

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 45, N° 11

20 septembre 2021

ML
1631

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

En bref : <i>Shingrix</i> chez les adultes immunodéprimés.....	p. 81
Casirivimab et imdévimab (<i>REGEN-COV</i>) pour la prophylaxie post-exposition de la COVID-19	p. 82
Finirénone (<i>Kerendia</i>) contre l'insuffisance rénale chronique.....	p. 83
Dasiglucagon (<i>Zegalogue</i>) contre l'hypoglycémie grave.....	p. 84
Voclosporine (<i>Lupkynis</i>) pour le traitement de la néphrite lupique	p. 86

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° 11 (ML 1631)

20 septembre 2021

ML
1631

DANS CE NUMÉRO

En bref : <i>Shingrix</i> chez les adultes immunodéprimés	p. 81
Casirivimab et imdévimab (<i>REGEN-COV</i>) pour la prophylaxie post-exposition de la COVID-19	p. 82
Finirénone (<i>Kerendia</i>) contre l'insuffisance rénale chronique	p. 83
Dasiglucagon (<i>Zegalogue</i>) contre l'hypoglycémie grave	p. 84
Voclosporine (<i>Lupkynis</i>) pour le traitement de la néphrite lupique	p. 86

EN BREF

Shingrix chez les adultes immunodéprimés

La FDA a homologué le vaccin recombinant avec adjuvant *Shingrix* (GSK) contre le virus de la varicelle-zona (VZV) en prévention du zona chez les adultes de tous âges qui présentent ou présenteront un risque élevé en raison d'une immunodéficience ou d'une immunosuppression induite par une maladie ou un traitement (non homologué au Canada dans cette indication). *Shingrix* est homologué depuis 2017 (2018 au Canada) en prévention du zona chez les adultes de ≥ 50 ans¹. Il est le seul vaccin contre le VZV à être commercialisé aux États-Unis; *Zostavax*, un vaccin vivant atténué contre le VZV, a été retiré du marché en 2020. Au Canada, *Zostavax II* est commercialisé et peut être envisagé chez les personnes immunocompétentes de ≥ 50 ans lorsque *Shingrix* est contre-indiqué ou n'est pas accessible⁶.

L'homologation de *Shingrix* dans cette nouvelle indication était fondée sur deux études : une étude avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo menée auprès de 1846 adultes immunodéprimés de ≥ 18 ans qui avaient reçu une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les 50 à 70 jours précédents, et une analyse *a posteriori*

d'une étude semblable menée auprès de 569 adultes sous traitement immunosuppresseur pour hémopathie maligne. Dans les deux études, *Shingrix* a significativement réduit l'incidence du zona survenu ≥ 1 mois après la deuxième dose par rapport au placebo (voir le Tableau 1)^{2,3}.

Les effets indésirables de *Shingrix* chez les personnes immunodéprimées semblent être semblables à ceux observés chez les sujets âgés en bonne santé. Myalgie, fatigue, céphalées, frissons, fièvre, symptômes gastro-intestinaux ainsi que douleur, rougeur et enflure au point d'injection sont fréquents. Des réactions localisées sévères empêchant le sujet de vaquer à ses activités quotidiennes normales sont possibles^{1,4}. Dans une étude de pharmacovigilance menée auprès d'adultes de ≥ 65 ans, *Shingrix* était associé à un risque accru de syndrome de Guillain-Barré dans les 6 semaines suivant la vaccination⁵.

Chez les personnes âgées en bonne santé, *Shingrix* est généralement administré en deux doses de 0,5 mL, injectées dans le muscle à intervalle de 2 à 6 mois. Chez les patients immunodéprimés qui bénéficieraient d'un calendrier de vaccination plus court, la deuxième dose peut être administrée 1 mois après la première. Les recommandations actualisées de l'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) relatives à l'utilisation du vaccin chez les personnes immunodéprimées n'étaient pas disponibles au moment de mettre sous presse. ■

Tableau 1. Résultats de quelques études cliniques sur *Shingrix*

Traitement ¹	Incidence du zona ²	Efficacité du vaccin
Étude 1 (auHSCT; N = 1846)³		
<i>Shingrix</i>	30,0	68,2 %
Placebo	94,3	
Étude 2 (hémopathie maligne; N = 569)⁴		
<i>Shingrix</i>	8,5	87,2 %
Placebo	66,2	

auHSCT : autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

1. Administré en 2 doses i.m. à intervalle de 1-2 mois.
2. Incidence de zona par 1000 années-patients à compter de 1 mois après la deuxième dose. Mesurée chez les patients qui avaient reçu les 2 doses sans avoir eu le zona avant ou < 1 mois après la deuxième dose. Paramètre d'évaluation principal dans l'étude 1 et paramètre d'évaluation *a posteriori* dans l'étude 2.
3. Chez des adultes immunodéprimés ayant subi une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques 50 à 70 jours avant la répartition aléatoire. Le suivi médian était de 21 mois. A Bastidas et coll. JAMA 2019; 322:123.
4. Chez des adultes sous traitement immunosuppresseur en raison d'une hémopathie maligne. Le suivi médian était de 13 mois. AF Dagnew et coll. Lancet Infect Dis 2019; 19:988.

1. *Shingrix* – Un vaccin recombinant avec adjuvant contre le zona. Lettre Médicale 2018; 41:147.
2. A Bastidas et coll. Effect of recombinant zoster vaccine on incidence of herpes zoster after autologous stem cell transplantation: a randomized clinical trial. JAMA 2019; 322:123.
3. AF Dagnew et coll. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. Lancet Infect Dis 2019; 19:988.
4. M López-Fauqued et coll. Safety profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in immunocompromised populations: an overview of six trials. Drug Saf 2021; 44:811.
5. FDA Safety Communication. FDA requires a warning about Guillain-Barré Syndrome (GBS) be included in the prescribing information for *Shingrix*. March 24, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3lmyvC6>. Consulté le 3 août 2021.
6. Santé Canada. Vaccin contre le zona : Guide canadien d'immunisation. Août 2018. Accessible à : <https://bit.ly/3BkQ766>. Consulté le 9 août 2021.

Casirivimab et imdévimab (REGEN-COV) pour la prophylaxie post-exposition de la COVID-19

Les anticorps monoclonaux expérimentaux casirivimab et imdévimab (REGEN-COV – Regeneron) sont commercialisés aux États-Unis dans le cadre d'un arrêté d'urgence depuis fin 2020 et au Canada, depuis juin 2021 (autorisé par arrêté d'urgence pour la vente au Canada⁵) pour être utilisés ensemble pour traiter la COVID-19 légère à modérée chez les personnes de ≥ 12 ans, de ≥ 40 kg qui présentent un risque élevé d'évolution vers une atteinte grave ou l'hospitalisation¹. La FDA (mais pas Santé Canada) a maintenant élargi cet arrêté d'urgence pour permettre l'administration conjointe de ces anticorps en prophylaxie post-exposition de la COVID-19 chez ces personnes, si elles n'ont pas reçu les deux doses du vaccin contre la COVID-19 ou s'il est probable qu'elles présentent une réponse immunitaire inadéquate à la vaccination complète et qu'elles aient été en contact étroit avec une personne infectée par le SRAS-CoV-2 ou qu'elles risquent d'être exposées au SRAS-CoV-2 dans le cadre d'une épidémie en établissement (voir le Tableau 1)². Le casirivimab et l'imdévimab sont les premiers médicaments à avoir reçu un arrêté d'urgence pour la prophylaxie post-exposition de la COVID-19.

Tableau 1. Indications de la prophylaxie post-exposition à la COVID-19 par REGEN-COV¹

- ▶ Âge ≥ 12 ans et poids ≥ 40 kg
- ET**
- ▶ Personne jugée être à risque élevé de progression vers la COVID-19 grave, y compris l'hospitalisation ou le décès (voir le Tableau 2).
- ET**
- ▶ Personne n'ayant pas reçu le calendrier vaccinal complet contre la COVID-19 (c.-à-d. 2 doses des vaccins de Pfizer/BioNTech ou de Moderna, ou une dose du vaccin de Johnson & Johnson ≥ 2 semaines auparavant) **OU** qui est probablement incapable de produire une réponse immunitaire adéquate au vaccin (p. ex. immunosuppression).
- ET**
- ▶ Personne exposée à une personne infectée par le SRAS-CoV-2 conformément aux critères de contact étroit des CDC² **OU** qui présente un risque élevé d'exposition en raison d'une infection à SRAS-CoV-2 chez d'autres personnes du même établissement (p. ex. maison de retraite, prison).

1. FDA. Fact sheet for health care providers. Emergency Use Authorization (EUA) of REGEN-COV™ (casirivimab and imdevimab). July 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3A4N0i7>. Consulté le 5 août 2021.
2. CDC. COVID-19: case investigation and contact tracing guidance. Appendices. 3 août 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3CfNDaA>. Consulté le 5 août 2021.

ADMISSIBILITÉ – En mai 2021, la FDA a élargi les critères selon lesquels un patient atteint de la COVID-19 peut être jugé présenter un risque élevé de progression de la maladie. Toutes les personnes de ≥ 12 ans en surpoids ou enceintes ou qui sont atteintes d'une maladie cardiovasculaire, d'hypertension ou de maladie respiratoire chronique sont désormais considérées être à risque élevé (voir le Tableau 2)³.

ÉTUDES CLINIQUES – L'expansion de l'arrêté d'urgence reposait sur les résultats d'une étude avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, menée

Tableau 2. Situations à risque élevé pour la progression de la COVID-19¹

- ▶ Âge ≥ 65 ans
- ▶ IMC ≥ 25 kg/m² (ou chez les patients de 12 à 17 ans, IMC $\geq 85^{\circ}$ percentile pour l'âge et le sexe²)
- ▶ Grossesse
- ▶ Insuffisance rénale chronique
- ▶ Diabète
- ▶ Maladie cardiovasculaire
- ▶ Hypertension
- ▶ MPOC, asthme modéré ou grave, ou autre maladie respiratoire chronique
- ▶ Traitement immunosuppresseur en cours
- ▶ Anémie falciforme
- ▶ Maladie cardiaque congénitale ou acquise
- ▶ Troubles neurodéveloppementaux (p. ex. paralysie cérébrale) ou autre atteinte qui compliquent la situation médicale
- ▶ Dépendance à une technologie médicale (p. ex. trachéotomie, gastrostomie ou ventilation à pression positive [non liée à la COVID-19])

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

1. Les adultes et enfants (≥ 12 ans, ≥ 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 REGEN-COV™ (casirivimab and imdevimab). Juillet 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3A4N0i7>. Consulté le 5 août 2021.
2. Basé sur les courbes de croissance des CDC (<https://bit.ly/36U0twf>). Consulté le 5 août 2021.

auprès de 1505 patients de ≥ 12 ans en bonne santé, non vaccinés, qui ne présentaient aucun signe d'immunité antérieure, qui étaient des contacts familiaux de personnes infectées par le SRAS-CoV-2 (test positif dans les 96 heures précédentes). Les patients ont reçu une dose s.c. unique de casirivimab et d'imdévimab (600 mg chacun) ou d'un placebo.

L'infection symptomatique par le SRAS-CoV-2 dans les 4 semaines suivant la répartition aléatoire (paramètre d'évaluation principal) est survenue significativement moins fréquemment chez les patients sous les anticorps que chez les patients sous le placebo (1,5 c. 7,8 %; RC ajusté : 0,17 [IC à 95 % : 0,09-0,33]; NST : 15,4). Parmi les patients ayant contracté une infection symptomatique, la durée des symptômes était significativement raccourcie dans le groupe sous les anticorps (moyenne de 1,2 c. 3,2 semaines pour le placebo). Il n'y a eu ni hospitalisation ni visite à l'urgence due à la COVID-19 dans le groupe anticorps, comparativement à 4 dans le groupe placebo⁴.

VARIANTS – À ce jour, l'association casirivimab et imdévimab a maintenu son activité contre toutes les souches de SRAS-CoV-2 désignées par l'OMS comme variants préoccupants, y compris le variant delta (B.1.617.2)⁵.

EFFETS INDÉSIRABLES – Des réactions liées à la perfusion et à l'injection ainsi que des cas d'anaphylaxie ont été signalés à l'emploi du casirivimab et de l'imdévimab.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – La posologie autorisée de REGEN-COV en prophylaxie post-exposition est de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdévimab administrés en une seule fois en 4 injections s.c. consécutives ou en une perfusion i.v. Il n'y a pas de préférence pour l'administration i.v. ou s.c. de REGEN-COV lorsque les anticorps sont

utilisés en prophylaxie post-exposition. Chez les patients continuellement exposés au SRAS-CoV-2, des doses supplémentaires de 300 mg de casirivimab et d'imevumab peuvent être administrées toutes les 4 semaines. La fiche signalétique de la FDA² contient des instructions détaillées relatives à la préparation et à l'administration des anticorps.

CONCLUSION – La FDA a autorisé les anticorps monoclonaux casirivimab et imevumab (*REGEN-COV*) à administrer ensemble en prophylaxie post-exposition de la COVID-19 chez certaines personnes à risque élevé (non autorisé dans cette indication au Canada). Dans une étude à double insu menée auprès de contacts familiaux de personnes infectées par le SRAS-CoV-2, l'administration sous-cutanée de *REGEN-COV* a significativement réduit le risque d'infection symptomatique par rapport au placebo. À ce jour, l'association casirivimab et imevumab a conservé son activité contre tous les variants préoccupants du SRAS-CoV-2. ■

1. Autorisation d'urgence pour le casirivimab et l'imevumab contre la COVID-19. Lettre Médicale 2021; 44:53.
2. FDA. Fact sheet for health care providers. Emergency Use Authorization (EUA) of REGEN-COV™ (casirivimab and imevumab). July 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3A4N0i7>. Consulté le 5 août 2021.
3. FDA News Release. Coronavirus (COVID-19) update: May 21, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3fFoEUB>. Consulté le 5 août 2021.
4. MP O'Brien et coll. Subcutaneous REGEN-COV antibody combination to prevent Covid-19. N Engl J Med 2021 August 4 (epub).
5. Santé Canada. Sommaire de décision réglementaire – casirivimab et imevumab. Accessible à : <https://bit.ly/3t2fyGG>. Consulté le 9 août 2021.

Finirénone (*Kerendia*) contre l'insuffisance rénale chronique

L'antagoniste non stéroïdien des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) finirénone (*Kerendia* – Bayer; non homologuée au Canada) par voie orale a reçu l'homologation de la FDA pour réduire le risque de déclin soutenu du DFG, d'insuffisance rénale terminale, d'infarctus du myocarde (IM) non mortel, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC) et de décès d'origine cardiovasculaire chez les adultes atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) associée au diabète de type 2 (DT2). Il s'agit du premier ARM non stéroïdien à recevoir l'homologation aux États-Unis.

TRAITEMENT STANDARD – Les patients atteints d'IRC associée au DT2 sont généralement traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) en plus des médicaments destinés à maîtriser l'hyperglycémie et l'hypertension. Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), qui ont montré améliorer les issues rénales et cardiovasculaires chez les patients atteints de DT2, sont également recommandés pour traiter l'insuffisance rénale diabétique^{1,2}.

MODE D'ACTION – La finirénone inhibe l'aldostérone sur le récepteur des minéralocorticoïdes, ce qui prévient l'hyperactivation de ces récepteurs et réduit l'inflammation et la fibrose responsables du dysfonctionnement rénal et

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Antagoniste non stéroïdien des récepteurs des minéralocorticoïdes
Présentation	Comprimés à 10 et 20 mg
Voie d'administration	Orale
C _{max}	0,5-1,25 heure
Métabolisme	Principalement par le CYP3A4 et dans une moindre mesure par le CYP2C8
Élimination	Urine (80 %); selles (20 %)
Demi-vie (terminale)	~2-3 heures

des maladies cardiovasculaires. Comme les ARM stéroïdiens spironolactone (*Aldactone* et autres) et éplérénone (*Inspra* et génériques), la finirénone réduit l'albuminurie; elle semble causer moins d'hyperkaliémie que les ARM stéroïdiens^{3,4}.

ÉTUDES CLINIQUES – Pour homologuer la finirénone, la FDA s'est basée sur les résultats d'une étude à double insu (FIDELIO-DKD) menée auprès de 5734 patients atteints d'IRC et de DT2 qui ont été répartis aléatoirement à la finirénone ou à un placebo une fois par jour en plus d'un IECA ou d'un ARA à dose maximale tolérée (4,6 % prenaient également un SGLT2). L'albuminurie était très élevée chez la plupart de ces patients. Durant un suivi médian de 2,6 ans, l'incidence du paramètre d'évaluation principal composé du déclin soutenu du DFG ≥ 40 %, de l'insuffisance rénale ou du décès d'origine rénale a été significativement plus faible sur le plan statistique sous la finirénone que sous le placebo. L'incidence du paramètre composé des décès d'origine cardiovasculaire, des IM non mortels, des AVC non mortels ou des hospitalisations pour IC (un paramètre d'évaluation secondaire) était aussi significativement plus faible sur le plan statistique sous la finirénone (voir le Tableau 2)^{5,6}.

Une étude contrôlée par placebo non publiée (FIGARO-DKD) a évalué les effets de la finirénone chez les patients atteints d'IRC et de DT2 dont l'albuminurie était moins sévère; selon un communiqué de presse du fabricant, le médicament a significativement réduit la mortalité et la morbidité cardiovasculaires chez ces patients^{7,8}.

Tableau 2. Résultats de l'étude clinique FIDELIO-DKD¹

Paramètre d'évaluation	Finirénone (n = 2833) ²	Placebo (n = 2841) ²
Paramètre composé du déclin soutenu du DFG ≥ 40 %, de l'insuffisance rénale ou du décès d'origine rénale ³	17,8 %*	21,1 %
Paramètre composé du décès d'origine CV, des IM non mortels, des AVC non mortels ou des hospitalisations pour IC	13,0 %*	14,8 %

* Différence statistiquement significative c. placebo; AVC: accident vasculaire cérébral; ARA: antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; CV: cardiovasculaire; DFG: débit de filtration glomérulaire estimé; IC: insuffisance cardiaque; IECA: inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; IM: infarctus du myocarde.

1. Inclut les patients atteints d'IRC et de DT2 avec ou sans maladie CV. GL Bakris et coll. N Engl J Med 2020; 383:2219.
2. Les patients ont été répartis aléatoirement à la finirénone ou à un placebo une fois par jour en plus d'un IECA ou d'un ARA. Les patients avec un DFG ≥ 25 et < 60 mL/min/1,73 m² ont reçu 10 mg 1 fois par jour et les patients avec un DFG ≥ 60 mL/min/1,73 m² ont reçu 20 mg 1 fois par jour. L'augmentation de la dose plus faible était autorisée après 4 semaines. La durée médiane du suivi était de 2,6 ans.
3. Paramètre d'évaluation principal.

Points clés : Finérénone (Kerendia)

- ▶ Antagoniste non stéroïdien des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) par voie orale homologué par la FDA pour réduire le risque de déclin soutenu du DFG, d'insuffisance rénale terminale, d'infarctus du myocarde non mortel, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC) et de décès d'origine cardiovasculaire chez les adultes atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) associée au diabète de type 2 (DT2).
- ▶ Non homologuée au Canada.
- ▶ Dans une étude à double insu, l'ajout de la finérénone à un IECA ou à un ARA à dose maximale tolérée a ralenti la progression de l'IRC et a réduit le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints d'IRC avancée et de DT2.
- ▶ Pourrait causer moins d'hyperkaliémie que les ARM stéroïdiens.
- ▶ Aux États-Unis, un approvisionnement de 30 jours de *Kerendia* coûte 570 \$ US.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans l'étude FIDELIO-DKD, l'effet indésirable le plus fréquent de la finérénone était l'hyperkaliémie (18 c. 9 % sous le placebo). L'hyponatémie et l'hypotension ont également été signalées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – L'emploi concomitant de finérénone et d'autres médicaments qui haussent la kaliémie accroît le risque d'hyperkaliémie. La finérénone est un substrat du CYP3A4; son emploi avec des inducteurs du CYP3A4 en abaisserait les concentrations sériques et en réduirait l'efficacité, et l'emploi avec des inhibiteurs du CYP3A4 en augmenterait les concentrations sériques et la toxicité. L'usage simultané de la finérénone et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiqué⁹.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – La finérénone n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. L'administration du médicament à des animales gravides était associée à une toxicité fœtale, à des malformations squelettiques et viscérales ainsi qu'à une augmentation de la mortalité des petits à des expositions 19 à 25 fois plus élevées que celles mesurées chez l'humain à la dose recommandée.

On ne dispose d'aucune donnée relative à la présence de finérénone dans le lait maternel ni à ses effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait. La finérénone a été détectée dans le lait de rates.

POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT – La posologie initiale recommandée de la finérénone est de 10 mg (DFG ≥ 25 et < 60 mL/min/1,73 m²) ou de 20 mg (DFG ≥ 60 mL/min/1,73 m²) une fois par jour; après 4 semaines, la dose plus faible peut être augmentée à 20 mg.

La kaliémie doit être mesurée avant et 4 semaines après l'instauration du traitement. Il ne faut pas instaurer un traitement par la finérénone chez les patients dont la kaliémie est $> 5,0$ mEq/L. La monographie précise un certain nombre d'ajustements posologiques à effectuer en fonction de la kaliémie. La finérénone ne doit pas être utilisée chez les patients dont le DFG est < 25 mL/min/1,73 m² ni chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). Aux États-Unis, un approvisionnement de 30 jours de *Kerendia* coûte 570 \$ US¹⁰.

CONCLUSION – L'ajout de l'antagoniste non stéroïdien des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) finérénone (*Kerendia*; non homologuée au Canada) à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine à dose maximale tolérée a ralenti la progression de l'insuffisance rénale chronique (IRC) et a réduit le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints d'IRC avancée et de diabète de type 2. L'hyperkaliémie est possible. Il nous faut plus de données d'efficacité et d'innocuité portant sur la finérénone chez les patients également sous un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2, qui est maintenant la norme chez les patients atteints de DT2 et d'IRC. ■

1. DK McGuire et coll. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021; 6:148.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guidelines for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2020; 98:S1.
3. P Kolkhof et coll. Steroidal and novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure and cardiorenal diseases: comparison at bench and bedside. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 243:271.
4. GL Bakris et coll. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314:884.
5. GL Bakris et coll. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383:2219.
6. G Filippatos et coll. Finerenone and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Circulation* 2021; 143:540.
7. LM Ruilope et coll. Design and baseline characteristics of the finerenone in reducing cardiovascular mortality and morbidity in diabetic kidney disease trial. *Am J Nephrol* 2019; 50:345.
8. Bayer press release. Bayer's finerenone meets primary endpoint in Phase III FIGARO-DKD cardiovascular outcomes study in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. May 10, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3Aap4Kb>. Consulté le 5 août 2021
9. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2020; September 10 (epub). Accessible à : www.medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.
10. 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 août 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdb-health.com/policies/drug-pricing-policy.

▶ Dasiglucagon (Zegalogue) contre l'hypoglycémie grave

La FDA a homologué le dasiglucagon (*Zegalogue* – Zealand; non homologué au Canada) pour le traitement sous-cutané de l'hypoglycémie grave chez les patients diabétiques de ≥ 6 ans. Le dasiglucagon est le troisième produit à base de glucagon ne devant pas être reconstitué avant l'administration à être commercialisé aux États-Unis; *Gvoke* (non homologué au Canada), une préparation sous-cutanée homologuée chez les patients de ≥ 2 ans, et *Baqsimi*, une poudre nasale homologuée chez les patients de ≥ 4 ans, sont commercialisés aux États-Unis depuis 2019^{1,2}. Les trousses d'urgence de glucagon injectable (*GlucaGen HypoKit* et génériques) sont commercialisées depuis des années, mais il faut dissoudre la poudre lyophilisée immédiatement avant l'administration.

HYPOGLYCÉMIE – L'hypoglycémie est classée en niveau 1 (glycémie ≥ 3 et $< 3,9$ mmol/L), niveau 2 (glycémie < 3 mmol/L) ou niveau 3 (événement grave caractérisé par l'altération de l'état mental et/ou physique nécessitant de l'aide). Les patients conscients qui manifestent des symptômes d'hypoglycémie peuvent prendre du glucose ou un disaccharide contenant du glucose (saccharose, lactose, maltose) par voie orale. Tous les patients risquant de présenter une hypoglycémie de niveau 2 ou 3 doivent disposer d'une source de glucagon facilement accessible. Les patients dont les réserves de glycogène hépatique sont insuffisantes, comme ceux qui sont dans un état de jeûne ou qui ont une insuffisance surrénalienne ou une hypoglycémie chronique, doivent être traités par glucose i.v., mais ils pourraient nécessiter un traitement par le glucagon en attendant les services d'urgence³.

DASIGLUCAGON – Le dasiglucagon est un analogue du glucagon composé de 29 acides aminés avec 7 substitutions d'acides aminés par rapport au glucagon naturel. Ces substitutions améliorent la stabilité physique et chimique du médicament en solution aqueuse et réduisent la formation de fibrilles de type amyloïde⁴.

Tableau 1. Pharmacologie

Présentation	Auto-injecteurs et seringues préremplies à dose unique de 0,6 mg/0,6 mL
Voie d'administration	Sous-cutanée
T _{max}	~35 minutes
Métabolisme	Hydrolyse en acides aminés dans le sang, le foie et les reins
Demi-vie	~30 minutes

ÉTUDES CLINIQUES – L'homologation du dasiglucagon par la FDA était fondée sur les résultats de trois études avec répartition aléatoire et à double insu menées auprès de patients atteints de diabète de type 1, dont deux ont été publiées^{5,6}. Deux des études ont inscrit des adultes et la troisième a inscrit des enfants et adolescents de 6 à 17 ans. Dans les 3 études, les patients ont reçu de l'insuline i.v. afin d'abaisser la glycémie à $< 3,3$ mmol/L (adultes) ou à $< 4,4$ mmol/L (enfants et adolescents de 6 à 17 ans) puis ont reçu une injection s.c. unique de 0,6 mg de dasiglucagon ou d'un placebo. Dans deux des études, un troisième groupe a été réparti aléatoirement à un groupe témoin sous 1 mg de glucagon reconstitué (*Glucagen*).

Dans les 3 études, le paramètre d'évaluation principal du délai médian entre l'administration de la dose et la récupération de la glycémie (hausse de $\geq 1,1$ mmol/L par rapport à la valeur initiale) était significativement plus court sous le dasiglucagon que sous le placebo (voir le Tableau 2). Dans les 2 études ayant utilisé le glucagon injectable en guise de témoin, le délai médian avant la récupération de la glycémie était numériquement semblable sous le dasiglucagon et le témoin. Ces délais étaient légèrement plus courts que ceux rapportés dans d'autres études portant sur *Gvoke* (13,8 minutes) et *Baqsimi* (11,6 minutes), mais il n'existe aucune étude de comparaison directe^{1,2}.

EFFETS INDÉSIRABLES – Tout comme les autres produits à base de glucagon, le dasiglucagon peut causer

Points clés : Dasiglucagon (Zegalogue)

- ▶ Analogue du glucagon homologué pour le traitement sous-cutané de l'hypoglycémie grave chez les patients diabétiques de ≥ 6 ans.
- ▶ Non homologué au Canada.
- ▶ Troisième produit à base de glucagon sans reconstitution avant l'administration.
- ▶ Dans trois études cliniques, le délai médian avant la récupération de la glycémie était significativement plus court sous le dasiglucagon que sous le placebo.
- ▶ Aux États-Unis, une dose de 0,6 mg de *Zegalogue* coûte 306 \$ US.

nausées, vomissements, diarrhée, céphalées, douleur au point d'injection et réactions d'hypersensibilité. Le dasiglucagon est contre-indiqué chez les patients atteints de phéochromocytome (car il pourrait stimuler la tumeur à libérer des catécholamines) ou d'insulinome.

Des réactions allergiques, y compris des éruptions cutanées et un choc anaphylactique ont été signalées avec le glucagon.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Les patients sous bêtabloquants pourraient présenter une accélération de la fréquence cardiaque et une hausse de la tension artérielle transitoires après l'administration de dasiglucagon. L'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) indométhacine, qui inhibe la libération du glucagon par le pancréas, réduirait l'efficacité du glucagon exogène; une aggravation de l'hypoglycémie a été signalée. Le dasiglucagon pourrait augmenter l'effet anticoagulant de la warfarine.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Il n'existe pas de données relatives à l'emploi de dasiglucagon chez les

Tableau 2. Résultats des études cliniques sur le dasiglucagon

Étude	Schéma thérapeutique ¹	Délai médian avant le rétablissement ²
Adultes		
Étude 1 (N = 170) ³	Dasiglucagon	10 min*
	Glucagon ⁴	12 min
	Placebo	40 min
Étude 2 (N = 44) ⁵	Dasiglucagon	10 min*
	Placebo	35 min
Enfants et adolescents de 6 à 17 ans		
Étude 3 (N = 42) ⁶	Dasiglucagon	10 min*
	Glucagon ⁴	10 min
	Placebo	30 min

*Différence statistiquement significative c. placebo.

1. Les patients ont reçu de l'insuline i.v. pour abaisser la glycémie à $< 3,3$ mmol/L (adultes) ou à $< 4,4$ mmol/L (enfants et adolescents de 6 à 17 ans) avant l'administration du dasiglucagon ou d'un placebo. Le dasiglucagon 0,6 mg et le placebo étaient administrés une fois en s.c.

2. Paramètre d'évaluation principal; défini comme le délai médian entre l'instauration du traitement et l'augmentation de la glycémie de $\geq 1,1$ mmol/L depuis la valeur initiale, sans intervention supplémentaire (c.-à-d. dose de secours i.v. de glucose) dans les 45 minutes.

3. TR Pieber et coll. Diabetes Care 2021; 44:1361.

4. Le glucagon reconstitué (*Glucagen*) à 1 mg était inclus en guise de témoin, mais n'a pas été statistiquement comparé au dasiglucagon ni au placebo.

5. Résultats résumés sur la notice d'emballage.

6. T Battelino et coll. Pediatr Diabetes 2021; 22:734.

Tableau 3. Quelques préparations de glucagon contre les hypoglycémies graves¹

Médicament	Âge de l'homologation de la FDA	Quelques préparations	Posologie habituelle ²	Délai avant le rétablissement	Coût aux É.-U. ³	Coût au Canada ⁴
Dasiglucagon						
Zegalogue (Zealand)	≥ 6 ans	auto-injecteurs et seringues préremplies de 0,6 mg/0,6 mL	0,6 mg SC une fois	~10 min	309,00 \$	N.H.C.
Glucagon						
Glucagon (Lilly); Glucagon Emergency Kit aux É.-U. (Fresenius Kabi)	Tous âges	poudre de 1 mg avec 1 mL de diluant	< 25 kg ou < 6 ans ⁵ : 0,5 mg IV, SC ou IM une fois	~10 min	280,80	107,30 \$
GlucaGen HypoKit (Novo Nordisk)			≥ 25 kg ou ≥ 6 ans : 1 mg IV, SC ou IM une fois ⁶		293,10	105,70
Gvoke PFS (Xeris)	≥ 2 ans	seringues préremplies de 0,5 mg/0,1 mL, 1 mg/0,2 mL	2-12 ans et < 45 kg : 0,5 mg SC une fois	13,8 min	280,80	N.H.C.
Gvoke HypoPen		auto-injecteurs de 0,5 mg/0,1 mL, 1 mg/0,2 mL	2-12 ans et ≥ 45 kg OU ≥ 12 ans : 1 mg SC une fois		280,80	N.H.C.
Baqsimi (Lilly)	≥ 4 ans	dispositif nasal de 3 mg	3 mg intranasal une fois	11,6 min	280,80	138,80

N.H.C. : non homologué au Canada

1. Homologuées par Santé Canada et la FDA pour le traitement des patients diabétiques.

2. Une dose supplémentaire peut être administrée après 15 minutes en l'absence de réponse.

3. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour une dose unique; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly 5 août 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

4. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour une dose en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, août 2021).

5. Au Canada, < 20 kg : 0,5 mg ou 20-30 µg/kg IV, SC ou IM une fois; ≥ 20 kg : 1 mg IV, SC ou IM une fois.

6. Homologué au Canada en injections intramusculaires seulement.

femmes enceintes. L'hypoglycémie non traitée pendant la grossesse peut causer des complications et le décès. Dans les études de reproduction chez l'animal, l'administration quotidienne de dasiglucagon à des lapines et à des rates gravides pendant l'organogenèse n'a pas entraîné d'effets indésirables sur le développement.

On ne dispose d'aucune donnée relative à la présence de dasiglucagon dans le lait maternel ni à ses effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait. On prévoit que le dasiglucagon sera hydrolysé dans le tube digestif du nourrisson et qu'il ne causera pas d'effets nocifs.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Le dasiglucagon est conditionné en auto-injecteurs et en seringues préremplies à dose unique. La dose recommandée est de 0,6 mg sous-cutanés administrés une fois dans la partie inférieure de l'abdomen, la fesse, ou la cuisse ou sur la face externe du bras; une deuxième dose peut être administrée après 15 minutes en l'absence de réponse.

CONCLUSION – Dans trois études cliniques, l'administration sous-cutanée de l'analogue du glucagon dasiglucagon (Zegalogue; non homologué au Canada), qui ne doit pas être reconstitué, a rétabli la glycémie en environ 10 minutes chez les enfants, les adolescents et les adultes en hypoglycémie. Le dasiglucagon semble être aussi efficace que d'autres produits à base de glucagon (Gvoke [non homologué au Canada] et Baqsimi) qui ne doivent pas non plus être reconstitués. ■

1. En bref : une nouvelle injection de glucagon (Gvoke) contre l'hypoglycémie grave. Lettre Médicale 2019; 43:138.

2. Poudre nasale de glucagon (Baqsimi) dans le traitement de l'hypoglycémie grave. Lettre Médicale 2019; 43:100.

- ER Sequist et coll. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36:1384.
- U Hövelmann et coll. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of dasiglucagon, a novel soluble and stable glucagon analog. *Diabetes Care* 2018; 41:531.
- TR Pieber et coll. Dasiglucagon: a next-generation glucagon analog for rapid and effective treatment of severe hypoglycemia results of phase 3 randomized double-blind clinical trial. *Diabetes Care* 2021; 44:1361.
- T Battelino et coll. Dasiglucagon, a next-generation ready-to-use glucagon analog, for treatment of severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes: results of a phase 3. randomized controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2021; 22:734.

Voclosporine (Lupkynis) contre la néphrite lupique

L'inhibiteur de la calcineurine par voie orale voclosporine (Lupkynis – Aurinia; non homologuée au Canada) a reçu l'homologation de la FDA pour être utilisée en association avec l'antimétabolite immunosuppresseur mycophénolate mofétil (Cellcept et génériques) et un corticostéroïde pour le traitement de la néphrite lupique évolutive chez les adultes. Il est le premier inhibiteur de la calcineurine à recevoir l'homologation dans cette indication aux États-Unis. Le tacrolimus (Prograf et autres) et la cyclosporine (Neoral et autres), les autres inhibiteurs de la calcineurine à action générale commercialisés, sont homologués pour la prophylaxie du rejet d'organe chez les patients greffés.

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Inhibiteur de la calcineurine
Présentation	Capsules à 7,9 mg
Voie d'administration	Orale
T _{max}	1,5 heure (à jeun)
Métabolisme	Principalement hépatique par le CYP3A4
Élimination	Selles (92,7 %); urine (2,1 %)
Demi-vie	30 heures

NÉPHRITE LUPIQUE – Environ 50 à 60 % des patients atteints de lupus érythémateux disséminé développent une néphrite lupique au cours des 10 premières années, et jusqu'à 10 % de ces patients aboutiront à l'insuffisance rénale terminale. La prévalence de la néphrite lupique est significativement plus élevée chez les sujets de race noire et d'origine hispanique/latino, et chez ces patients, l'atteinte est en général plus grave.

TRAITEMENT STANDARD – La néphrite lupique évolutive (focale [classe III] ou diffuse [classe IV]) est habituellement traitée d'abord par un corticostéroïde associé au cyclophosphamide (*Procytox* et génériques; *Cytoxan* et génériques aux É.-U.) par voie orale ou i.v. ou au mycophénolate mofétil. En général, on considère que le cyclophosphamide et le mycophénolate mofétil sont d'efficacité semblable pour le traitement initial, mais la plupart des experts cliniciens préfèrent commencer par le mycophénolate mofétil, car le cyclophosphamide cause des effets indésirables graves. Les patients qui ont une réponse complète ou partielle au traitement d'induction doivent recevoir le mycophénolate mofétil (de préférence) ou l'azathioprine (*Imuran* et autres) en traitement d'entretien^{1,2}. D'autres inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus, cyclosporine), l'anticorps chimérique anti-CD20 rituximab (*Rituxan* et biosimilaires), le modulateur de la costimulation des lymphocytes T abatacept (*Orencia*) et l'inhibiteur spécifique du facteur stimulateur des lymphocytes B bélimumab (*Benlysta*) sont des options de deuxième intention.

MODE D'ACTION – La calcineurine agit comme activateur des lymphocytes T, ce qui entraîne la production de cytokines et de médiateurs de l'inflammation, le recrutement de cellules inflammatoires dans les tissus et la costimulation des lymphocytes B, autant d'éléments qui contribuent à la pathogenèse de la néphrite lupique. Elle a également des effets néfastes sur l'intégrité du cytosquelette et du fonctionnement des podocytes, ce qui entraîne une protéinurie et aggrave les lésions glomérulaires. La voclosporine est un analogue de la cyclosporine; l'ajout d'un groupe méthyle renforcerait l'activité du médicament contre la calcineurine et lui conférerait une plus grande stabilité métabolique³. Les inhibiteurs de la calcineurine, y compris la voclosporine, inhibent la prolifération lymphocytaire et réduisent la production de médiateurs inflammatoires⁴.

ÉTUDES CLINIQUES – Pour homologuer la voclosporine, la FDA s'est appuyée sur les résultats d'une étude avec répartition aléatoire et à double insu (AURORA 1) menée auprès de 357 patients atteints de néphrite lupique évolutive, qui ont été répartis à 23,7 mg de voclosporine deux fois par

Tableau 2. Résultats de l'étude clinique sur la voclosporine¹

Schéma thérapeutique	Réponse rénale complète à 52 semaines ²
Voclosporine	40,8 %*
Placebo	22,5 %

* Différence statistiquement significative c. placebo.

1. BH Bovin et coll. Lancet 2021; 397:2070.

2. Paramètre d'évaluation principal, défini comme un rapport protéines urinaires-créatinine $\leq 0,5$ mg/mg et un DFG ≥ 60 mL/min/1,73 m², ou aucune réduction confirmée de > 20 % du DFG par rapport aux valeurs initiales, ou aucun événement associé au DFG qui aurait une relation avec la maladie ou le traitement (définis par une hausse de la créatininémie, une réduction de la clairance rénale de la créatinine, une réduction du débit de filtration glomérulaire, une hausse du taux sérique de créatinine, une atteinte rénale, une insuffisance rénale ou une insuffisance rénale aiguë) à l'évaluation. Les répondants ne devaient pas avoir reçu de médicament de secours ni > 10 mg de prednisone pendant ≥ 3 jours consécutifs ou pendant ≥ 7 jours au total durant les semaines 44 à 52.

jour ou à un placebo, en plus du mycophénolate mofétil et de corticostéroïdes à faible dose orale rapidement réduite. Le paramètre d'évaluation principal, une réponse rénale complète à 52 semaines, a été observé chez un nombre significativement plus élevé de patients du groupe voclosporine que du groupe placebo (40,8 c. 22,5 %; voir le Tableau 2)⁵.

EFFETS INDÉSIRABLES – La voclosporine augmente le risque d'infections bactériennes, virales et fongiques, ainsi que de lymphomes et d'autres cancers, en particulier de la peau. Les patients doivent limiter ou éviter de s'exposer au soleil et aux rayons UV artificiels et utiliser un écran solaire avec facteur de protection solaire (FPS) élevé. Un allongement proportionnel à la dose de l'intervalle QT a été rapporté sous la voclosporine. Les inhibiteurs de la calcineurine causent l'hyperkaliémie et la neurotoxicité. La voclosporine semble avoir moins tendance que les autres inhibiteurs de la calcineurine à action générale à causer l'hypertension et la néphrotoxicité.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – La voclosporine est un substrat du CYP3A4 et du polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP1B1); elle est aussi un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp). L'emploi concomitant d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole augmente les concentrations sériques de la voclosporine et le risque de néphrotoxicité; il est par conséquent contre-indiqué. La posologie de la voclosporine doit être réduite à 15,8 mg le matin et 7,9 mg le soir lorsqu'elle est prise avec un inhibiteur modéré du CYP3A4. Le jus de pamplemousse est un inhibiteur du CYP3A4; les patients doivent éviter de manger du pamplemousse ou d'en boire le jus pendant le traitement par la voclosporine. L'administration concomitante d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 tels que la rifampine diminue les concentrations sériques de la voclosporine et n'est pas recommandée⁶. La prise de voclosporine avec un substrat de la P-gp augmente les concentrations sériques du substrat. Les vaccins vivants atténués ne sont pas recommandés pendant le traitement par la voclosporine.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Les capsules de voclosporine contiennent de l'alcool et ne doivent pas être utilisées chez les femmes enceintes. La voclosporine a été détectée dans le lait de rates qui allaitent; les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par la voclosporine et pendant au moins 7 jours après la dernière dose.

Points clés : Voclosporine (Lupkynis)

- ▶ Inhibiteur de la calcineurine par voie orale homologué par la FDA en association avec le mycophénolate mofétil et un corticostéroïde pour traiter la néphrite lupique évolutive chez les adultes.
- ▶ Non homologuée au Canada.
- ▶ Dans une étude clinique, un nombre significativement plus élevé de patients ont obtenu une réponse rénale complète à 1 an à l'ajout de voclosporine au traitement standard comparativement à l'ajout d'un placebo (40,8 c. 22,5 %).
- ▶ L'emploi de la voclosporine augmente le risque d'infections, de néphrotoxicité et de neurotoxicité.
- ▶ Aux États-Unis, un approvisionnement de 30 jours de *Lupkynis* coûte 11 850 \$ US.

POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT – *Lupkynis* est présenté en capsules de 7,9 mg. La posologie initiale recommandée est de 23,7 mg toutes les 12 heures. Les capsules doivent être avalées entières à jeun; elles ne doivent être ni ouvertes, ni écrasées, ni mâchées. Le fabricant recommande d'envisager de mettre fin au traitement après 24 semaines en l'absence de bienfait clinique. Contrairement aux autres inhibiteurs de la calcineurine à action générale, la voclosporine ne nécessite pas la surveillance des concentrations sériques.

La voclosporine ne doit pas être instaurée chez les patients dont la tension artérielle initiale est $> 165/105$ mm Hg et n'est pas recommandée chez les patients dont le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) initial est ≤ 45 mL/min/1,73 m². La posologie doit être réduite à 15,8 mg deux fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A ou B de Child-Pugh). La tension artérielle et le DFGe doivent être surveillés avant et durant le traitement par la voclosporine. La monographie précise un certain nombre de réductions posologiques à effectuer en fonction du DFGe et en cas d'effets indésirables.

Aux États-Unis, le prix d'un approvisionnement de 30 jours de *Lupkynis* (23,7 mg 2 fois par jour) est de 11 850 \$ US⁷.

CONCLUSION – L'ajout de l'inhibiteur de la calcineurine par voie orale voclosporine (*Lupkynis*; non homologuée au Canada) au traitement standard (mycophénolate mofétil et un corticostéroïde à faible dose) a entraîné un taux de réponse rénale plus élevé que le traitement standard seul chez les patients atteints de néphrite lupique évolutive. La voclosporine augmente le risque d'infection, de néphrotoxicité et de neurotoxicité, et elle interagit avec de nombreux autres médicaments. Aucune étude n'a directement comparé la voclosporine à d'autres inhibiteurs de la calcineurine à action générale moins coûteux. On ne dispose d'aucune donnée d'efficacité et d'innocuité à long terme sur la voclosporine. ■

1. BH Hahn et coll. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:797.
2. M Dall'Era et coll. Comparison of standard of care treatment with a low steroid and mycophenolate mofetil regimen for lupus nephritis in the ALMS and AURA studies. *Lupus* 2019; 28:591.
3. Y Li et coll. Pharmacokinetic disposition difference between cyclosporine and voclosporin drives their distinct efficacy and safety profiles in clinical studies. *Clin Pharmacol* 2020; 12:83.
4. C Rafael-Vidal et coll. Calcineurin and systemic lupus erythematosus: the rationale for using calcineurin inhibitors in the treatment of lupus nephritis. *Int J Mol Sci* 2021; 22:1263.
5. BH Rovin et coll. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397:2070.
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 août 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

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 INTÉRIMAIRE:** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.

Fondée en 1959 par Arthur Kallet et Harold Aaron, M.D.

Droit d'auteur avertissement: The Medical Letter est une organisation à but non lucratif qui fournit des recommandations impartiales sur les médicaments aux professionnels de la santé. Le processus de rédaction utilisé pour ses publications est basé sur une révision de la littérature publiée et non publiée, surtout les études cliniques contrôlées, et les opinions de ses consultants. The Medical Letter ne vend pas de publicité ni ne reçoit aucun soutien commercial. Aucune partie de cette publication ne peut être ni reproduite ni transmise par quelque moyen que ce soit sans une permission écrite préalable. Les rédacteurs ne garantissent pas que toutes les informations contenues dans cette publication sont entièrement exactes et complètes. Ils n'assument aucune responsabilité en ce qui concerne des dommages-intérêts provenant d'une erreur, d'une inexactitude ou d'une omission.

Services d'abonnement

Adresse:
The Medical Letter, Inc.
145 Huguenot St. Ste. 312
New Rochelle, NY 10801-7537

Service à la clientèle:
Tél: 800-211-2769 ou 914-235-0500
Télec.: 914-632-1733
Courriel: custserv@medicalletter.org
www.medicalletter.org

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

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

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

Connectez-vous:  

Copyright 2021. ISSN 1532-8120

La
Lettre
Médicale

The Medical Letter®

Continuing Medical Education Program

medicalletter.org/cme-program

Earn up to 52 Credits per Year for Free

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

- **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 1631.

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. This exam is acceptable for 2.0 hour(s) of knowledge-based continuing education credit (0.2 CEU). 

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

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

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

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:

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.
Michael 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. Discuss the data supporting the use of the adjuvanted, recombinant varicella zoster virus vaccine (*Shingrix*) in immunocompromised patients.
2. Review the efficacy and safety of casirivimab and imdevimab used together (*REGEN-COV*) for post-exposure prophylaxis of COVID-19.
3. Review the efficacy and safety of finerenone (*Kerendia*) for use in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes.
4. Review the efficacy and safety of dasiglucagon (*Zegalogue*) for treatment of severe hypoglycemia in patients with diabetes.
5. Review the efficacy and safety of voclosporin (*Lupkynis*) for treatment of active lupus nephritis.

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

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 1631 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #31-40 in Comprehensive Activity #85, available January 2022)

Shingrix for Immunocompromised Adults

1. Which of the following statements about the use of *Shingrix* in immunosuppressed patients is true?
 - a. its use is restricted to patients who are post-autologous hematopoietic stem cell transplant
 - b. it is given in three doses 2 months apart
 - c. adverse effects appear to be similar to those seen in healthy older adults
 - d. all of the above

Casirivimab and Imdevimab (REGEN-COV) for Post-Exposure Prophylaxis of COVID-19

2. Based on the FDA's Emergency Use Authorization criteria, which of the following patients who had not been previously vaccinated against COVID-19 would be eligible for post-exposure prophylaxis with casirivimab and imdevimab together (*REGEN-COV*)?
 - a. a 15-year-old girl with sickle cell disease
 - b. a 70-year-old man with COPD
 - c. a 32-year-old woman who is pregnant
 - d. all of the above

Finerenone (Kerendia) for Chronic Kidney Disease

3. Which of the following statements about the FIDELIO-DKD trial in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes is true?
 - a. most patients had mildly elevated albuminuria
 - b. finerenone was significantly more effective than placebo in slowing progression of chronic kidney disease
 - c. finerenone did not significantly reduce the risk of cardiovascular events compared to placebo
 - d. all of the above
4. A 54-year-old woman with type 2 diabetes and hypertension presents for routine follow-up. Her eGFR is 30 mL/min/1.73 m², her serum potassium level is 5.2 mEq/L, and she is currently taking metformin and losartan. Which of the following statements about finerenone in this patient is true?
 - a. the starting dosage should be 20 mg once daily based on her current eGFR
 - b. she is not a candidate for the drug because her current eGFR is too low
 - c. she is not a candidate for the drug because her current serum potassium level is too high
 - d. she should take finerenone 10 mg once daily and stop taking losartan to reduce the risk of hyperkalemia

5. The most frequently reported adverse effect of finerenone in the FIDELIO-DKD trial was:
 - a. hypoglycemia
 - b. hyperkalemia
 - c. volume depletion
 - d. hyponatremia

Dasiglucagon (Zegalogue) for Severe Hypoglycemia

6. In clinical trials in patients with hypoglycemia, the median time to recovery with dasiglucagon was:
 - a. 5 minutes
 - b. 10 minutes
 - c. 15 minutes
 - d. 30 minutes
7. Like other glucagon products, dasiglucagon can cause:
 - a. vomiting
 - b. diarrhea
 - c. hypersensitivity reactions
 - d. all of the above

Voclosporin (Lupkynis) for Lupus Nephritis

8. In the AURORA 1 trial in patients with active lupus nephritis, voclosporin was used in addition to a rapidly-tapered low-dose corticosteroid and:
 - a. cyclophosphamide
 - b. mycophenolate mofetil
 - c. azathioprine
 - d. rituximab
9. In the AURORA 1 trial, a complete renal response at 52 weeks, the primary endpoint, occurred in about what percentage of voclosporin-treated patients?
 - a. 20%
 - b. 40%
 - c. 60%
 - d. 80%
10. Which of the following statements about voclosporin is true?
 - a. it is more likely to cause nephrotoxicity than other systemic calcineurin inhibitors
 - b. it is considered safe for use during pregnancy
 - c. monitoring of drug serum concentrations is required
 - d. it should not be started in patients with a baseline blood pressure >165/105 mm Hg