or manufacturer's published price to wholesalers; WAC represents a published catalogue or list price and may not represent an actual transactional price. Source: AnalySource® Monthly. March 5, 2021. Reprinted with permission by First Databank, Inc. All rights reserved. ©2021. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
2. Taken with a meal and a large glass of water; tablets can be dissolved in water or apple juice for patients who have difficulty swallowing.
3. Taken with a low-fat meal (<600 calories and <30% fat).
4. Taken at least 1 hour before or 2 hours after a meal.
5. Approximate WAC for 28 days' treatment with the usual adult dosage, based on prices in Canadian dollars (prices in Ontario, March 2021).
6. Price obtained from the manufacturer (March 2021).

INVICTUS, were alopecia, fatigue, nausea, myalgia, diarrhea, and palmar-plantar erythrodysesthesia. New cutaneous squamous cell carcinomas (~5%) and melanomas (~2%) have been reported with use of the drug. Hypertension and cardiac dysfunction, including decreases in ejection fraction and cardiac failure, have occurred with ripretinib. Drugs that inhibit vascular endothelial growth factor, including ripretinib, can impair wound healing; ripretinib should be withheld for at least 1 week before elective surgery and for at least 2 weeks after major surgery. Increased lipase and decreased serum phosphate levels have been reported.

PREGNANCY AND LACTATION – Administration of ripretinib to pregnant animals at clinically relevant doses was associated with abortion and cardiovascular and skeletal malformations and reduced body weight in pups. Women of reproductive potential and their male partners should use effective contraception during treatment with ripretinib and for 1 week after the last dose.

No data are available on the presence of ripretinib in human breast milk or its effects on the breastfed infant or milk production. Women should not breastfeed during treatment and for 1 week after the last dose.

DRUG INTERACTIONS – Ripretinib is metabolized primarily by CYP3A4 and to a lesser extent by CYP2C8 and CYP2D6. It should not be taken with strong CYP3A inducers. Coadministration with strong CYP3A inhibitors can increase ripretinib serum concentrations and the risk of toxicity.[9]

DOSAGE AND ADMINISTRATION – The recommended dosage of ripretinib is 150 mg once daily. The tablets should be swallowed whole, not crushed or chewed. A missed dose can be taken if <8 hours have passed since the scheduled dose. The drug should be continued until disease progression or unacceptable toxicity occurs. The labeling specifies a number of dosage adjustments that should be made if adverse effects occur.

CONCLUSION – Fourth-line treatment with the oral tyrosine kinase inhibitor ripretinib *(Qinlock)* extended progression-free survival in patients with treatment-refractory gastrointestinal stromal tumors (GISTs) in one clinical trial. A trial comparing ripretinib and sunitinib *(Sutent)* for second-line treatment of advanced GIST is ongoing. ■

1. V Indio et al. Integrated molecular characterization of gastrointestinal stromal tumors (GIST) harboring the rare D842V mutation in PDGFRA gene. Int J Mol Sci 2018; 19:732.
2. K Akahoshi et al. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. World J Gastroenterol 2018; 24:2806.
3. S Farag et al. Revolutions in treatment options in gastrointestinal stromal tumours (GISTs): the latest updates. Curr Treat Options Oncol 2020; 21:55.
4. Regorafenib (Stivarga) for metastatic colorectal cancer and GIST. Med Lett Drugs Ther 2013; 55:36.
5. Avapritinib (Ayvakit) for GIST. Med Lett Drugs Ther 2021; 63:23.
6. BD Smith et al. Ripretinib (DCC-2618) is a switch control kinase inhibitor of a broad spectrum of oncogenic and drug-resistant KIT and PDGFRA variants. Cancer Cell 2019; 35:738.
7. JY Blay et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020; 21:923.
8. J Nemunaitis et al. Intrigue: phase III study of ripretinib versus sunitinib in advanced gastrointestinal stromal tumor after imatinib. Future Oncol 2020; 16:4251.
9. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. Med Lett Drugs Ther 2020 September 10 (epub). Available at: medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.

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: The AAFP has reviewed The Medical Letter Continuing Education Program, and deemed it acceptable for AAFP credit. Term of approval is from 01/01/2021 to 12/31/2021. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. Credit approval includes the following session(s): 2.00 Enduring Materials, Self-Study AAFP Prescribed Credit(s) — The Medical Letter Continuing Education Program - Issue 1621.

AAPA: This activity has been reviewed by the AAPA Review Panel and is compliant with AAPA CME Criteria. Term of approval begins 01/01/2020. Term of approval is for one year from this date. Approval for 2021 is pending at this time. This activity is designated for 52.00 AAPA Category 1 CME credits. 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.

In addition to the Principal Faculty above, the following have also contributed to this activity:
Michael P. Viscusi, Pharm.D., Associate Editor: no disclosure or potential conflict of interest to report.

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. Review the efficacy and safety of bamlanivimab and etesevimab for COVID-19.
2. Review the efficacy and safety of the fixed-dose combination of elagolix/estradiol/norethindrone acetate *(Oriahnn)* for treatment of heavy menstrual bleeding with fibroids.
3. Discuss the efficacy of semaglutide in reducing weight in patients with or without type 2 diabetes.
4. Discuss the evidence supporting the use of low-dose colchicine in patients with coronary artery disease.
5. Discuss the effect that the migraine drug erenumab *(Aimovig)* has on blood pressure.
6. Review the efficacy and safety of ripretinib *(Qinlock)* for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumors.

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 version 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

Note: The participant should read the post-activity questions prior to beginning the activity. After careful review of the text, tables, and cited references, the participant should take time to reflect on how the newly acquired knowledge will be applied to clinical practice, affect patient care, and improve outcomes.

Issue 1621 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #61-70 in Comprehensive Activity #84, available July 2021)

An EUA for Bamlanivimab and Etesevimab for COVID-19

1. Bamlanivimab and etesevimab are authorized for use together for treatment of patients with COVID-19 who have:
   a. mild to moderate disease and are at high risk of progressing to severe disease and/or hospitalization
   b. moderate disease requiring high-flow oxygen
   c. severe disease requiring mechanical ventilation
   d. all of the above

2. Which of the following statements about the use of bamlanivimab and etesevimab together for treatment of COVID-19 is true?
   a. treatment-emergent variants are less likely to emerge with use of the combination than with bamlanivimab alone
   b. the combination has retained activity against the B.1.1.7 (UK) variant of SARS-CoV-2
   c. the combination is likely to have reduced activity against the B.1.351 (South African) variant of SARS-CoV-2
   d. all of the above

***Oriahnn* for Fibroid-Associated Heavy Menstrual Bleeding**

3. In *Oriahnn*, estradiol and norethindrone acetate are added to the morning dose of elagolix to:
   a. improve the efficacy of elagolix
   b. reduce the size of uterine fibroids
   c. reduce hypoestrogenic adverse effects
   d. reduce the risk of venous thromboembolism

4. The combination of elagolix, estradiol, and norethindrone acetate *(Oriahnn)* can cause:
   a. alopecia
   b. hot flushes
   c. hypertension
   d. all of the above

5. Use of elagolix/estradiol/norethindrone acetate *(Oriahnn)* is limited to 24 months because of a risk of:
   a. venous thromboembolism
   b. endometrial cancer
   c. irreversible bone loss
   d. breast cancer

Semaglutide *(Ozempic)* for Weight Loss

6. The most effective treatment for long-term weight loss and reduction of obesity-related comorbidities is:
   a. phentermine/topiramate
   b. liraglutide
   c. orlistat
   d. bariatric surgery

7. In clinical trials in overweight or obese adults without type 2 diabetes, mean weight loss after 68 weeks' treatment with semaglutide 2.4 mg SC once weekly was about:
   a. 5 kg
   b. 8 kg
   c. 16 kg
   d. 22 kg

Low-Dose Colchicine for Coronary Artery Disease

8. In the clinical trials showing that addition of colchicine to standard therapy was beneficial in coronary artery disease, most patients had a history of:
   a. heart failure
   b. ischemic stroke
   c. acute coronary syndrome
   d. hypertension

9. The most common adverse effects of colchicine are:
   a. dermatologic
   b. gastrointestinal
   c. muscular
   d. renal

In Brief: Hypertension with Erenumab *(Aimovig)*

10. Most cases of hypertension reported with use of erenumab were associated with:
    a. need for hospitalization
    b. an onset after the first or second dose of the drug
    c. an onset >7 days after the most recent dose
    d. absence of preexisting hypertension

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-21-621-H01-P; Release: March 25, 2021, Expire: March 24, 2022
Comprehensive Activity 84: 0379-0000-21-084-H01-P; Release: July 2021, Expire: July 2022