

# La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 45, N° 13

18 octobre 2021

ML  
1633

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

En bref : Troisième dose des vaccins à ARNm contre la COVID-19 pour les personnes immunodéprimées .....	p. 97
Anifrolumab ( <i>Saphnelo</i> ) pour le traitement du lupus érythémateux disséminé .....	p. 98
Ozanimod ( <i>Zeposia</i> ) contre la colite ulcéreuse .....	p. 99
En bref : Vaporisateur nasal de naloxone à forte dose ( <i>Kloxxado</i> ) contre les surdoses d'opioïdes .....	p. 103

## 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° 13 (ML 1633)

18 octobre 2021

ML  
1633

### DANS CE NUMÉRO

<b>En bref : Troisième dose des vaccins à ARNm contre la COVID-19 pour les personnes immunodéprimées</b> .....	p. 97
<b>Anifrolumab (<i>Saphnelo</i>) pour le traitement du lupus érythémateux disséminé</b> .....	p. 98
<b>Ozanimod (<i>Zeposia</i>) contre la colite ulcéreuse</b> .....	p. 99
<b>En bref : Vaporisateur nasal de naloxone à forte dose (<i>Kloxxado</i>) contre les surdoses d'opioïdes</b> .....	p. 103

### Vaccin contre la COVID-19 de Pfizer/BioNTech

Le 23 août 2021, la FDA a homologué le vaccin contre la COVID-19 de Pfizer/BioNTech (*Comirnaty*), administré en 2 doses i.m. à 3 semaines d'intervalle, chez les personnes de  $\geq 16$  ans. Le vaccin est toujours offert sous l'arrêté d'urgence aux adolescents de 12 à 15 ans et en troisième dose chez certaines personnes immunodéprimées. Le vaccin, administré en 2 doses i.m. à 3 semaines d'intervalle, est accessible au Canada sous arrêté d'urgence aux personnes de  $\geq 12$  ans.

### EN BREF

## Troisième dose des vaccins à ARNm contre la COVID-19 pour les personnes immunodéprimées

La FDA a élargi l'arrêté d'urgence pour les vaccins à ARNm contre la COVID-19 de Pfizer/BioNTech (*Comirnaty* aux É.-U.) et Moderna (*Spikevax* aux É.-U.) afin d'inclure une troisième dose chez les personnes de  $\geq 12$  ans (Pfizer/BioNTech) ou  $\geq 18$  ans (Moderna) ayant subi une greffe d'organe solide, ou atteintes d'une affection qui affaiblit le système immunitaire dans une mesure similaire (voir le Tableau 1); non autorisé au Canada dans cette indication<sup>1</sup>.

Tableau 1. Quelques exemples d'immunodépression<sup>1</sup>

- ▶ Traitement récent ou en cours d'une tumeur maligne solide ou d'un cancer du sang
- ▶ Greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques
- ▶ Immunodéficience primaire grave
- ▶ Infection à VIH avancée ou non traitée
- ▶ Traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur en cours (p. ex. corticostéroïdes à forte dose, antimétabolites, agents alkylants, inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale)
- ▶ Insuffisance rénale chronique (surtout si elle nécessite l'hémodialyse)
- ▶ Asplénie anatomique ou fonctionnelle

1. K. Dooling. Evidence to recommendations framework: an additional dose of mRNA COVID-19 vaccines following a primary series in immunocompromised people. Advisory Committee on Immunization Practices meeting, August 13, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/2Uqy3H>. Consulté le 7 septembre 2021.

Les personnes immunodéprimées ont plus tendance que les personnes en bonne santé à avoir une réponse antigénique inadéquate au vaccin contre la COVID-19, une infection post-vaccinale à SRAS-CoV-2 et un cas grave de COVID-19 nécessitant l'hospitalisation. Aux États-Unis, environ 2,7 % des adultes sont considérés être immunodéprimés, mais 40 à 44 % des hospitalisations liées à la COVID-19 post-vaccinale sont survenues chez ces personnes<sup>2</sup>. Dans une étude menée auprès de 658 patients ayant subi une greffe d'organe solide qui avaient reçu deux doses d'un vaccin à ARNm, les anticorps dirigés contre le SRAS-CoV-2 étaient détectables chez seulement 54 % d'entre eux 28 à 31 jours après la deuxième dose<sup>3</sup>.

Plusieurs études cliniques ont démontré que l'immunogénicité des vaccins à ARNm contre la COVID-19 chez les personnes immunodéprimées est accrue à l'administration d'une troisième dose. Dans une étude à double insu menée auprès de 120 patients ayant reçu une greffe d'organe, les taux médians d'anticorps, de lymphocytes T et de neutralisation du virus étaient significativement plus élevés chez les personnes qui avaient reçu 3 doses du vaccin de Moderna (à 0, 1 et 3 mois) que chez les personnes ayant reçu 2 doses<sup>4</sup>. Dans 5 études de cohorte, une troisième dose d'un vaccin à ARNm administrée à un total de 112 patients ayant reçu une greffe d'organe ou sous hémodialyse pour lesquels les tests de dépistage des anticorps anti-SRAS-CoV-2 étaient négatifs après la deuxième dose a entraîné des taux de séroconversion de 33 à 50 %<sup>2</sup>. Les effets indésirables d'une troisième dose de vaccin chez les sujets immunodéprimés étaient semblables à ceux observés avec les deux premières doses<sup>5</sup>.

Les personnes immunodéprimées ayant reçu deux doses du vaccin de Pfizer/BioNTech ou de Moderna peuvent maintenant recevoir une troisième dose du même vaccin au minimum 28 jours après la deuxième dose<sup>6,7</sup>. À ce jour, la FDA n'a pas autorisé de doses supplémentaires d'un quelconque vaccin contre la COVID-19 chez les personnes immunodéprimées ayant reçu le vaccin à adénovirus de Johnson & Johnson (Janssen). ■

1. FDA News Release. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes additional vaccine dose for certain immunocompromised individuals. August 12, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3AM8QHq>. Consulté le 18 août 2021.

2. K Dooling. Evidence to recommendations framework: an additional dose of mRNA COVID-19 vaccines following a primary series in immunocompromised people. Advisory Committee on Immunization Practices meeting, August 13, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/2Uqyq3H>. Consulté le 7 septembre 2021.
3. BJ Boyarsky et coll. Antibody response to 2-dose SARS-CoV-2 mRNA vaccine series in solid organ transplant recipients. JAMA 2021; 325:2204.
4. VG Hall et coll. Randomized trial of a third dose of mRNA-1273 vaccine in transplant recipients. N Engl J Med 2021 August 11 (epub).
5. M Espi et coll. Justification, safety, and efficacy of a third dose of mRNA vaccine in maintenance hemodialysis patients: a prospective observational study. MedRxiv 2021 July 6 (preprint). Accessible à : <https://bit.ly/3snU1bd>. Consulté le 18 août 2021.
6. FDA. Fact sheet for health care providers administering vaccine (vaccination providers). Emergency Use Authorization (EUA) of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). August 23, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/37fX1NG>. Consulté le 7 septembre 2021.
7. FDA. Fact sheet for healthcare providers administering vaccine (vaccination providers). Emergency Use Authorization (EUA) of the Moderna COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). August 27, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3nosylA>. Consulté le 7 septembre 2021.

## ▶ Anifrolumab (Saphnelo) pour le traitement du lupus érythémateux disséminé

La FDA a homologué l'anifrolumab-fnia (*Saphnelo* – AstraZeneca; non homologué au Canada), un antagoniste des récepteurs des interférons de type I, pour le traitement i.v. du lupus érythémateux disséminé (LED) modéré à grave chez les adultes sous traitement standard. L'anifrolumab n'a pas fait l'objet d'étude chez les patients atteints de néphrite lupique évolutive grave ou de neuro-lupus évolutif grave. Il est le premier antagoniste des récepteurs des interférons de type I à être commercialisé aux États-Unis.

Le suffixe à quatre lettres « fnia » ne se prononce pas et est dénué de signification; de tels suffixes sont désormais ajoutés aux agents biologiques aux États-Unis pour distinguer les produits de référence de leur biosimilaire. Le suffixe n'est pas utilisé au Canada.

**TRAITEMENT STANDARD** – La plupart des patients atteints de LED sont d'abord traités par un antipaludéen tel que l'hydroxychloroquine (*Plaquenil* et génériques). Un immunosuppresseur comme le mycophénolate mofétil (*Cellcept* et génériques), l'azathioprine (*Imuran* et autres) ou le méthotrexate (*Metoject* et autres; *Rheumatrex* et autres aux É.-U.) ainsi qu'un corticostéroïde oral sont souvent ajoutés pour traiter les atteintes modérées ou graves. Si la réponse est insuffisante, l'inhibiteur spécifique du facteur stimulateur des lymphocytes B bélimumab (*Benlysta*) ou (hors indication) le rituximab (*Rituxan* et autres) peuvent être ajoutés. Chez les patients atteints de néphrite lupique, le cyclophosphamide (*Procytox* [Cytosan aux É.-U.] et génériques) peut également être utilisé<sup>1</sup>.

**MODE D'ACTION** – L'anifrolumab se lie à la sous-unité 1 du récepteur des interférons de type I (IFNAR), inhibant ainsi la

voie de signalisation des IFN de type I ainsi que les processus inflammatoires et immunologiques observés dans le LED. Il induit également l'internalisation de l'IFNAR1, ce qui réduit les niveaux de l'IFNAR1 sur la surface cellulaire disponible pour l'assemblage des récepteurs.

**Tableau 1. Pharmacologie**

Classe	Antagoniste des récepteurs des interférons de type I
Présentation	Flacons à usage unique de 300 mg/2 mL
Voie d'administration	Intraveineuse
Métabolisme	Principalement par catabolisme
Élimination	Clairance médicamenteuse médiée par l'IFNAR1 (non linéaire)

**ÉTUDES CLINIQUES** – Pour homologuer l'anifrolumab, la FDA s'est basée sur trois études à double insu de 52 semaines (MUSE, TULIP-1 et TULIP-2) menées auprès d'adultes atteints de LED modéré à grave malgré un traitement standard. Les patients ont été répartis aléatoirement à l'anifrolumab ou à un placebo i.v. une fois toutes les 4 semaines en plus du traitement actuel. Dans les trois études, un nombre plus élevé de patients sous l'anifrolumab que de patients sous le placebo ont obtenu une réduction de l'activité globale de la maladie et du recours aux corticostéroïdes par voie orale. Les résultats des trois études déterminantes sont résumés au Tableau 2<sup>2-4</sup>.

Dans une étude de prolongation en mode ouvert, 139 patients ayant terminé l'étude MUSE ont reçu l'anifrolumab i.v. à raison de 300 mg toutes les 4 semaines pendant 3 ans au total. La réduction de l'activité de la maladie s'est maintenue pendant cette période de 3 ans<sup>5</sup>. Une récente analyse *a posteriori* des données groupées des études déterminantes laisse croire que l'anifrolumab serait plus efficace chez les patients atteints de LED touchant les articulations et la peau<sup>6</sup>.

**Tableau 2. Quelques résultats d'études cliniques sur l'anifrolumab**

Traitement	Taux de réponse SRI-4 <sup>1</sup>	Taux de réponse BICLA <sup>2</sup>
<b>MUSE (N = 201)<sup>3,4</sup></b>		
Anifrolumab à 300 mg	34,3 %*	53,5 %*
Placebo	17,6 %	25,7 %
<b>TULIP-1 (N = 364)<sup>3,5</sup></b>		
Anifrolumab à 300 mg	36 %	37 %
Placebo	40 %	27 %
<b>TULIP-2 (N = 362)<sup>3,6</sup></b>		
Anifrolumab à 300 mg	55,5 %	47,8 %*
Placebo	37,3 %	31,5 %

\* Différence statistiquement significative c. placebo.

1. Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse SRI-4 (*SLE Responder Index*) à la semaine 24 (paramètre d'évaluation principal de l'étude MUSE) ou à la semaine 52 (paramètre d'évaluation principal de l'étude TULIP-1; paramètre d'évaluation secondaire de l'étude TULIP-2) avec réduction soutenue du recours aux corticostéroïdes par voie orale entre les semaines 12 et 24 (< 10 mg/jour et inférieure ou égale à la dose reçue à la semaine 1).
2. Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse BICLA (*British Isles Lupus Assessment Group [BILAG]-based Composite Lupus Assessment*) à 52 semaines (paramètre d'évaluation principal de l'étude TULIP-2).
3. Les patients ont reçu l'anifrolumab ou un placebo i.v. une fois toutes les 4 semaines en plus d'au moins un des traitements suivants : prednisone ou l'équivalent, antipaludéen, azathioprine, méthotrexate, mycophénolate ou mizoribine (dans les études TULIP-1 et TULIP-2; un médicament utilisé au Japon pour prévenir le rejet d'organe).
4. R Furie et coll. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69:376.
5. R Furie et coll. *Lancet Rheumatol* 2019; 1:e208.
6. E Morand et coll. *N Engl J Med* 2020; 382:211.

**Points clés : Anifrolumab (Saphnelo)**

- ▶ Antagoniste des récepteurs des interférons de type I homologué par la FDA pour le traitement du lupus érythémateux disséminé (LED) modéré à grave chez les adultes sans néphrite lupique évolutive grave ni neurolypus évolutif grave.
- ▶ Non homologué au Canada.
- ▶ Dans les études cliniques, un plus grand nombre de patients ont obtenu une réduction de l'activité globale de la maladie et du recours aux corticostéroïdes après l'ajout de l'anifrolumab au traitement standard qu'après l'ajout d'un placebo.
- ▶ Des cas de zona et d'autres infections graves sont survenus à l'emploi de l'anifrolumab.
- ▶ Une dose de 300 mg de *Saphnelo* coûte 2760 \$ US

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Infection des voies respiratoires supérieures (34 %), bronchite (11 %), réactions liées à la perfusion (~9 %), zona (~6 %) et toux (5 %) ont été rapportés à l'emploi de l'anifrolumab dans les études déterminantes. Des cas parfois mortels d'anaphylaxie et d'infection grave sont également survenus. L'incidence des tumeurs malignes (à l'exclusion des cancers de la peau non mélaniques) était de 0,7 % sous l'anifrolumab et de 0,6 % sous le placebo.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** – L'anifrolumab n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. Aucun effet indésirable sur le développement des petits n'a été observé chez des guenons exposées à des doses jusqu'à 28 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'humain.

Il n'existe pas de données relatives à la présence d'anifrolumab dans le lait maternel ni à ses effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait. L'anifrolumab a été détecté dans le lait de guenons qui allaitaient.

**POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT** – La posologie recommandée de l'anifrolumab est de 300 mg i.v. pendant 30 minutes toutes les 4 semaines. Les vaccins vivants ou vivants atténués ne doivent pas être administrés pendant le traitement par l'anifrolumab. Un flacon de 300 mg/2 mL de *Saphnelo* coûte 2760 \$ US<sup>7</sup>.

**CONCLUSION** – L'ajout de l'antagoniste des récepteurs des interférons de type I anifrolumab-fnia (*Saphnelo*; non homologué au Canada) i.v. au traitement standard a réduit l'activité globale de la maladie ainsi que l'emploi de corticostéroïdes chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé modéré à grave. L'anifrolumab augmente le risque d'infections graves. ■

1. A Fanouriakis et coll. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:736.
2. R Furie et coll. Anifrolumab, an anti-interferon- $\alpha$  receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69:376.
3. RA Furie et coll. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol* 2019; 1:e208.
4. E Morand et coll. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2020; 382:211.
5. WW Chatham et coll. Long-term safety and efficacy of anifrolumab in adults with systemic lupus erythematosus: results of a phase II open-label extension study. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73:816.
6. JT Merrill et coll. Anifrolumab effects on rash and arthritis in patients with SLE and impact of interferon signal in pooled data from phase 3 trials. *Ann Rheum Dis* 2021; 80:75. Abstract OP0131.
7. Prix de gros moyen selon un grossiste.

## ▶ Ozanimod (Zeposia) contre la colite ulcéreuse

Le modulateur des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate (S1P) par voie orale ozanimod (*Zeposia* – Bristol Myers Squibb) a reçu l'homologation de la FDA pour le traitement de la colite ulcéreuse évolutive modérée à grave chez les adultes; il n'est pas homologué au Canada dans cette indication. Il s'agit du premier modulateur des récepteurs de la S1P à être homologué pour le traitement de la colite ulcéreuse. L'ozanimod a déjà été homologué en mars 2020 aux É.-U. et en novembre 2020 au Canada pour le traitement des formes récidivantes de la sclérose en plaques chez les adultes<sup>1</sup>.

**TRAITEMENT STANDARD** – Un aminosalicylé tel que la mésalazine (mésalamine aux É.-U.) (*Pentasa* [*Liada* aux É.-U.] et autres) est utilisé en première intention pour le traitement d'induction et de maintien de la rémission chez les patients atteints de colite ulcéreuse légèrement à modérément évolutive<sup>2,3</sup>.

Chez les patients atteints d'un cas modérément à gravement évolutif, un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF; voir le Tableau 4), l'antagoniste des récepteurs des intégrines védolizumab (*Entyvio*) ou l'antagoniste des interleukines (IL)-12/23 ustékinumab (*Stelara*) peuvent être utilisés pour le traitement d'induction et de maintien de la rémission. L'inhibiteur oral de la janus kinase tofacitinib (*Xeljanz*) peut être utilisé pour le traitement d'induction et de maintien de la rémission lorsque les inhibiteurs du TNF sont inefficaces ou non tolérés<sup>2,4,5</sup>.

Les corticostéroïdes ne sont recommandés que pour induire la rémission. Une thiopurine (mercaptopurine ou azathioprine) ou un agent biologique doit ensuite être utilisé pour maintenir la rémission<sup>2,4,5</sup>.

**Points clés : Ozanimod (Zeposia)**

- ▶ Modulateur des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate (S1P) par voie orale homologué par la FDA pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave chez les adultes (non homologué au Canada dans cette indication). Il a déjà été homologué pour traiter les formes récidivantes de la sclérose en plaques.
- ▶ Dans des études avec répartition aléatoire et à double insu, l'ozanimod s'est montré être significativement plus efficace que le placebo pour le traitement d'induction et d'entretien chez les patients atteints de colite ulcéreuse évolutive modérée à grave qui avaient répondu de façon inadéquate aux autres médicaments ou ne les toléraient pas.
- ▶ Tout comme les autres modulateurs des récepteurs de la S1P, l'ozanimod pourrait augmenter le risque d'infection, et causer la bradycardie et un retard de la conduction AV.
- ▶ L'ozanimod interagit avec de nombreux autres médicaments, notamment les iMAO, les médicaments sérotoninergiques, les médicaments qui allongent l'intervalle QT et d'autres immunosuppresseurs.
- ▶ Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception adéquate pendant le traitement par l'ozanimod et 3 mois après l'arrêt du médicament.
- ▶ Un approvisionnement d'un mois d'ozanimod coûte environ 7400 \$ US.

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Modulateur des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate
Présentation	Capsules à 0,23, 0,46 et 0,92 mg
Voie d'administration	Orale
Temps jusqu'à l'état d'équilibre	Ozanimod : 102 heures <sup>1</sup> CC112273 <sup>2</sup> : 45 jours
Métabolisme	Ozanimod : par de multiples enzymes en métabolites actifs CC112273 <sup>2</sup> : par réduction et par le CYP2C8
Élimination	Principalement sous forme de métabolites inactifs dans les selles (37 %) et l'urine (26 %)
Demi-vie	Ozanimod : 21 heures CC112273 <sup>2</sup> : 11 jours

1. Chez des sujets sains.  
2. Principal métabolite actif circulant.

**MODE D'ACTION** – Le mode d'action exact de l'ozanimod dans la colite ulcéreuse est inconnu. Le médicament se lie aux récepteurs 1 et 5 de la S1P, ce qui empêche la migration des lymphocytes vers le sang périphérique, réduisant ainsi leur migration vers l'intestin et le SNC.

**ÉTUDES CLINIQUES** – L'homologation de l'ozanimod par la FDA pour traiter la colite ulcéreuse reposait sur deux études à double insu (une étude sur le traitement d'induction et une autre sur le traitement d'entretien; disponibles sous forme de résumés seulement) menées auprès de patients dont l'atteinte était modérément ou gravement évolutive qui avaient répondu de manière inadéquate aux autres médicaments (30 % aux inhibiteurs du TNF) ou ne les toléraient pas. Les résultats de ces deux études sont résumés au Tableau 2.

Dans l'étude sur le traitement d'induction, 645 patients ont été répartis aléatoirement à l'ozanimod ou à un placebo une fois par jour pendant 10 semaines. Significativement plus de patients sous l'ozanimod que sous le placebo ont atteint la rémission clinique à la semaine 10<sup>6</sup>.

Dans l'étude sur le traitement d'entretien, 457 patients ayant obtenu une réponse clinique après un traitement d'induction de 10 semaines par l'ozanimod ont été répartis à nouveau à l'ozanimod ou à un placebo une fois par jour. Après 42 semaines supplémentaires de traitement, un nombre significativement plus élevé de patients sous l'ozanimod que de patients sous le placebo étaient en rémission clinique. Parmi les patients ayant atteint la rémission clinique pendant la phase d'induction, 52 % de ceux qui ont poursuivi le traitement par l'ozanimod à la phase d'entretien ont maintenu la rémission clinique, comparativement à 29 % des patients répartis à nouveau au placebo<sup>7</sup>.

Dans une étude de phase II portant sur l'ozanimod pour le traitement de la maladie de Crohn, des améliorations endoscopiques, histologiques et cliniques ont été observées après un traitement de 12 semaines<sup>8</sup>. Des études de phase III sont en cours.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Les effets indésirables les plus fréquemment liés à l'ozanimod, survenus chez  $\geq 4$  % des

Tableau 2. Résultats des études cliniques sur l'ozanimod

	Rémission clinique <sup>1</sup>	Réponse clinique <sup>2</sup>	Amélioration endoscopique <sup>3</sup>
<b>Induction<sup>4</sup> (10 semaines)</b>			
Ozanimod (n = 429)	18,4 %*	47,8 %*	27,3 %*
Placebo (n = 216)	6,0 %	25,9 %	11,6 %
<b>Entretien<sup>5</sup> (42 semaines)</b>			
Ozanimod (n = 230)	37,0 %*	60,0 %*	45,7 %*
Placebo (n = 227)	18,5 %	41,0 %	26,4 %

\* Différence statistiquement significative c. placebo.  
1. Définie comme un score de saignement rectal de 0, un score de fréquence des selles  $\leq 1$  et une réduction de  $\geq 1$  par rapport au départ, ainsi qu'un sous-score endoscopique  $\leq 1$  au score Mayo à 3 composants. Paramètre d'évaluation principal.  
2. Définie comme une réduction de  $\geq 2$  points et  $\geq 35$  % du score Mayo à 3 composants et une réduction de  $\geq 1$  du sous-score de saignement rectal par rapport au départ ou un sous-score absolu de saignement rectal de 0 ou 1. Un paramètre d'évaluation secondaire.  
3. Définie comme un sous-score Mayo endoscopique de 0 ou 1, sans friabilité. Un paramètre d'évaluation secondaire.  
4. W Sanborn et coll. Am J Gastroenterol 2020; 115(Suppl 1):S6.  
5. D Silvio et coll. Am J Gastroenterol 2020; 115(Suppl 1):S8.

patients des études cliniques portant sur la colite ulcéreuse, étaient anomalies des tests hépatiques, infections des voies respiratoires supérieures et céphalées.

Le ralentissement transitoire de la fréquence cardiaque et un retard de la conduction auriculo-ventriculaire sont possibles à l'instauration du traitement par l'ozanimod. Durant les études cliniques sur la colite ulcéreuse, des cas d'hypertension, de réduction dépendante de la dose du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF), de zona, d'œdème maculaire, d'œdème périphérique et de tumeurs malignes comme le mélanome ont été rapportés chez les patients sous l'ozanimod. Des réactions d'hypersensibilité telles qu'urticaire et syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible ont été rapportées sous l'ozanimod dans les études cliniques sur la SP. Un allongement de l'intervalle QT a été rapporté avec d'autres modulateurs des récepteurs de la S1P.

Les modulateurs des récepteurs de la S1P augmentent le risque d'infections, notamment d'encéphalite à herpès simplex et de méningite varicelleuse. Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) et de méningite cryptococcique mortelle sont survenus. On ignore si les modulateurs des récepteurs de la S1P augmentent le risque de COVID-19 ou de ses complications immunologiques.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** – Le principal métabolite actif circulant de l'ozanimod est un substrat du

Tableau 3. Contre-indications à l'emploi de Zeposia

<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Infarctus du myocarde, angine instable, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, insuffisance cardiaque décompensée nécessitant l'hospitalisation, insuffisance cardiaque de classe III/IV selon la NYHA dans les 6 mois précédents</li> <li>▶ Emploi concomitant d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO)</li> <li>▶ Apnée du sommeil grave non traitée</li> <li>▶ Bloc AV du deuxième (Mobitz II) ou du troisième degré, maladie du sinus ou bloc sino-auriculaire, à moins qu'un stimulateur cardiaque fonctionnel soit présent.</li> </ul>
---

Tableau 4. Quelques médicaments contre la colite ulcéreuse

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. <sup>1</sup>	Coût au Canada <sup>18</sup>
<b>Aminosalicylés par voie orale (5-ASA)</b>				
Mésalazine; mésalamine aux É.-U.				
Apriso (Salix) générique	caps. ER à 375 mg	Entretien : 1,5 g PO 1 f.p.j.	1020,60 \$	N.H.C.
	co. entérosolubles à 400 mg	Induction : 800 mg-3,2 g par jour PO répartis Entretien : 1,6 g par jour PO répartis	792,10 N.D.	N.H.C. 114,20 \$
Asacol HD (Allergan) générique	co. LR à 800 mg <sup>2</sup>	Induction : 1600 mg PO 3 f.p.j.	1692,50 1610,10	N.H.C. N.H.C.
Delzicol <sup>3</sup> (Allergan) générique	caps. LR à 400 mg <sup>2</sup>	Induction : 800 mg PO 3 f.p.j. Entretien : 1,6 g par jour PO répartis	931,20 744,00	N.H.C. N.H.C.
	co. LR à 1,2 g	Induction : 2,4-4,8 g PO 1 f.p.j. Entretien : 2,4 g PO 1 f.p.j.	1123,30 743,20	N.H.C. N.H.C.
Lialda (Shire) générique Mezavant (Takeda)	co. LR/ER à 1,2 g	Induction : 2,4-4,8 g PO 1 f.p.j. Entretien : 2,4 g PO 1 f.p.j.	N.D.	218,80
	caps. ER à 250, 500 mg <sup>19</sup>	Induction : 1 g PO 4 f.p.j. <sup>20</sup>	1457,40	145,40
Salofalk	co. LR à 500 mg	Induction : 3-4 g par jour PO répartis	N.D.	252,10
<b>Promédicaments du 5-ASA</b>				
Balsalazide – générique Colazal (Salix)	caps. à 750 mg	Induction : 2,25 g PO 3 f.p.j. Entretien : 3-6 g par jour PO répartis	221,50 1338,00	N.H.C. N.H.C.
	caps. à 250 mg	Induction : 1,5-3 g par jour PO répartis en 2 doses Entretien : 500 mg PO 2 f.p.j.	3252,00	135,00
Olsalazine – Dipentum (Searchlight Pharma; Meda aux É.-U.)	caps. à 250 mg	Induction : 1,5-3 g par jour PO répartis en 2 doses Entretien : 500 mg PO 2 f.p.j.	3252,00	135,00
	co. à 500 mg	Induction : 1 g PO 4 f.p.j. Entretien : 1 g PO 2 f.p.j.	122,40 360,00	64,10 88,50
libération retardée – générique Salazopyrin-EN; Azulfidine EN-tabs aux É.-U. (Pfizer)	co. LR entérosolubles à 500 mg	Induction : 3-4 g par jour PO répartis Entretien : 2 g par jour PO répartis	63,60 475,20	97,80 135,00
	co. à 1, 2,5, 5, 10, 20, 50 mg; sol. orale de 5 mg/5 mL, 5 mg/1 mL <sup>21</sup>	Induction : 40-60 mg PO 1 f.p.j.	11,70	10,60
libération retardée – Rayos (Horizon)	co. LR à 1, 2, 5 mg <sup>4</sup>	Induction : 5 mg PO 1 f.p.j.	2762,10	N.H.C.
	co. ER à 9 mg	Induction : 9 mg PO 1 f.p.j.	1454,50 1792,80	N.H.C. 569,70

LR : libération retardée; ER : libération prolongée; sol. : solution; N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non commercialisé aux É.-U.; f.p.j. : fois par jour

- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 8 semaines ou 60 jours à la posologie d'entretien la plus faible, ou pour un traitement de 30 jours par *Asacol HD*, *Pentasa*, la prednisone et le budésonide à la posologie d'induction la plus faible; 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](http://www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy).
- Un comprimé à libération retardée à 800 mg n'est pas interchangeable avec deux capsules à libération retardée à 400 mg.
- Delzicol* a remplacé les comprimés à 400 mg d'*Asacol* en raison de préoccupations d'innocuité sur l'appareil reproducteur associées au phtalate de dibutyle, un plastifiant qui se trouve dans l'enrobage entérosoluble d'*Asacol*. *Delzicol* ne contient pas de phtalate de dibutyle.
- Les comprimés à libération retardée libèrent le médicament actif environ 4 heures après l'ingestion.

CYP2C8; la coadministration d'ozanimod et d'inhibiteurs (p. ex. gemfibrozil) ou d'inducteurs (p. ex. rifampicine) puissants du CYP2C8 doit être évitée<sup>9</sup>.

Les principaux métabolites actifs de l'ozanimod inhibent la MAO-B *in vitro*. Les iMAO sont contre-indiqués avec l'ozanimod et dans les 14 jours après l'arrêt du médicament. L'emploi concomitant d'ozanimod et de médicaments sérotoninergiques (y compris les opioïdes) ou noradrénergiques pourrait causer une crise hypertensive et n'est par conséquent pas recommandé.

L'emploi d'ozanimod avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT pourrait avoir des effets additifs et causer des arythmies telles que des torsades de pointes. Il faut en général éviter de coadministrer l'ozanimod et un inhibiteur calcique réduisant la fréquence cardiaque (vérapamil, diltiazem) ou un bêtabloquant en raison du risque de bradycardie.

En raison du risque d'effets additifs, les autres immunosuppresseurs doivent être utilisés avec prudence pendant le traitement par l'ozanimod et pendant 4 semaines après l'arrêt du médicament.

L'ozanimod réduirait l'efficacité des vaccins. Les vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés au moins 1 mois avant le début du traitement par l'ozanimod et pendant 3 mois après l'arrêt du médicament.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** – Dans les études animales, l'ozanimod a augmenté les malformations fœtales et la mortalité embryofœtale. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par l'ozanimod et pendant 3 mois après l'arrêt du médicament.

Il n'existe pas de données relatives à la présence d'ozanimod dans le lait maternel ni à ses effets sur le nourrisson allaité.

Tableau 4. Quelques médicaments contre la colite ulcéreuse (suite)

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. <sup>1</sup>	Coût au Canada <sup>18</sup>
<b>Immunosuppresseurs<sup>5</sup></b>				
Azathioprine <sup>6</sup> – générique	co. à 50 mg	Entretien : 2-2,5 mg/kg PO 1 f.p.j. <sup>7</sup>	73,20 <sup>8</sup> \$	43,30 <sup>8</sup> \$
Azasan (Salix)	co. à 75, 100 mg		769,50 <sup>8</sup>	N.H.C.
Imuran (Aspen Pharmacare; Sebelà aux É.-U.)	co. à 50 mg		1396,80 <sup>8</sup>	220,10 <sup>8</sup>
Mercaptopurine <sup>6</sup> – générique	co. à 50 mg	Entretien : 1-1,5 mg/kg PO 1 f.p.j. <sup>7</sup>	270,90 <sup>8</sup>	257,50 <sup>8</sup>
Purinethol (Teva)	co. à 50 mg		N.D.	257,50 <sup>8</sup>
Purixan (Nova)	susp. orale de 220 mg/mL		2922,80 <sup>8</sup>	N.H.C.
<b>Inhibiteurs du TNF</b>				
Adalimumab <sup>9,10</sup> – Humira (AbbVie)	seringues préremplies, stylos à usage unique de 40 mg/0,8 mL, 80 mg/0,8 mL	Induction : 160 mg SC à la semaine 0, puis 80 mg SC à la semaine 2	11 936,40	3314,60
Amgevita (Amgen) <sup>23</sup>	seringues préremplies, stylos à usage unique de 20 mg/0,4 mL, 40 mg/0,8 mL	Entretien : 40 mg SC toutes les 2 semaines à compter de la semaine 4	N.D.	1988,80
Hadlima (Samsung Bioepis) <sup>23</sup>	seringues préremplies de 40 mg/0,8 mL		N.D.	1988,80
Hulio (BGP Pharma) <sup>23</sup>	seringues préremplies, stylos à usage unique de 20 mg/0,4 mL, 40 mg/0,8 mL		N.D.	1988,80
Hyrimoz (Sandoz) <sup>23</sup>	seringues préremplies, stylos à usage unique de 20 mg/0,4 mL, 40 mg/0,8 mL		N.D.	P.E.C.
Idacio (Fresenius Kabi) <sup>23</sup>	seringues préremplies, stylos à usage unique de 40 mg/0,8 mL		N.D.	1988,80
Golimumab – Simponi (Janssen)	auto-injecteurs, seringues préremplies de 50 mg/0,5 mL, 100 mg/1 mL	Induction : 200 mg SC à la semaine 0, puis 100 mg SC à la semaine 2 Entretien : 100 mg SC q4 semaines <sup>22</sup>	12 113,30	3281,40
Infliximab – Remicade (Janssen)	flacons de 100 mg (poudre lyophilisée)	Induction : 5 mg/kg IV aux semaines 0, 2 et 6 Entretien : 5 mg/kg IV q8 semaines	4671,30 <sup>8</sup>	4167,50
Infliximab-abda – Renflexis <sup>11</sup> (Samsung Bioepis Ltd; Merck aux É.-U.)			3013,60 <sup>8</sup>	2080,50
Infliximab-dyyb – Inflectra <sup>11</sup> (Celltrion Healthcare; Pfizer aux É.-U.)			3785,10 <sup>8</sup>	2215,50
Infliximab-axxq – Avsola <sup>11</sup> (Amgen)			2000,00 <sup>8</sup>	2080,50
<b>Antagoniste des récepteurs de l'intégrine</b>				
Védolizumab – Entyvio (Takeda)	flacons de 300 mg (poudre lyophilisée)	Induction : 300 mg IV aux semaines 0, 2 et 6 Entretien : 300 mg IV q8 semaines	7276,60	3290,00 <sup>27</sup>
<b>Antagoniste de l'interleukine (IL)-12 et 23</b>				
Ustékinumab – Stelara (Janssen)	flacons de 130 mg/26 mL, 45 mg/0,5 mL; seringues préremplies de 45 mg/0,5 mL, 90 mg/1 mL	Induction : 260, 390, ou 520 mg <sup>12</sup> IV à semaine 0 Entretien : 90 mg SC q8 semaines	24 190,80	4845,80
<b>Inhibiteur de la janus kinase (JAK)</b>				
Tofacitinib <sup>13</sup> – Xeljanz (Pfizer)	co. à 5, 10 mg; sol. orale de 1 mg/mL <sup>24</sup>	Induction : Xeljanz à 10 mg PO 2 f.p.j. ou Xeljanz XR à 22 mg PO 1 f.p.j. pendant ≥ 8 sem. <sup>14,15</sup>	9861,00	3033,20
libération prolongée – Xeljanz XR <sup>26</sup>	co. ER à 11, 22 mg <sup>25</sup>	Entretien : Xeljanz à 5-10 mg PO 2 f.p.j. ou Xeljanz XR à 11-22 mg PO 1 f.p.j. <sup>14</sup>	9861,00	3033,20
<b>Modulateur du récepteur de la sphingosine 1-phosphate</b>				
Ozanimod – Zeposia <sup>26</sup> (BMS)	caps. à 0,23, 0,46, 0,92 mg	Induction : 0,92 mg PO 1 f.p.j. <sup>16,17</sup> Entretien : 0,92 mg PO 1 f.p.j. <sup>16,17</sup>	14 773,10	4336,10

ER : libération prolongée; sol. : solution; N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non commercialisé aux É.-U.; f.p.j. : fois par jour; P.E.C. : pas encore commercialisé

5. Non homologué par Santé Canada ou la FDA pour le traitement de la colite ulcéreuse.

6. De 3 à 6 mois pourraient être nécessaires pour obtenir l'effet maximal.

7. Surveiller la formule sanguine complète et les tests hépatiques durant le traitement.

8. Prix pour un patient de 75 kg.

9. Les biosimilaires de l'adalimumab (Amgevita, Cytezo, Hadlima, Hulio et Hyrimoz) sont homologués par la FDA, mais ne sont pas encore commercialisés.

10. Humira Citrate-Free ne contient pas de tampon citrate; le citrate est associé à des douleurs au point d'injection (P Nash et coll. Rheumatol Thera 2016; 3:257). Comparativement à Humira original, l'aiguille est plus petite et le volume d'injection plus faible.

11. Biosimilaire de l'infliximab (Remicade).

12. La posologie est de 260 mg chez les patients de ≤ 55 kg, de 390 mg chez les patients de > 55-85 kg et de 520 mg chez les patients de > 85 kg.

13. Homologué par Santé Canada et la FDA pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave chez les patients qui ont répondu inadéquatement aux inhibiteurs du TNF ou qui ne les tolèrent pas.

14. Il est nécessaire de réduire la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à grave, d'insuffisance hépatique modérée, de lymphopénie, de neutropénie ou d'anémie, ainsi que chez les patients sous inhibiteurs du CYP2C19 et/ou du CYP3A4.

15. Mettre fin au traitement après 16 semaines si la réponse est insatisfaisante.

16. Ne pas administrer aux patients atteints d'insuffisance hépatique.

17. À l'instauration du traitement par l'ozanimod, la posologie doit être augmentée progressivement : 0,23 mg 1 f.p.j. aux jours 1 à 4, 0,46 mg 1 f.p.j. aux jours 5 à 7, et 0,92 mg par la suite.

18. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 8 semaines ou 60 jours à la posologie d'entretien la plus faible, ou pour un traitement de 30 jours par Salofalk, la prednisone et le budésone à la posologie d'induction la plus faible en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, septembre 2021).

19. Commercialisé au Canada en comprimés ER à 500 mg et 1 g.

20. La posologie d'entretien au Canada est de 500 mg PO 4 fois par jour.

21. Commercialisé au Canada en comprimés à 1, 5, et 50 mg. La suspension n'est pas commercialisée au Canada.

22. La dose d'entretien homologuée par Santé Canada est de 50-100 mg SC toutes les 4 semaines.

23. Biosimilaires de l'adalimumab (Humira).

24. La solution orale n'est pas commercialisée au Canada.

25. Des comprimés ER à 11 mg sont commercialisés au Canada.

26. Non homologué au Canada pour le traitement de la colite ulcéreuse.

27. Prix obtenu auprès de la Liste des médicaments de la RAMQ, le 18 août 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3CMNDHx>. Consulté le 26 août 2021.

ou la production de lait. L'ozanimod a été détecté dans le lait de rates qui allaitent.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** – Les patients qui entreprennent un traitement par l'ozanimod doivent augmenter la dose progressivement pendant 7 jours. La dose unique quotidienne recommandée est de 0,23 mg aux jours 1 à 4, de 0,46 mg aux jours 5 à 7 et de 0,92 mg par la suite. Le schéma d'augmentation posologique doit être recommencé si une dose est oubliée durant les 2 premières semaines de traitement.

Les patients sous l'ozanimod doivent éviter les aliments riches en tyramine. L'ozanimod n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Avant d'instaurer le traitement par l'ozanimod, il faut réaliser une formule sanguine complète, un ECG, des tests hépatiques et, chez les patients ayant des antécédents d'uvéite ou d'œdème maculaire, une évaluation ophtalmologique. Les patients sans antécédents confirmés de varicelle ou de vaccination contre le virus varicelle-zona (VZV) qui ne sont pas porteurs d'anticorps anti-VZV doivent être vaccinés au moins 4 semaines avant l'instauration du traitement.

**CONCLUSION** – Le modulateur des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate (S1P) par voie orale ozanimod (*Zeposia*) s'est montré être plus efficace qu'un placebo pour le traitement d'induction et de maintien de la rémission de la colite ulcéreuse modérée à grave chez les adultes ayant répondu de façon inadéquate aux autres médicaments ou qui ne les toléraient pas; il n'est pas homologué pour le traitement de la colite ulcéreuse au Canada. L'ozanimod cause la bradycardie et un retard de conduction AV, des infections et d'autres effets indésirables graves, et il interagit avec de nombreux autres médicaments. Il n'existe pas de comparaison directe avec d'autres médicaments dans cette indication. ■

- Ozanimod (*Zeposia*) pour traiter la sclérose en plaques. *Lettre Médicale* 2020; 44:84.
- Médicaments contre la maladie inflammatoire de l'intestin. *Lettre Médicale* 2018; 42:59.
- CW Ko et coll. AGA clinical practice guidelines on the management of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2019; 156:748.
- JD Feuerstein et coll. AGA clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020; 158:1450.
- DT Rubin et coll. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2019; 114:384.
- W Sandborn et coll. Ozanimod efficacy, safety, and histology in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis during induction in the phase 3 True North study. Abstract P025. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(Suppl 1):S6.
- D Silvio et coll. Ozanimod efficacy, safety, and histology in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis during maintenance in the phase 3 True North study. Abstract P030. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(Suppl 1):S8.
- BG Feagan et coll. Ozanimod induction therapy for patients with moderate to severe Crohn's disease: a single-arm, phase 2, prospective observer-blinded endpoint study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5:819.
- 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](http://medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf).

## EN BREF

### Vaporisateur nasal de naloxone à forte dose (*Kloxxado*) contre les surdoses d'opioïdes

La FDA a homologué la naloxone intranasale à forte dose (*Kloxxado* – Hikma; non homologué au Canada) en vaporisateur nasal pour le traitement d'urgence des surdoses d'opioïdes. Une seule pulvérisation du nouveau vaporisateur administre 8 mg de naloxone; un vaporisateur de 4 mg (*Narcan*) a été homologué en 2015 aux É.-U. et en 2017 au Canada<sup>1</sup>.

Les décès par surdose d'opioïdes se sont multipliés aux États-Unis et cette tendance s'est accélérée durant la pandémie de COVID-19<sup>2</sup>. Des études portant sur les interventions des services médicaux d'urgence pour surdose d'opioïdes pendant la pandémie ont révélé une hausse du nombre de patients ayant reçu plusieurs doses de naloxone<sup>3</sup>. Le *Department of Health and Human Services* américain a publié des recommandations pour la prescription ou la coprescription de naloxone aux personnes qui présentent un risque de surdose d'opioïdes (voir le Tableau 1)<sup>4,5</sup>.

**Tableau 1. Personnes qui devraient porter la naloxone sur elles<sup>1,2</sup>**

Personnes ayant reçu une ordonnance d'opioïdes et :	
▶	qui reçoivent une dose équivalant à $\geq 50$ mg par jour en équivalents de morphine
▶	qui sont atteintes d'une maladie respiratoire telle que maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) ou apnée obstructive du sommeil (sans égard à la dose d'opioïde)
▶	qui ont reçu une ordonnance de benzodiazépines (sans égard à la dose d'opioïdes)
▶	qui sont aux prises avec un trouble de consommation de drogues non opioïdes, signalent une consommation excessive d'alcool ou souffrent d'un trouble de santé mentale (sans égard à la dose d'opioïdes)
Personnes à risque élevé de surdose d'opioïdes, y compris celles :	
▶	qui consomment de l'héroïne ou des opioïdes synthétiques illicites ou font un mauvais usage d'opioïdes sur ordonnance
▶	qui consomment d'autres drogues illicites, comme la méthamphétamine ou la cocaïne, potentiellement contaminées par des opioïdes synthétiques illicites comme le fentanyl
▶	qui reçoivent un traitement pour un trouble de consommation d'opioïdes, y compris un traitement comprenant la méthadone, la buprénorphine ou la naltrexone
▶	qui présentent des antécédents d'usage abusif d'opioïdes et ont été libérées récemment d'un établissement carcéral ou d'un autre environnement contrôlé et qui ne tolèrent plus les opioïdes
1.	HHS. Naloxone: the opioid reversal drug that saves lives. Accessible à : <a href="https://bit.ly/3k68NiV">https://bit.ly/3k68NiV</a> . Consulté le 26 août 2021.
2.	Comprend les personnes à risque, leurs soignants et les personnes qui répondront probablement à une surdose.

Il n'existe pas de données cliniques indiquant à quel moment il faut utiliser une dose plus forte de naloxone pour inverser une surdose d'opioïdes. Une dose plus forte serait nécessaire lorsque la surdose est due à des opioïdes synthétiques fabriqués illicitement, comme le fentanyl et ses analogues, ou lorsque la surdose est plus grave ou a progressé.

**ÉTUDES CLINIQUES** – La FDA n'a exigé aucune nouvelle étude clinique pour homologuer la présentation à 8 mg. Deux études de pharmacocinétique non publiées (résumées sur la notice d'emballage) menées auprès d'adultes en bonne santé ont comparé une dose unique de 8 mg de naloxone intranasal à des doses uniques de ce médicament administrées par voie i.m. (0,4 mg) et i.v. (2 mg). Le temps médian pour atteindre les concentrations sériques maximales ( $T_{max}$ ) était d'environ 15

Tableau 2. *Kloxxado c. Narcan*

	<i>Kloxxado</i>	<i>Narcan</i>
Présentation	Vaporisateur nasal de 8 mg/0,1 mL	Vaporisateur nasal de 4 mg/mL
Posologie <sup>1</sup>	8 mg intranasal	4 mg intranasal
T <sub>max</sub>	15 minutes	30 minutes
C <sub>max</sub>	12,3-12,8 ng/mL	4,8 ng/mL
Demi-vie	1,8-2,7 heures	2,1 heures
Coût aux É.-U. <sup>2</sup>	62,50 \$ <sup>3</sup>	62,50 \$ <sup>4</sup>
Coût au Canada <sup>5</sup>	N.H.C.	97,10 \$

N.H.C. : non homologué au Canada

- La dose peut être répétée toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à ce que le patient réponde ou que le personnel médical d'urgence arrive.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un vaporisateur nasal (conditionné en boîtes de 2 vaporisateurs); 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](http://www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy).
- Les organisations communautaires et les premiers intervenants peuvent commander *Kloxxado* en gros auprès du fabricant.
- Narcan* est vendu par le fabricant au prix rabais de 37,50 \$ par vaporisateur nasal de 4 mg aux policiers, pompiers et premiers intervenants, aux services de santé, commissions scolaires locales, collèges et universités et organisations communautaires.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un vaporisateur nasal (conditionné en boîtes de 2 vaporisateurs) en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, septembre 2021).

minutes après l'administration intranasale et intramusculaire. Les concentrations sériques maximales moyennes de naloxone après administration intranasale étaient environ 10 fois plus élevées que celles obtenues après l'injection i.m. La dose i.v. commençait à agir plus rapidement que la dose intranasale, mais après 10 minutes environ, les concentrations sériques étaient plus élevées avec le vaporisateur nasal.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – La naloxone peut déclencher des symptômes de sevrage aigu chez les patients dépendants des opioïdes; le risque serait plus marqué aux doses plus fortes. Les symptômes de sevrage aigu des opioïdes sont anxiété, piloérection, bâillements, éternuements, rhinorrhée, nausées, vomissements, diarrhée et crampes abdominales ou musculaires. L'œdème pulmonaire non cardiogénique induit par la naloxone a été rapporté dans de rares cas et semble être plus fréquent à l'emploi de doses plus fortes<sup>6</sup>.

Dans les deux études de pharmacocinétique menées auprès d'adultes en bonne santé, douleur abdominale, asthénie,

étourdissements, céphalée, gêne nasale et présyncope ont été signalés chez quelques-uns des sujets sous 8 mg de naloxone intranasale. Des signes d'inflammation et de congestion nasale ont également été observés.

**GROSSESSE** – Aucun effet embryotoxique ni tératogène n'a été observé chez des souris et des rates gravides ayant reçu de fortes doses de naloxone. La naloxone traverse le placenta; elle pourrait déclencher le travail prématuré et causer des symptômes de sevrage des opioïdes chez le fœtus d'une mère dépendante aux opioïdes.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** – *Kloxxado* est conditionné en boîtes de deux vaporisateurs nasaux à usage unique de 8 mg/0,1 mL. La posologie recommandée chez les adultes et les enfants est de 8 mg en une seule pulvérisation dans une narine. Des doses supplémentaires peuvent être administrées toutes les 2 à 3 minutes en alternant les narines au moyen d'un nouveau vaporisateur pour chaque dose. Le vaporisateur ne requiert aucun assemblage ni amorçage.

**DISPONIBILITÉ** – Tous les états américains ont désormais adopté des lois relatives à l'accès à la naloxone, qui permettent à une personne d'obtenir la naloxone sans ordonnance personnelle. Ces lois pourraient aussi accorder l'immunité civile et criminelle aux profanes qui administrent la naloxone ainsi qu'aux professionnels de la santé qui prescrivent ou dispensent le médicament aux profanes. Au Canada, la naloxone est accessible sans ordonnance, et plusieurs territoires offrent gratuitement des trousseaux de naloxone à emporter<sup>7</sup>. ■

- Vaporisateur nasal de naloxone (*Narcan*) contre les surdoses d'opioïdes. *Lettre Médicale* 2016; 39:133.
- CDC. Health Alert Network (HAN). Increase in fatal drug overdoses across the United States driven by synthetic opioids before and during the COVID-19 pandemic. December 17, 2020. Accessible à : <https://bit.ly/3AU8nZC>. Consulté le 26 août 2021.
- D Khoury et coll. Increases in naloxone administrations by emergency medical services providers during the COVID-19 pandemic: retrospective time series study. *JMIR Public Health Surveill* 2021; 7:e29298.
- HHS. Naloxone: the opioid reversal drug that saves lives. Accessible à : <https://bit.ly/3k68NiV>. Consulté le 26 août 2021.
- Médicaments pour traiter le trouble de consommation d'opioïdes. *Lettre Médicale* 2017; 41:41.
- S Elkattawy et coll. Naloxone induced pulmonary edema. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2021; 11:139.
- Santé Canada. Naloxone. Accessible à <https://bit.ly/39GL8AX>. Consulté le 26 août 2021.

**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.L.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; 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](mailto:custserv@medicalletter.org)  
[www.medicalletter.org](http://www.medicalletter.org)

**Permissions:**  
Pour reproduire une portion de ce numéro, demandez une autorisation préalable à:  
[permissions@medicalletter.org](mailto:permissions@medicalletter.org)

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

**Questions sur la licence  
d'utilisation du site:**  
Courriel: [SubQuote@medicalletter.org](mailto:SubQuote@medicalletter.org)  
Tél.: 800-211-2769  
Tarif special 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](http://medicalletter.org/cme-program)

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

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

- ▶ **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 1633.

**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. Successful completion of the post-test is required to earn AAPA Category 1 CME credit. Successful completion is defined as a cumulative score of at least 70 percent correct.

**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:

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.  
Amy Faucard, MLS, 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 FDA's recommendation for a third dose of the mRNA COVID-19 vaccines in immunocompromised persons.
2. Review the efficacy and safety of anifrolumab (*Saphnelo*) for treatment of systemic lupus erythematosus.
3. Review the efficacy and safety of ozanimod (*Zeposia*) for treatment of ulcerative colitis.
4. Compare the pharmacokinetic properties of the new 8-mg intranasal formulation of naloxone (*Kloxxado*) to other available formulations of the drug.

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

Questions on next page

# The Medical Letter®

## Online Continuing Medical Education

DO NOT FAX OR MAIL THIS PAGE

To earn credit, go to: [medicalletter.org/CMEstatus](https://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 1633 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #51-60 in Comprehensive Activity #85, available January 2022)

#### In Brief: Third Dose of mRNA-based COVID-19 Vaccines for Immunocompromised Persons

1. In immunocompromised persons, the recommended minimum time between the second and third doses of an mRNA COVID-19 vaccine is:
  - a. 28 days
  - b. 3 months
  - c. 6 months
  - d. 8 months

#### Anifrolumab (*Saphnelo*) for Systemic Lupus Erythematosus

2. Most patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are treated initially with:
  - a. rituximab
  - b. an antimalarial drug
  - c. cyclophosphamide
  - d. belimumab
3. Anifrolumab was approved by the FDA for treatment of patients who have:
  - a. moderate to severe SLE
  - b. severe active lupus nephritis
  - c. severe active CNS lupus
  - d. all of the above
4. In the pivotal clinical trials, addition of anifrolumab to standard treatment reduced overall disease activity more than addition of:
  - a. mycophenolate mofetil
  - b. an oral corticosteroid
  - c. rituximab
  - d. placebo
5. Anifrolumab is administered:
  - a. orally once weekly
  - b. IM once every 2 weeks
  - c. SC once weekly
  - d. IV once every 4 weeks

#### Ozanimod (*Zeposia*) for Ulcerative Colitis

6. In the induction clinical trial in patients with moderately to severely active ulcerative colitis, approximately what percentage of patients treated with ozanimod achieved clinical remission at 10 weeks?
  - a. 18%
  - b. 27%
  - c. 44%
  - d. 73%
7. Ozanimod can cause:
  - a. bradycardia
  - b. macular edema
  - c. hypertension
  - d. all of the above
8. Which of the following should be avoided in patients taking ozanimod?
  - a. gemfibrozil
  - b. live-attenuated vaccines
  - c. any drug that prolongs the QT interval
  - d. all of the above
9. Patients taking ozanimod should avoid foods with a high content of:
  - a. gluten
  - b. tyramine
  - c. phenylalanine
  - d. ascorbic acid

#### In Brief: Higher-Dose Naloxone Nasal Spray (*Kloxxado*) for Opioid Overdose

10. Which of the following statements about the pharmacokinetics of naloxone is true?
  - a. T<sub>max</sub> occurs earlier with an 8-mg intranasal dose than with a 4-mg intranasal dose
  - b. T<sub>max</sub> occurs earlier with an 8-mg intranasal dose than with a 0.4-mg IM dose
  - c. mean maximum serum concentrations are similar with an 8-mg intranasal dose and a 0.4-mg IM dose
  - d. all of the above

ACPE UPN: Per Issue Exam: 0379-0000-21-633-H01-P; Release: September 9, 2021, Expire: September 8, 2022  
Comprehensive Exam 85: 0379-0000-22-085-H01-P; Release: January 2022, Expire: January 2023