

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 45, N° 10

6 septembre 2021

ML
1630

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

En bref : Syndrome de Guillain-Barré avec le vaccin contre la COVID-19 de

Johnson & Johnsonp. 73

Myfembree contre les règles abondantes liées aux fibromesp. 73

Ponésimod (*Ponvory*) pour le traitement de la sclérose en plaquesp. 75

Fenfluramine (*Fintepla*) pour le syndrome de Dravetp. 78

Message Important à propos du Copyright

Les publications du Medical Letter sont protégés par les règlements américains et internationaux sur le copyright. Il est interdit de transmettre, reproduire ou distribuer le contenu de La Lettre Médicale.

Il est strictement interdit de partager un mot de passe avec un non-abonné ou de distribuer le contenu de ce site à une tierce partie.

En accédant à et en lisant le contenu ci-joint, j'accepte de me conformer aux règlements américains et internationaux sur le copyright et ces conditions du Medical Letter, Inc.

Pour plus de renseignements, cliquez sur: [Subscriptions](#), [Site Licenses](#), [Reprints](#)

Ou appelez le service à la clientèle: 800-211-2769

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 45, N° 10 (ML 1630)

6 septembre 2021

ML
1630

DANS CE NUMÉRO

En bref : Syndrome de Guillain-Barré avec le vaccin contre la COVID-19 de Johnson & Johnson	p. 73
Myfembree contre les règles abondantes liées aux fibromes	p. 73
Ponésimod (Ponvory) pour le traitement de la sclérose en plaques	p. 75
Fenfluramine (Fintepla) pour le syndrome de Dravet	p. 78

EN BREF

Syndrome de Guillain-Barré avec le vaccin contre la COVID-19 de Johnson & Johnson

Le 12 juillet 2021, la FDA a ajouté une mise en garde à la fiche signalétique du vaccin à base d'adénovirus contre la COVID-19 de Johnson & Johnson (Janssen) concernant un risque accru de syndrome de Guillain-Barré (SGB) après l'administration du produit¹. Santé Canada n'a pas encore émis une mise en garde semblable. Au Canada, le vaccin contre la COVID-19 de Johnson & Johnson est homologué, mais n'est pas commercialisé.

La mise en garde repose sur 100 cas de SGB rapportés au Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) américain après l'administration du vaccin de Johnson & Johnson. La plupart des cas sont survenus dans les 42 jours suivant la vaccination; 95 des 100 personnes ayant développé le SGB ont dû être hospitalisées et une est décédée. Environ 12,5 millions de doses du vaccin de Johnson & Johnson avaient été administrées au moment de la publication de l'avertissement^{2,3}.

Selon les CDC, 3000 à 6000 cas de SGB sont signalés chaque année aux États-Unis. L'Agence de la santé publique du Canada estime à 600-700 le nombre de nouveaux cas de SGB chaque année. Dans de nombreux cas, le SGB survient à la suite d'une infection virale ou bactérienne, y compris la COVID-19⁴. Le SGB a été signalé après l'administration d'autres vaccins, y compris le vaccin à base d'adénovirus contre la COVID-19 d'Oxford-AstraZeneca (qui n'est pas autorisé aux États-Unis; homologué au Canada)⁵.

Les personnes ayant reçu le vaccin de Johnson & Johnson qui développent une faiblesse ou des picotements qui s'aggravent ou qui s'étendent dans les jambes ou les bras, ou qui ont une difficulté à marcher, à effectuer des mouvements faciaux ou oculaires, à contrôler leur vessie ou à aller à la selle doivent immédiatement consulter un médecin. Les vaccins contre la COVID-19 à base d'ARNm de Pfizer-BioNTech et de Moderna n'ont pas à ce jour été associés au SGB². ■

1. FDA. Fact sheet for healthcare providers administering vaccine (vaccination providers). Emergency Use Authorization (EUA) of the Janssen COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). July 12, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3e6KEaD>. Consulté le 15 juillet 2021.
2. FDA News Release. Coronavirus (COVID-19) update: July 13, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3zg9NHt>. Consulté le 15 juillet 2021.
3. Johnson & Johnson. Johnson & Johnson statement on COVID-19 vaccine (7/12). July 12, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3kmg6EY>. Consulté le 15 juillet 2021.
4. S Abu-Rumeileh et coll. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. J Neurol 2021; 268:1133.
5. CM Allen et coll. Guillain-Barré syndrome variant occurring after SARS-CoV-2 vaccination. Ann Neurol 2021 June 10 (epub).

► Myfembree contre les règles abondantes liées aux fibromes

L'association à dose fixe de l'antagoniste des récepteurs de la gonadolibérine (GnRH) rélugolix, de l'œstrogène estradiol et de la progestérone acétate de noréthindrone par voie orale Myfembree (Myovant/Pfizer; non homologuée au Canada) est homologuée par la FDA pour le traitement des règles abondantes liées aux léiomyomes utérins (fibromes) chez les femmes non ménopausées. Il s'agit du deuxième médicament à recevoir l'homologation aux États-Unis dans cette indication; *Oriahnn* (non homologué au Canada), qui contient l'antagoniste des récepteurs de la GnRH élagolix en association avec l'estradiol et l'acétate de noréthindrone, a été homologué récemment¹. Le rélugolix a déjà reçu l'homologation en 2020 sous le nom d'*Orgovyx* (non homologué au Canada) pour le traitement du cancer avancé de la prostate.

TRAITEMENT STANDARD – De 20 à 30 % des femmes non ménopausées ont des règles abondantes généralement liées aux fibromes utérins². Un contraceptif combiné (sous forme orale, de timbre ou d'anneau vaginal) ou un stérilet à libération de lévonorgestrel, comme *Mirena*, est souvent utilisé pour traiter les règles abondantes, mais ces médicaments ne réduisent pas la taille du fibrome. Les contraceptifs oraux et injectables à base de progestérone, l'acide tranexamique oral (*Cyklokapron* et génériques; *Lysteda* et génériques aux É.-U.) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) oraux sont aussi utilisés, mais ils sont moins efficaces^{3,4}. Les préparations injectables d'agonistes de la GnRH sont efficaces, mais

elles causent la suppression gonadique prolongée et des effets indésirables hypo-œstrogéniques. *Oriahnn* est une option orale efficace, mais il doit être pris deux fois par jour et la durée du traitement est de 24 mois au maximum en raison d'un risque de perte osseuse irréversible.

Les traitements non pharmacologiques sont l'embolisation de l'artère utérine, l'ablation de l'endomètre, la myomectomie et l'hystérectomie.

MODE D'ACTION – Tout comme l'élagolix, le **rélugolix** inhibe la signalisation de la GnRH endogène en se liant à ses récepteurs dans l'hypophyse freinant ainsi la libération de l'hormone lutéinisante (LH) et de la folliculo-stimuline (FSH). La suppression de la LH et de la 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 contrer les effets indésirables hypo-œstrogéniques de rélugolix, comme les symptômes vasomoteurs et la baisse de la densité minérale osseuse (DMO).

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Antagoniste des récepteurs de la gonadolibérine (GnRH)
Voie d'administration	Orale
Préparation	Les comprimés <i>Myfembree</i> contiennent 40 mg de rélugolix, 1 mg d'estradiol et 0,5 mg d'acétate de noréthindrone
T _{max}	2,0 heures
Métabolisme	Principalement par les CYP3A et dans une moindre mesure par le CYP2C8
Élimination	Selles (81 %); urine (4,1 %)
Demi-vie	61,5 heures

ÉTUDES CLINIQUES – Pour homologuer *Myfembree*, la FDA s'est basée sur 2 études identiques avec répartition aléatoire et à double insu de 24 semaines (LIBERTY-1 et LIBERTY-2), totalisant 770 femmes non ménopausées qui avaient des règles abondantes liées aux fibromes. Dans les deux études, un nombre significativement plus élevé de femmes sous le traitement d'association (rélugolix à 40 mg, estradiol à 1 mg et acétate de noréthindrone à 0,5 mg) que de femmes sous le placebo ont eu une perte sanguine menstruelle < 80 mL et une réduction ≥ 50 % de la perte menstruelle par rapport au départ durant les 35 derniers jours du traitement (paramètre d'évaluation principal; voir le Tableau 2). Les pertes sanguines

Tableau 2. Résultats des études cliniques sur *Myfembree*

Étude	Traitement	Taux de réponse ¹	Perte menstruelle ²
LIBERTY-1 ³ (N = 388)	Rélugolix à 40 mg ⁴	73 %*	84,3 %*
	Placebo	19 %	23,2 %
LIBERTY-2 ³ (N = 382)	Rélugolix à 40 mg ⁴	71 %*	84,3 %*
	Placebo	15 %	15,1 %

* Différence statistiquement significative c. placebo.

1. Proportion de femmes ayant rapporté une perte menstruelle < 80 mL et une réduction ≥ 50 % de la perte menstruelle durant les 35 derniers jours du traitement, le paramètre d'évaluation principal.

2. Réduction moyenne du volume menstruel entre l'inclusion et la semaine 24, un paramètre d'évaluation secondaire.

3. A Al-Hendy et coll. N Engl J Med 2021; 384:630.

4. En plus de 1 mg d'estradiol et de 0,5 mg d'acétate de noréthindrone.

ont été réduites dès la semaine 4 et cette réduction a persisté jusqu'à la semaine 24. Les femmes sous l'association ont rapporté une baisse significative de la douleur, de la détresse liée aux saignements, de l'inconfort pelvien, de l'anémie et du volume utérin, mais pas du volume des fibromes⁵.

Aucune étude n'a directement comparé le rélugolix à l'élagolix (en plus d'un traitement hormonal dans les deux cas) pour traiter les règles abondantes liées aux fibromes, mais le taux de réponse avec les deux médicaments semble être semblable (71-73 % sous *Myfembree* c. 69-77 % sous *Oriahnn*)¹.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans les études LIBERTY-1 et LIBERTY-2, les effets indésirables les plus fréquents de *Myfembree* (survenus chez ≥ 5 % des patientes) étaient céphalées, bouffées vasomotrices et hypertension. Sont également possibles, saignements utérins anormaux, baisse de la libido, éclaircissement et perte capillaire, troubles de l'humeur, arthralgies, prise pondérale ainsi que hausse des transaminases hépatiques.

Dans les deux études, la variation moyenne de la DMO dans la colonne lombaire et la hanche totale n'était pas significativement différente d'un point de vue statistique entre l'inclusion et les semaines 12 et 24 dans les groupes sous le traitement d'association par le rélugolix et sous le placebo. Dans une étude de prolongation (LIBERTY Extension), 476 femmes qui avaient terminé les études LIBERTY-1 ou LIBERTY-2 ont reçu en mode ouvert un traitement d'association par le rélugolix; à 28 semaines, on a observé une réduction moyenne de 0,8 % de la DMO dans la colonne lombaire⁶.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – *In vitro*, le rélugolix est métabolisé principalement par le CYP3A et dans une moindre mesure par le CYP2C8. L'administration concomitante d'un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp) par voie orale augmente les concentrations sériques du rélugolix et n'est donc pas recommandée; si un inhibiteur oral de la P-gp est nécessaire, *Myfembree* doit être pris au moins 6 heures avant l'inhibiteur de la P-gp. L'administration concomitante d'un inducteur de la P-gp et d'un inducteur puissant des CYP3A réduit l'efficacité de *Myfembree* et doit être évitée⁷.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – *Myfembree* est contre-indiqué pendant la grossesse. Les femmes qui prennent

Tableau 3. Contre-indications de *Myfembree*

- ▶ Grossesse
- ▶ Risque élevé de troubles thrombotiques artériels, veineux ou thromboemboliques¹
- ▶ Ostéoporose
- ▶ Cancer du sein ou autres cancers hormonosensibles
- ▶ Insuffisance ou maladie hépatique
- ▶ Saignements utérins anormaux d'origine inconnue

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 si âgées de ≥ 35 ans

Points clés : Rélugolix/estradiol/acétate de noréthindrone (Myfembree)

- ▶ Association à dose fixe par voie orale de l'antagoniste des récepteurs de la gonadolibérine (GnRH) rélugolix, d'estradiol et d'acétate de noréthindrone, homologuée par la FDA pour le traitement des règles abondantes liées aux fibromes utérins chez les femmes non ménopausées.
- ▶ Non homologué au Canada.
- ▶ Le rélugolix abaisse les concentrations sériques des gonadotrophines et des hormones sexuelles ovariennes, ce qui réduit les saignements menstruels. L'estradiol et l'acétate de noréthindrone sont inclus comme traitement hormonal « d'appoint » pour contrer les effets indésirables hypo-œstrogéniques du rélugolix.
- ▶ Dans deux études cliniques, l'association a significativement réduit les pertes menstruelles par rapport au placebo chez les femmes non ménopausées qui avaient des règles abondantes liées aux fibromes.
- ▶ Bouffées de chaleur, céphalées, hypertension, alopécie et saignements utérins anormaux sont possibles.
- ▶ Le médicament ne doit pas être pris pendant plus de 24 mois en raison du risque de perte osseuse irréversible.
- ▶ Aux États-Unis, un traitement de 28 jours par *Myfembree* coûte 975 \$ US.

Myfembree 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 de rélugolix dans le lait maternel ni à ses effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait. Le rélugolix a été détecté dans le lait de rates qui allaitent.

POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT – Les comprimés *Myfembree* contiennent 40 mg de rélugolix, 1 mg d'estradiol et 0,5 mg d'acétate de noréthindrone. La posologie recommandée est d'un comprimé une fois par jour. Le traitement d'association doit être instauré le plus tôt possible après le début des règles et au plus tard 7 jours après. Si une dose prévue est oubliée, elle doit être prise dès que possible le même jour. Tout comme *Oriahnn*, *Myfembree* ne doit pas être utilisé pendant plus de 24 mois en raison du risque de perte osseuse irréversible. Aux États-Unis, le prix d'un traitement de 28 jours par *Myfembree* ou *Oriahnn* s'élève à 974,50 \$ US⁸.

CONCLUSION – L'association à dose fixe par voie orale de l'antagoniste des récepteurs de la gonadolibérine rélugolix, d'estradiol et d'acétate de noréthindrone *Myfembree* (non homologué au Canada) réduit les pertes menstruelles chez les femmes non ménopausées qui ont des léiomyomes utérins (fibromes). À prise unique quotidienne, il est plus pratique qu'*Oriahnn* (non homologué au Canada), l'association à dose fixe de l'antagoniste des récepteurs de la GnRH élagolix, d'estradiol et d'acétate de noréthindrone, qui doit être prise deux fois par jour. Malgré l'inclusion d'estradiol et d'acétate de noréthindrone pour contrer les effets hypo-œstrogéniques de l'antagoniste des récepteurs de la GnRH, une baisse de la densité minérale osseuse (DMO), qui serait irréversible, est survenue à l'emploi de *Myfembree* et d'*Oriahnn*; le traitement par ces deux médicaments est ainsi limité à 24 mois. Reste à comparer *Myfembree* à *Oriahnn* ou à d'autres options pharmacologiques et chirurgicales pour traiter les règles abondantes liées aux fibromes. ■

1. Oriahnn contre les règles abondantes liées à des fibromes. *Lettre Médicale* 2021; 45:3.
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. A Al-Hendy et coll. Treatment of uterine fibroid symptoms with relugolix combination therapy. *N Engl J Med* 2021; 384:630.
6. A Al-Hendy et coll. LIBERTY: long-term extension study demonstrating one-year efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with symptomatic uterine fibroids. *Fertil Steril* 2020; 114 (Suppl):E1.
7. 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.
8. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : *AnalySource® Monthly*. 5 juillet 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/drug-pricing-policy.

▶ Ponésimod (*Ponvory*) pour le traitement de la sclérose en plaques

Santé Canada et la FDA ont homologué le modulateur des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate (S1P) ponésimod (*Ponvory* – Janssen) pour le traitement des formes récidivantes de la sclérose en plaques (SP), y compris le syndrome clinique isolé (épisode neurologique initial), la SP cyclique (récurrente-rémittente) et la SP progressive secondaire (SPPS) évolutive chez les adultes. Au Canada, le ponésimod est homologué exclusivement pour le traitement de la SP cyclique. Le ponésimod est le quatrième modulateur des récepteurs de la S1P par voie orale à avoir reçu l'homologation au Canada et aux États-Unis pour le traitement unique quotidien des formes récidivantes de SP; l'ozanimod (*Zeposia*) et le siponimod (*Mayzent*) sont également homologués chez les adultes, et le fingolimod (*Gilenya* et génériques; *Gilenya* aux É.-U.) est indiqué chez les patients de ≥ 10 ans¹⁻³.

SP RÉCIDIVANTE – Au début de la maladie, la SP est cyclique chez environ 85 % des patients. La SPPS apparaît plus tard chez beaucoup de ces patients. Le traitement pharmacologique comprend habituellement un médicament modificateur de la maladie, des corticostéroïdes contre les exacerbations aiguës et d'autres médicaments pour soulager les symptômes tels que fatigue, dépression et douleur.

Médicaments parentéraux – Un médicament modificateur de la maladie très efficace tel que le natalizumab (*Tysabri*) ou un anticorps anti-CD20 (p. ex. ofatumumab) est généralement recommandé pour le traitement initial de la SP récidivante très évolutive. Ces médicaments augmenteraient le risque d'infection, notamment de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), une maladie potentiellement mortelle causée par le virus JC. L'interféron bêta (*Rebif* et autres) et l'acétate de glatiramère (*Copaxone* et autres) sont moins

efficaces pour réduire le taux de rechutes, mais ils sont aussi moins toxiques.

Médicaments oraux – Parmi les médicaments par voie orale pouvant traiter les poussées de SP, les modulateurs des récepteurs de la S1P et le fumarate de diméthyle (*Tecfidera* et génériques) semblent être plus efficaces que l'inhibiteur de la synthèse des pyrimidines tériflunomide (*Aubagio*). Le fingolimod et l'ozanimod se sont montrés être plus efficaces que l'interféron bêta-1a pour réduire le taux de rechute et l'accumulation des lésions. Comparativement au placebo, le fingolimod et le siponimod ont démontré pouvoir ralentir la progression de l'invalidité^{4,5}.

MODE D'ACTION – À l'instar du fingolimod, de l'ozanimod et du siponimod, le ponésimod se lie aux récepteurs 1 de la S1P (S1PR1), qui sont les récepteurs de la S1P exprimés de manière prédominante sur les lymphocytes et les cellules cardiaques, et y exerce un effet antagoniste fonctionnel. Le blocage des S1PR1 inhibe la migration des lymphocytes depuis les ganglions lymphatiques vers le sang périphérique et réduit l'infiltration du SNC par les lymphocytes T. Au contraire du fingolimod, qui se lie aux récepteurs 1, 3, 4 et 5 de la S1P, le siponimod et l'ozanimod se lient sélectivement aux récepteurs 1 et 5. Le ponésimod se lie uniquement aux récepteurs 1; la signification clinique de cette sélectivité accrue est inconnue^{6,7}.

ÉTUDES CLINIQUES – Pour homologuer le ponésimod, la FDA s'est appuyée sur une étude à double insu de 108 semaines (OPTIMUM) dans le cadre de laquelle 1133 patients de 18 à 55 ans atteints de SP récidivante ont été répartis aléatoirement à 20 mg de ponésimod ou à 14 mg de tériflunomide une fois par jour. Le taux de rechute annualisé (paramètre d'évaluation principal) était significativement réduit sous le ponésimod par rapport au tériflunomide (de 30,5 %; 0,202 c. 0,290). Comparativement au tériflunomide, le ponésimod a aussi significativement réduit le nombre de nouvelles lésions ou de lésions en expansion à l'IRM en séquence T2 (de 55,7 %; 1,40 c. 3,16) et le nombre de lésions rehaussées au gadolinium en séquence T1 (de 58,5 %; 0,18 c. 0,43), mais il n'a pas ralenti la progression de l'invalidité à 12 et 24 semaines⁸.

EFFETS INDÉSIRABLES – Le ponésimod abaisse la numération lymphocytaire dans le sang et augmente le risque d'infection. Les effets indésirables du ponésimod, rapportés chez ≥ 10 % des patients et à un taux plus élevé que sous le tériflunomide dans l'étude OPTIMUM, étaient infections des voies respiratoires supérieures (37 c. 34 %), hausse des transaminases hépatiques (23 c. 12 %) et hypertension (10 c. 9 %).

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Modulateur des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate
Présentation	Comprimés à 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 et 20 mg
Voie d'administration	Orale
Métabolisme	Multiplés enzymes, y compris le CYP3A4 et l'UGT1A1
Excrétion	Selles (57-80 %); urine (10-18 %)
Demi-vie	33 heures

Points clés : Ponésimod (*Ponvory*)

- ▶ Quatrième modulateur des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate (S1P) par voie orale à recevoir l'homologation de Santé Canada et de la FDA pour le traitement unique quotidien des formes récidivantes de la SP.
- ▶ Dans une étude avec répartition aléatoire et à double insu, le ponésimod a réduit le taux de rechute et l'accumulation des lésions, mais n'a pas ralenti la progression de l'invalidité, comparativement au téraflunomide.
- ▶ Tout comme les autres modulateurs de la S1P, le ponésimod pourrait augmenter le risque d'infection et causer la bradycardie et un retard de la conduction auriculo-ventriculaire.
- ▶ Le ponésimod n'a pas été comparé aux autres modulateurs de la S1P.
- ▶ Aux États-Unis, le prix d'un traitement d'un an par le ponésimod s'élève à environ 97 000 \$ US. Le prix du traitement n'est pas encore établi au Canada.

Les modulateurs des récepteurs de la S1P, y compris le ponésimod, causent la bradycardie, le retard de la conduction auriculo-ventriculaire, l'allongement de l'intervalle QT, l'encéphalite à herpès simplex, la méningite à virus de la varicelle-zona, la méningite cryptococcique mortelle, des tumeurs malignes de la peau et l'œdème maculaire. Des réductions proportionnelles à la dose de la fonction respiratoire sont possibles, et on ignore si elles sont réversibles. Des cas de LEMP, de syndrome d'encéphalopathie réversible postérieure et d'aggravation sévère de la SP ont été rapportés à l'arrêt du traitement par le fingolimod.

CONTRE-INDICATIONS – Le ponésimod est contre-indiqué chez les patients qui présentent des antécédents au cours des 6 derniers mois d'infarctus du myocarde, d'angine instable, d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire, d'insuffisance cardiaque décompensée nécessitant l'hospitalisation, ou d'insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la NYHA. Le ponésimod est également contre-indiqué chez les personnes atteintes d'un bloc AV du deuxième degré (Mobitz II) ou du troisième degré, d'une maladie du sinus ou d'un bloc sino-auriculaire, à moins qu'elles portent un stimulateur cardiaque fonctionnel.

COVID-19 – Le traitement modificateur de la maladie pour le traitement de la SP n'est pas associé à un risque accru d'infection par le SRAS-CoV-2 ni de COVID-19 grave, mais les données sont limitées⁹. Dans une étude, la baisse du taux sérique de S1P était liée à des cas plus graves de COVID-19¹⁰. La *National Multiple Sclerosis Society* recommande aux patients atteints de SP stable de terminer leur série vaccinale contre la COVID-19 au moins 2 à 4 semaines avant de recevoir un modulateur des récepteurs de la S1P. Les patients déjà sous un modulateur des récepteurs de la S1P qui prévoient se faire vacciner doivent continuer à prendre le médicament¹¹.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – La coadministration d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de l'UGT1A1 (p. ex. carbamazépine) pourrait diminuer l'exposition au ponésimod et n'est donc pas recommandée¹².

Tableau 2. Modulateurs des récepteurs S1P pour la SP

Médicament	Posologie d'entretien habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ⁶
Fingolimod ⁷ – Gilenya (Novartis) générique	0,5 mg PO 1 f.p.j.	9095,30 \$ N.D. ²	2752,10 \$ 2217,30
Ozanimod ⁷ – Zeposia (BMS)	0,92 mg PO 1 f.p.j. ³	7386,60	2168,00
Ponésimod ⁷ – Ponvory (Janssen)	20 mg PO 1 f.p.j. ⁴	8083,50	P.E.C.
Siponimod ⁸ – Mayzent (Novartis)	2 mg PO 1 f.p.j. ⁵	8057,70	2826,80

N.D. : non commercialisé aux É.-U. ; P.E.C. : pas encore commercialisé; f.p.j. : fois par jour

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 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 : AnalySource® Monthly 5 juillet 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

2. Les préparations génériques de fingolimod sont homologuées par la FDA, mais ne sont pas encore commercialisées.

3. La dose initiale recommandée est de 0,23 mg 1 fois par jour aux jours 1 à 4, de 0,46 mg 1 fois par jour aux jours 5 à 7 et de 0,92 mg 1 fois par jour ensuite.

4. La posologie doit être augmentée progressivement pendant 15 jours pour passer de 2 à 20 mg.

5. La dose initiale recommandée est de 0,25 mg aux jours 1 et 2, de 0,5 mg au jour 3, de 0,75 mg au jour 4, de 1,25 mg au jour 5 et de 2 mg 1 fois par jour ensuite. Les patients porteurs du génotype du CYP2C9*1/*3 ou *2/*3 doivent prendre 0,25 mg aux jours 1 et 2, 0,5 mg au jour 3, 0,75 mg au jour 4 et 1 mg 1 fois par jour ensuite.

6. 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 d'entretien habituelle chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, juillet 2021).

7. Homologué au Canada exclusivement pour le traitement de la sclérose en plaques cyclique (récurrente-rémittente).

8. Homologué au Canada exclusivement pour le traitement de la sclérose en plaques progressive secondaire.

L'emploi du ponésimod avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT¹³ ou qui ralentissent la fréquence cardiaque n'est généralement pas recommandé, mais les bêtabloquants peuvent être instaurés chez les patients qui reçoivent des doses stables du médicament.

En raison du risque d'effets immunosuppresseurs additifs, le ponésimod ne doit pas être instauré après un traitement par l'alemtuzumab (*Lemtrada*). Le ponésimod pourrait réduire l'efficacité des vaccins, et les vaccins vivants atténués pourraient théoriquement causer une infection chez les patients qui prennent ce médicament. Les vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés dans le mois qui précède l'instauration du traitement par le ponésimod, pendant le traitement, et pendant 1 à 2 semaines après l'avoir arrêté.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Dans les études animales, le ponésimod a augmenté la mortalité embryofœtale et le nombre de malformations fœtales. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par le ponésimod et une semaine après l'avoir arrêté. Le ponésimod a été détecté dans le lait de rates qui allaitent.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Le ponésimod est conditionné dans des trousse de démarrage contenant 14 comprimés de 2 à 10 mg et en flacons de 30 comprimés à 20 mg. Au Canada, le ponésimod est conditionné en plaquettes alvéolées contenant vingt-huit comprimés de

20 mg. La posologie doit être progressivement augmentée pour passer de 2 mg 1 fois par jour à 20 mg 1 fois par jour sur 15 jours.

Une FSC, des analyses de la fonction hépatique, un ECG, le dépistage des anticorps anti-virus de la varicelle-zona ainsi qu'un examen ophtalmologique sont recommandés avant d'instaurer un traitement par le ponésimod. Les patients atteints de bradycardie sinusale (fréquence cardiaque < 55 bpm) ou de bloc AV du premier ou du deuxième degré (Mobitz I), ou ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque doivent être surveillés dans un établissement de santé pendant 4 heures après la première dose.

CONCLUSION – Dans une étude menée auprès d'adultes atteints d'une forme récidivante de SP, le modulateur des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate (S1P) par voie orale ponésimod (*Ponvory*) a davantage réduit le taux de rechute et l'accumulation des lésions que le tériflunomide (*Aubagio*) par voie orale, un comparateur modestement efficace, mais il ne s'est pas montré être significativement plus efficace pour ralentir la progression du handicap. Tout comme les autres modulateurs des récepteurs de la S1P, le ponésimod pourrait accroître le risque d'infection et causer la bradycardie et un retard de la conduction auriculo-ventriculaire. Reste à comparer son efficacité et son innocuité à celles des autres modulateurs des récepteurs de la S1P. ■

1. Fingolimod par voie orale (Gilenya) contre la sclérose en plaques. Lettre Médicale 2011; 34:74.
2. Ozanimod (Zeposia) pour traiter la sclérose en plaques. Lettre Médicale 2020; 44:84.
3. Siponimod (Mayzent) – un nouveau médicament contre la sclérose en plaques. Lettre Médicale 2019; 43:22.
4. Médicaments contre la sclérose en plaques. Lettre Médicale 2021; 44:202.
5. L Kappos et coll. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology* 2015; 84:1582.
6. BZ Chaudhry et coll. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators for the treatment of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2017; 14:859.
7. RP Dash et coll. Ponesimod, a selective sphingosine 1-phosphate (S1P1) receptor modulator for autoimmune diseases: review of clinical pharmacokinetics and drug disposition. *Xenobiotica* 2018; 48:442.
8. L Kappos et coll. Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the active-comparator phase 3 OPTIMUM study: a randomized, clinical trial. *JAMA Neurol* 2021; 78:558.
9. C Louapre et coll. Clinical characteristics and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 and multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2020; 77:1079.
10. G Marfia et coll. Decreased serum level of sphingosine-1-phosphate: a novel predictor of clinical severity in COVID-19. *EMBO Mol Med* 2021; 13:e13424.
11. National Multiple Sclerosis Society. Timing MS medications with COVID-19 vaccines. June 9, 2021. Accessible à : <http://bit.ly/3sN8MDq>. Consulté le 22 juillet 2021.
12. 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.
13. RL Woosley et coll. QT drugs list. Accessible à : www.crediblemeds.org. Consulté le 22 juillet 2021.

Fenfluramine (*Fintepla*) pour le syndrome de Dravet

La FDA a homologué la fenfluramine en solution orale (*Fintepla* – Zogenix; non homologuée au Canada) pour le traitement des crises épileptiques chez les patients de ≥ 2 ans atteints du syndrome de Dravet. Il est le troisième médicament à recevoir l'homologation dans cette indication aux États-Unis. Le stiripentol (*Diacomit*; non homologué au Canada) et le dérivé purifié de la marijuana cannabidiol (*Epidiolex*; non homologué au Canada) sont déjà homologués.

SYNDROME DE DRAVET – Le syndrome de Dravet, une encéphalopathie épileptique pédiatrique rare principalement causée par des mutations du gène de la sous-unité $\alpha 1$ du canal sodique dépendant du voltage (SCN1A), se caractérise par des crises épileptiques qui apparaissent, avant l'âge d'un an, des crises épileptiques de divers types et réfractaires, le déclin du développement neurologique et un fort taux de mortalité¹.

TRAITEMENT STANDARD – Le valproate (*Depakene* et génériques; *Depakote* et autres aux É.-U.) est généralement utilisé en première intention pour traiter le syndrome de Dravet; le clobazam (*Onfi* et génériques; génériques seulement au Canada) est ajouté si les crises demeurent mal maîtrisées. Le topiramate (*Topamax* et génériques) et le lévétiracétam (*Keppra* et génériques) sont d'autres options thérapeutiques.

Un traitement adjuvant par le stiripentol ou le cannabidiol permet de réduire la fréquence des crises chez les enfants atteints du syndrome de Dravet réfractaire au traitement^{2,3}. Le stiripentol semble être plus efficace que le cannabidiol, mais il n'existe pas d'études comparatives. Le stiripentol est homologué chez les patients de ≥ 2 ans qui prennent le clobazam, et le cannabidiol est homologué chez les patients de ≥ 1 an.

MODE D'ACTION – Le mécanisme par lequel la fenfluramine exerce son effet antiépileptique est inconnu. La fenfluramine et son métabolite norfenfluramine empêchent les protéines de transport de la sérotonine de capturer la sérotonine (5-HT), ce qui augmente le taux extracellulaire de 5-HT. Ils exercent également un effet agoniste sur de nombreux récepteurs

Tableau 1. Pharmacologie

Voie d'administration	Orale
Présentation	Solution orale de 2,2 mg/mL
T _{max}	4-5 heures
Métabolisme	Principalement par les CYP1A2, 2B6 et 2D6, et dans une moindre mesure par les CYP2C9, 2C19 et 3A4/5, en norfenfluramine, qui est désaminée et oxydée en métabolites inactifs
Élimination	Urine (> 90 %); selles (< 5 %)
Demi-vie	20 heures

Tableau 2. Résultats des études cliniques sur la fenfluramine

Traitement ¹	Réduction de la fréquence des crises c. placebo ²	Taux de répondeurs ³
Étude 1 (14 semaines; N = 119)⁴		
Fenfluramine à 0,2 mg/kg/jour	-32,4 %*	38 %*
Fenfluramine à 0,7 mg/kg/jour	-62,3 %*	68 %*
Placebo		12 %
Étude 2 (15 semaines; N = 87)⁵		
Fenfluramine à 0,4 mg/kg/jour	-54,0 %*	54 %*
Placebo		5 %

* Différence statistiquement significative c. placebo

1. En plus du traitement standard. Dans l'étude 2, tous les patients recevaient aussi le stiripentol, qui augmente l'exposition à la fenfluramine.

2. Réduction de la fréquence moyenne des crises épileptiques c. placebo par période de 28 jours par rapport aux valeurs initiales, durant la phase de traitement de 14 semaines de l'étude 1 ou de 15 semaines de l'étude 2. Paramètre d'évaluation principal (paramètre d'évaluation secondaire pour la dose de 0,2 mg/kg/jour). La fréquence initiale moyenne des crises épileptiques sur 28 jours était de 40,3 dans l'étude 1 et d'environ 25 dans l'étude 2.

3. Pourcentage de patients ayant obtenu une réduction ≥ 50 % des crises épileptiques pendant la phase de traitement (un paramètre d'évaluation secondaire).

4. Les patients ont été répartis aléatoirement à une phase d'augmentation de la dose de 2 semaines, suivie d'une phase de traitement d'entretien de 12 semaines. L. Lagae et coll. Lancet 2019; 394:2243.

5. Les patients ont été répartis à une phase d'augmentation de la dose de 3 semaines, suivie d'une phase de traitement d'entretien de 12 semaines. R Nabbut et coll. JAMA Neurol 2020; 77:300.

sérotoninergiques dans le SNC¹. De plus, la fenfluramine exerce une activité sur les récepteurs neuronaux sigma-1, qui contribuerait à son effet antiépileptique⁴.

ÉTUDES CLINIQUES – L'homologation de la fenfluramine a reposé sur 2 études avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo, menées auprès de 287 patients de 2 à 18 ans atteints du syndrome de Dravet réfractaire au traitement^{5,6}. Les patients prenaient de 1 à 4 antiépileptiques en concomitance dans l'étude 1, et de 2 à 4 antiépileptiques dans l'étude 2, principalement le valproate, le clobazam et le topiramate. Dans l'étude 2, mais pas dans l'étude 1, tous les traitements antiépileptiques comprenaient le stiripentol, qui augmente l'exposition à la fenfluramine.

Dans les deux études, le paramètre d'évaluation principal était la variation par rapport aux valeurs initiales de la fréquence moyenne des crises épileptiques sur 28 jours. Toutes les doses de fenfluramine ont significativement réduit la fréquence des crises par rapport au placebo. La proportion de patients ayant obtenu une réduction ≥ 50 % de la fréquence moyenne des crises (taux de répondeurs) était elle aussi significativement plus élevée sous la fenfluramine (voir le Tableau 2). Les intervalles médians les plus longs sans crise épileptique sous la fenfluramine étaient de 25 jours sous la dose de 0,7 mg/kg/jour, de 22 jours sous la dose de 0,4 mg/kg/jour et de 15 jours sous la dose de 0,2 mg/kg/jour, comparativement à 9,5 et 13 jours sous le placebo.

EFFETS INDÉSIRABLES – Les effets indésirables liés à la fenfluramine, observés chez ≥ 10 % des patients et à un taux plus élevé que sous le placebo, étaient perte d'appétit, somnolence, fatigue, ataxie, trouble de l'équilibre, hausse de la tension artérielle, hypersalivation, fièvre, infection des voies respiratoires supérieures, vomissements, perte pondérale, chutes et état de mal épileptique.

Les comprimés de fenfluramine (*Pondimin*) et de dexfenfluramine (*Redux*; jamais homologué au Canada) étaient administrés à des doses de 60 à 120 mg/jour,

Tableau 3. Médicaments homologués par la FDA contre le syndrome de Dravet aux É.-U.⁶

Médicament	Présentations	Posologie habituelle	Coût ¹
Cannabidiol – <i>Epidiolex</i> (Greenwich Biosciences)	sol. orale de 100 mg/mL	≥ 1 an : 2,5-5 mg/kg 2 f.p.j. ²	852,00 \$
Fenfluramine – <i>Fintepla</i> (Zogenix)	sol. orale de 2,2 mg/mL	≥ 2 ans : 0,1-0,35 mg/kg 2 f.p.j. ³	2565,80
Stiripentol – <i>Diacomit</i> (Biocodex) ⁴	caps. et sachets de poudre pour suspension orale à 250, 500 mg	≥ 2 ans : 50 mg/kg/jour répartis en 2 ou 3 doses (max. 3000 mg/jour) ⁵	3000,00

sol. : solution; f.p.j. : fois par jour

1. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours chez un enfant de 20 kg à la posologie d'entretien recommandée la plus faible; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly 5 juillet 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

2. La posologie initiale recommandée est de 2,5 mg/kg 2 fois par jour, qui peut être augmentée après 1 semaine à une dose d'entretien de 5 mg/kg 2 fois par jour. S'il faut réduire encore plus les crises, la posologie peut passer à un maximum de 10 mg/kg 2 fois par jour en augmentations hebdomadaires (ou jusqu'à un jour sur deux) de 2,5 mg/kg 2 fois par jour. Des posologies plus faibles sont recommandées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave.

3. La posologie initiale et d'entretien est de 0,1 mg/kg 2 fois par jour. Chez les patients **qui ne prennent pas le stiripentol en concomitance**, la dose peut être augmentée en fonction de l'efficacité et de la tolérabilité à 0,2 mg/kg 2 fois par jour au jour 7 et à 0,35 mg/kg 2 fois par jour au jour 14 (max. 26 mg/jour). Chez les patients **qui reçoivent simultanément le stiripentol et le clobazam**, la posologie peut être augmentée en fonction de l'efficacité et de la tolérabilité à 0,15 mg/kg 2 fois par jour au jour 7 et à 0,2 mg/kg 2 fois par jour au jour 14 (max. 17 mg/jour). La fenfluramine n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale modérée ou grave.

4. Homologué par la FDA chez les patients qui reçoivent le clobazam.

5. Les capsules doivent être prises avec un repas et avalées entières avec un verre d'eau. La poudre doit être mélangée à 100 mL d'eau et prise immédiatement avec un repas. Le stiripentol n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale modérée ou grave.

6. Ces médicaments ne sont pas homologués au Canada.

souvent en association avec la phentermine (« fen-phen »), pour favoriser la perte pondérale chez les adultes obèses, mais ces médicaments ont été retirés du marché parce qu'ils étaient associés à un risque accru d'hypertension pulmonaire et de valvulopathie cardiaque⁷. La monographie de *Fintepla* contient une mise en garde encadrée concernant ces risques. Dans une analyse intermédiaire d'une étude de prolongation en cours menée en mode ouvert auprès de 232 enfants atteints du syndrome de Dravet, des traces de régurgitation mitrale ont été rapportées chez 23 % des sujets et des traces de régurgitation aortique chez 0,4 % des sujets sous la fenfluramine pendant jusqu'à 1,7 an; de telles traces de régurgitation mitrale et aortique sont également observées chez les enfants normaux et sont considérées être physiologiques en l'absence d'anomalie valvulaire structurelle. Aucun patient n'a développé de cardiopathie valvulaire ni d'hypertension pulmonaire⁸.

L'utilisation d'antiépileptiques, quelle que soit l'indication, augmente le risque de pensées ou de comportements suicidaires. Les patients sous un antiépileptique, quel qu'il soit, doivent être surveillés afin de déceler toute modification de l'humeur ou du comportement.

Points clés : Fenfluramine (*Fintepla*)

- ▶ Solution orale de fenfluramine homologuée par la FDA pour le traitement des crises épileptiques chez les patients de ≥ 2 ans atteints du syndrome de Dravet.
- ▶ Non homologuée au Canada.
- ▶ Dans les études cliniques, la solution orale de fenfluramine a significativement réduit la fréquence des crises épileptiques comparativement au placebo chez les enfants de 2 à 18 ans.
- ▶ N'a pas été comparée au stiripentol (*Diacomit*; non homologué au Canada) ni au cannabidiol (*Epidiolex*; non homologué au Canada), les autres médicaments homologués dans cette indication.
- ▶ Les comprimés amaigrissants de fenfluramine et de dexfenfluramine ont été associés à un risque accru d'hypertension pulmonaire et de valvulopathie cardiaque. Ces effets indésirables n'ont pas été rapportés à ce jour avec *Fintepla*.
- ▶ Les effets indésirables fréquents dans les études cliniques sur le syndrome de Dravet étaient perte d'appétit, somnolence, fatigue et ataxie.
- ▶ Inscrite à l'annexe IV des substances contrôlées et n'est accessible que dans le cadre d'un programme REMS (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*).

La fenfluramine cause la mydriase, qui est un facteur de risque de glaucome à angle fermé. Aucun cas n'a été rapporté à ce jour à l'emploi de la fenfluramine contre le syndrome de Dravet. Il faut envisager de mettre fin au traitement par la fenfluramine chez les patients qui présentent une baisse aiguë de l'acuité visuelle ou des douleurs oculaires.

Aux États-Unis, *Fintepla* est inscrit à l'annexe IV des substances contrôlées; il n'est accessible que dans le cadre d'un programme REMS (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – La coadministration avec le stiripentol et le clobazam augmente les concentrations plasmatiques de la fenfluramine et diminue celles de son métabolite actif, la norfenfluramine. À l'état d'équilibre, l'administration de 0,2 mg/kg/jour de fenfluramine avec le stiripentol et le clobazam devrait augmenter l'exposition à la fenfluramine (aire sous la courbe; ASC) de 166 % et diminuer l'ASC de la norfenfluramine de 38 %.

La fenfluramine augmente le risque de syndrome sérotoninergique, en particulier lorsqu'elle est administrée avec d'autres médicaments sérotoninergiques tels que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), le bupropion, le millepertuis ou le dextrométhorphan. Elle est contre-indiquée en concomitance avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) et pendant 14 jours après avoir arrêté de prendre un IMAO.

La coadministration de rifampine ou d'autres inducteurs puissants des CYP1A2 et 2B6 abaisse les concentrations sériques de la fenfluramine et possiblement son efficacité; il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose de fenfluramine. L'administration simultanée de l'antihistaminique cyproheptadine ou d'antagonistes puissants des récepteurs sérotoninergiques réduirait également l'efficacité de la fenfluramine.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Il n'existe pas de données adéquates relatives aux effets de l'exposition à la fenfluramine pendant la grossesse ou l'allaitement.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – La solution orale de *Fintepla*, aromatisée aux cerises, est présentée en flacons de 30 et de 360 mL qui contiennent 2,2 mg/mL de fenfluramine. La posologie initiale et d'entretien recommandée est de 0,1 mg/kg deux fois par jour; la dose peut être augmentée chaque semaine, selon l'efficacité et la tolérabilité. Chez les patients **qui ne reçoivent pas le stiripentol en concomitance**, la posologie peut passer à 0,2 mg/kg 2 fois par jour au jour 7 et à 0,35 mg/kg 2 fois par jour au jour 14 (la dose peut être augmentée tous les 4 jours lorsqu'il est nécessaire d'augmenter la dose plus rapidement; maximum de 26 mg/jour). Chez les patients **qui reçoivent le stiripentol et le clobazam en concomitance**, la posologie peut passer à 0,15 mg/kg 2 fois par jour au jour 7 et à 0,2 mg/kg 2 fois par jour au jour 14 (maximum de 17 mg/jour).

Puisque la fenfluramine utilisée comme médicament amaigrissant chez les adultes a été liée à un risque accru de cardiopathie valvulaire et d'hypertension pulmonaire, une échocardiographie est nécessaire avant d'instaurer le traitement, tous les 6 mois pendant le traitement et 3 à 6 mois après l'avoir arrêté. Pour interrompre le traitement par la fenfluramine, la dose doit être réduite progressivement afin d'éviter une augmentation de la fréquence des crises et l'état de mal épileptique. La fenfluramine est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale modérée ou grave.

CONCLUSION – Le traitement adjuvant par la solution orale de fenfluramine (*Fintepla*; non homologuée au Canada) a réduit la fréquence des crises épileptiques et a prolongé l'intervalle entre les crises chez les patients de 2 à 18 ans atteints du

syndrome de Dravet qui répondaient inadéquatement au traitement antiepileptique. Aucun cas d'atteinte valvulaire cardiaque ou d'hypertension pulmonaire n'a été rapporté durant les études cliniques sur le syndrome de Dravet, mais l'échocardiographie est nécessaire régulièrement pendant le traitement. La fenfluramine n'est accessible que dans le cadre d'un programme REMS (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*). ■

1. G Balagura et coll. Fenfluramine for the treatment of Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome. *CNS Drugs* 2020; 34:1001.
2. Stiripentol (Diacomit) for Dravet syndrome. *Med Lett Drugs Ther* 2021; 63:e1.
3. Cannabidiol (Epidiolex) dans le traitement de l'épilepsie. *Lettre Médicale* 2018; 42:134.
4. P Martin et coll. Fenfluramine acts as a positive modulator of sigma-1 receptors. *Epilepsy Behav* 2020; 105:106989.
5. L Lagae et coll. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394:2243.
6. R Nabbut et coll. Fenfluramine for treatment-resistant seizures in patients with Dravet syndrome receiving stiripentol-inclusive regimen: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2020; 77:300.
7. EK Weir et coll. Fenfluramine: riddle or Rosetta stone? *Eur Respir J* 2008; 31:232.
8. WW Lai et coll. Cardiovascular safety of fenfluramine in the treatment of Dravet syndrome: analysis of an ongoing long-term open-label safety extension study. *Epilepsia* 2020; 61:2386.

À venir sous peu

- ▶ Traitement de l'infection à *Clostridioides difficile*
- ▶ Dasiglucagon (*Zegalogue*) contre l'hypoglycémie grave
- ▶ Ozanimod (*Zeposia*) pour la colite ulcéreuse
- ▶ Supplément alimentaire d'apocauquorine (*Prevagen*) pour le déficit cognitif ou la mémoire

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, M.S., 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 INTÉRIEURE:** 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!

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

ACCREDITATION INFORMATION:

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

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

AAFP: 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 1630.

AAPA: This activity has been reviewed by the AAPA Review Panel and is compliant with AAPA CME Criteria. This activity is designated for 52 AAPA Category 1 CME credits. Approval is valid from 5/2/2021 to 12/31/2022. PAs should only claim credit commensurate with the extent of their participation. AAPA reference number: CME-202250. 

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 Abramowitz, 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 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 new warning about Guillain-Barré syndrome that was added to the Fact Sheet of the Johnson & Johnson COVID-19 vaccine.
2. Review the efficacy and safety of the fixed-dose combination of relugolix, estradiol, and norethindrone acetate (*Myfembree*) for management of heavy menstrual bleeding associated with uterine leiomyomas.
3. Review the efficacy and safety of ponesimod (*Ponvory*) for treatment of relapsing forms of multiple sclerosis.
4. Review the efficacy and safety of fenfluramine (*Fintepla*) for treatment of Dravet syndrome.

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 1630 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #21-30 in Comprehensive Activity #85, available January 2022)

Myfembree for Fibroid-Associated Heavy Menstrual Bleeding

1. In *Myfembree*, estradiol and norethindrone acetate are included to:
 - a. improve the efficacy of relugolix
 - b. reduce the hypoestrogenic adverse effects of relugolix
 - c. reduce the risk of venous thromboembolism with relugolix
 - d. all of the above
2. In LIBERTY-1 and LIBERTY-2, use of the fixed-dose combination of relugolix, estradiol, and norethindrone acetate in premenopausal women with fibroid-associated heavy menstrual bleeding resulted in significant reductions in all of the following except:
 - a. menstrual blood loss
 - b. fibroid volume
 - c. pain
 - d. uterine volume
3. The fixed-dose combination of relugolix, estradiol, and norethindrone acetate can cause:
 - a. hypertension
 - b. hot flushes
 - c. decreased libido
 - d. all of the above
4. Which of the following statements about use of the fixed-dose combination of relugolix, estradiol, and norethindrone acetate is true?
 - a. its use is limited to 24 months because of the risk of bone loss
 - b. it is taken orally once daily
 - c. it is contraindicated for use during pregnancy
 - d. all of the above

Ponesimod (Ponvory) for Multiple Sclerosis

5. Unlike other FDA-approved S1P receptor modulators, ponesimod:
 - a. binds only to S1P receptor 1 (S1PR1)
 - b. is taken twice daily
 - c. is not contraindicated for use in patients with third-degree heart block
 - d. does not require slow titration to the recommended dose

6. In the OPTIMUM trial in patients with relapsing MS, ponesimod, compared to teriflunomide, significantly reduced:
 - a. annualized relapse rates
 - b. the number of new or enlarging MRI T2 lesions
 - c. the number of MRI T1 gadolinium-enhanced lesions
 - d. all of the above
7. Adverse effects of ponesimod include:
 - a. increased risk of infection
 - b. hepatic transaminase elevations
 - c. macular edema
 - d. all of the above

Fenfluramine (Fintepla) for Dravet Syndrome

8. Dravet syndrome is characterized by:
 - a. seizure onset before one year of age
 - b. drug-resistant seizures
 - c. a high mortality rate
 - d. all of the above
9. In one clinical trial in children with treatment-refractory Dravet syndrome, addition of fenfluramine 0.7 mg/kg/day reduced seizure frequency, compared to placebo, by about:
 - a. 26%
 - b. 44%
 - c. 55%
 - d. 62%
10. Use of fenfluramine for weight loss in adults was associated with:
 - a. cardiac valvulopathy
 - b. thyroid cancer
 - c. thrombotic thrombocytopenia
 - d. hepatotoxicity

ACPE UPN: Per Issue Exam: 0379-0000-21-630-H01-P; Release: July 29, 2021, Expire: July 28, 2022
Comprehensive Exam 85: 0379-0000-21-085-H01-P; Release: January 2022, Expire: January 2023