

Bulletin d'information pharmacothérapeutique

Publication trimestrielle / Juillet-Septembre 2024

Comité de rédaction

Éditeurs :

Nicolas Dugré
Pharm. D., M. Sc., BCACP
Sébastien Dupuis
Pharm. D., M. Sc.

Traduction anglaise :

Daniel Palladino
Pharm. D.

Auteurs et réviseurs :

Pharmaciens du Réseau
Québécois des Pharmaciens
(RQP) GMF et du CIUSSS NIM

Membres :

Yip Lann Chau
B. Pharm., M. Sc.
Diane Duchesne
B. Pharm., M. Sc.
Camille Gauthier
Pharm. D., M. Sc.
Anne-Marie Lévesque
Pharm. D., M. Sc., BCCCP
Josée Mainville
B. Pharm.
Valérie Phaneuf
B. Pharm.
Cynthia Vachon
B. Pharm., M. Sc.

Secrétariat :

Céline Bourget

Baissez la tension...pour la prévention / Lower Pressure...For Prevention?.....2-4
Ubrogépatant ! La migraine prend la fuite / Ubrogépatant! Migraine take flight4-6

Avertissement

L'information présentée dans le Bulletin d'information pharmacothérapeutique publié sur le site Web du Centre d'information pharmaceutique (CIP) ne reflète pas la position officielle du CIP ou du CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal (installation Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal).

De plus, en raison de la constante évolution des connaissances en matière de santé, le CIP et le CIUSSS NIM ne sont pas responsables de toute information déshéante, omission ou interprétation erronée des informations.

Les renseignements contenus dans le bulletin ne doivent pas être interprétés comme un substitut aux conseils d'un médecin ou d'un professionnel de la santé qualifié, et sont exclusivement transmis à titre informatif et éducatif.

Disclaimer

The information presented in the Drug Therapy Information Bulletin published on the Centre d'information pharmaceutique (CIP) Website does not reflect the official position of the CIP or the CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal facility).

Furthermore, due to the constant evolution of health knowledge, the CIP and CIUSSS NIM are not responsible for any outdated information, omissions or misinterpretations of information.

The information contained in the newsletter should not be construed as a substitute for the advice of a physician or qualified health care professional and is provided for informational and educational purposes only.

Baissez la tension...pour la prévention ?

Anson Yeh, candidate au Pharm. D.

La gestion intensive de la tension artérielle suscite de nombreux débats au sein de la communauté scientifique depuis la publication d'études telles qu'ACCORD (2010), SPRINT (2015), RESPECT (2019) et STEP (2021).¹⁻⁴ Les résultats de l'étude ESPRIT, publiés en juin 2024, relancent ce débat en apportant de nouvelles perspectives sur les bénéfices d'une cible intensive de tension artérielle.⁵

L'étude ESPRIT est une étude chinoise randomisée contrôlée comparant l'efficacité d'une stratégie intensive de réduction de la tension artérielle systolique (TAS) (cible de TAS < 120 mm Hg) à une stratégie standard (cible de TAS < 140 mm Hg) chez 11 255 participants hypertendus à haut risque cardiovasculaire (âge moyen 65 ans, 41 % femmes, 38 % diabétiques, 27 % avec un antécédent d'AVC, 2 anti-hypertenseurs en moyenne) sur 3,4 ans.⁵

- TAS moyenne pendant le suivi : Groupe intensif 119,1 mm Hg ($\pm 11,1$) vs groupe standard 134,8 mm Hg ($\pm 10,5$). Mesure de la pression artérielle en série en clinique.
- Issue primaire composée d'infarctus du myocarde, revascularisation, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, AVC et décès d'origine cardiovasculaire : groupe intensif 9,7 % vs standard 11,1 % (HR 0,88; IC95% 0,78-0,99; NNT= 71).
- Mortalité toute cause : groupe intensif 2,8 % vs standard 3,6 % (HR 0,79; IC95% 0,64-0,97; NNT= 125).
- Mortalité d'origine cardiovasculaire : groupe intensif 1,1 % vs standard 1,7 % (HR 0,61; IC95% 0,44-0,84; NNT = 167)
- Aucune différence significative entre les groupes pour la diminution d'infarctus du myocarde, d'AVC, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou de revascularisation.

Les effets indésirables graves étaient comparables entre les deux groupes. Le groupe intensif a subi davantage de syncopes (0,4 % vs 0,1 %; NNH = 333). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes pour l'hypotension (0,1 % vs 0,1 %), les anomalies électrolytiques (0,2 % vs 0,2 %), les chutes avec blessures (0,5 % vs 0,4 %) ou les insuffisances rénales aiguës (0,1 % vs < 0,1 %).⁵

Notre avis

L'étude ESPRIT a démontré qu'un contrôle intensif de la tension artérielle diminue les événements cardiovasculaires et la mortalité chez des individus hypertendus.⁵ L'étude ESPRIT confirme que les patients à haut risque cardiovasculaire (même les patients diabétiques ou avec antécédent d'AVC, exclus de l'étude SPRINT) pourraient bénéficier d'une cible de TAS intensive. La prise de tension artérielle standardisée en série en clinique, utilisée dans SPRINT et ESPRIT, sous-estime généralement la tension artérielle et justifie probablement de viser une cible systolique inférieure à 130 mm Hg pour les personnes à haut risque cardiovasculaire.⁶ Il est également rassurant de constater que les cibles intensives semblent bien tolérées. Dans tous les cas, ces bénéfices doivent être considérés en regard d'autres facteurs potentiellement importants tels que les effets indésirables, les coûts, le fardeau médicamenteux ainsi que les traitements spécifiques utilisés qui peuvent influencer la décision thérapeutique.

Références

1. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK et coll. New Eng J Med. 2015; 373. 2103-2116.
2. Cushman WC, Evans GW, Byington RP et coll. New Eng J Med. 2010; 362. 1575-1585.
3. Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H et coll. Jama Neurology. 2019; 76. 1309-1318.
4. Zhang W, Zhang S, Deng Y et coll. New Eng J Med. 2021; 385. 1268-1279.

5. Liu J, Li Y, Ge J et coll. Lancet. 2024; 404. 245-255.

6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et coll. Hypertension. 2018; 71. 1269-1324.

Lower Pressure...For Prevention?

Anson Yeh, Pharm. D. student

Intensive blood pressure management has been the subject of much debate within the scientific community since the publication of studies such as ACCORD (2010), SPRINT (2015), RESPECT (2019) and STEP (2021).¹⁻⁴ The results from the ESPRIT study, published in June 2024, rekindle this debate by providing new perspectives on the benefits of an intensive blood pressure target.⁵

The ESPRIT study is a Chinese randomized controlled study comparing the efficacy of an intensive systolic blood pressure (SBP) reduction strategy (SBP target < 120 mm Hg) with a standard strategy (SBP target < 140 mm Hg) in 11 255 hypertensive participants at high cardiovascular risk (mean age 65 years, 41% women, 38% diabetic, 27% with a history of stroke, taking on average two antihypertensive drugs) over 3.4 years.⁵

- Mean SBP during follow-up: intensive group 119.1 mm Hg (± 11.1) vs. standard group 134.8 mm Hg (± 10.5). Serial blood pressure measurements done in clinic.
- Primary outcome composed of myocardial infarction, revascularization, hospitalization for heart failure, stroke, and cardiovascular death: intensive group 9.7% vs. standard group 11.1% (HR 0.88; 95% CI 0.78-0.99; NNT= 71).
- All-cause mortality: intensive group 2.8% vs. standard group 3.6% (HR 0.79; 95% CI 0.64-0.97; NNT= 125).
- Cardiovascular mortality: intensive group 1.1% vs. standard group 1.7% (HR 0.61; 95% CI 0.44-0.84; NNT= 167)
- No significant difference between groups for reduction in myocardial infarction, stroke, hospitalization for heart failure, or revascularization.

Serious adverse events were comparable between both groups. The intensive group experienced more syncope (0.4% vs. 0.1%; NNH = 333). There were no significant differences between groups for hypotension (0.1% vs. 0.1%), electrolyte abnormalities (0.2% vs. 0.2%), falls with injury (0.5% vs. 0.4%), or acute kidney failure (0.1% vs. <0.1%).⁵

Our opinion

The ESPRIT study demonstrated that intensive blood pressure control reduces cardiovascular events and mortality in hypertensive individuals.⁵ The ESPRIT study confirms that patients at high cardiovascular risk (even patients with diabetes or a history of stroke, excluded from the SPRINT study) may benefit from an intensive SBP target. The standardized serial blood pressure measurements done in clinic, used in SPRINT and ESPRIT, generally underestimate blood pressure, which probably justifies aiming for a systolic target of less than 130 mm Hg for people at high cardiovascular risk.⁶ It is also reassuring to note that intensive targets appear to be well tolerated. In any case, these benefits must be considered in the context of other potentially important factors such as adverse effects, costs, drug burden, and the specific treatments used that may influence the therapeutic decision.

References

1. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK et al. New Eng J Med. 2015; 373. 2103-2116.
2. Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. New Eng J Med. 2010; 362. 1575-1585.
3. Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H et al. Jama Neurology. 2019; 76. 1309-1318.
4. Zhang W, Zhang S, Deng Y et al. New Eng J Med. 2021; 385. 1268-1279
5. Liu J, Li Y, Ge J et al. Lancet. 2024; 404. 245-255.
6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. Hypertension. 2018; 71. 1269-1324.

Ubrogéant ! La migraine prend la fuite

Karine Autotte, B. Pharm. et Maxime Paquet, Pharm. D.

Commercialisé sous le nom de Ubrelvy[®], l'ubrogéant est le premier antagoniste des récepteurs du peptide relié au gène de la calcitonine (PRGC) par voie orale approuvé par Santé Canada pour le traitement des crises de la migraine avec ou sans aura chez les adultes.^{1,2} Dès le début des symptômes, la dose recommandée est de 50 ou 100 mg par voie orale et peut être répétée 2 heures après la prise initiale, si nécessaire (dose maximale de 200 mg/jour).²

L'ubrogéant a été étudié dans trois études randomisées contrôlées contre placebo financées par l'industrie et incluant un total de 3326 participants souffrant de 2 à 8 migraines par mois, avec ou sans aura. Ces études ont été regroupées dans une méta-analyse³ qui a évalué l'efficacité d'une dose d'ubrogéant 25, 50 ou 100 mg et qui a obtenu les résultats suivants, tous statistiquement significatifs :

- Absence de douleur à 2 heures : 20,8 % ubrogéant vs 12,6 % placebo (NNT=13)
- Absence du symptôme le plus inconfortable à 2 heures : 37,3 % ubrogéant vs 27,6 % placebo (NNT=11)
- Soulagement* à 2 heures : 61,3 % ubrogéant vs 48,7 % placebo (NNT=8)
- Habileté à fonctionner normalement à 2 heures : 41,6 % ubrogéant vs 32,0 % placebo (NNT=11)
- Persistance du soulagement après 24 heures : 37,1 % ubrogéant vs 21,7 % placebo (NNT=7)

L'efficacité de l'ubrogéant semble similaire pour les doses de 25, 50 et 100 mg.

**Défini comme une diminution de la sévérité de la migraine de modérée/sévère à faible/inexistante.*

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés suivant la prise d'ubrogéant sont les nausées, la somnolence et la sécheresse de la bouche, mais tous avec une incidence similaire au placebo.⁴ Chez les personnes âgées, les insuffisants rénaux et hépatiques graves, un ajustement de dose est recommandé. Puisque l'ubrogéant est un substrat des CYP 3A4, P-gp et BCRP, il est susceptible de subir des interactions médicamenteuses.² L'utilisation concomitante de l'ubrogéant avec un anti-PRGC prophylactique semble sécuritaire mais l'efficacité de la combinaison n'a pas été évaluée.⁵ Finalement, le risque de céphalées d'origine médicamenteuse ou la sécurité du produit chez les individus à risque élevé d'événements cardiovasculaires sont encore méconnus.

Notre avis

L'ubrogéant représente une option de traitement efficace et bien tolérée dans le traitement aigu de la migraine. Son efficacité semble toutefois limitée et probablement inférieure à celle des triptans, bien qu'il n'existe pas de données comparatives directes.⁶ Comme il s'agit d'un traitement ayant un mécanisme d'action différent, il est possible qu'un patient réponde bien à l'ubrogéant malgré un échec antérieur aux triptans.⁷ Il peut également être combiné aux triptans en toute sécurité, bien que l'efficacité de cette combinaison n'ait pas été évaluée.⁸

C'est donc surtout son coût (environ 16 \$ par comprimé; non-inscrit à la liste de la RAMQ) qui en limite l'accessibilité, et qui en fait plutôt une alternative pour les personnes qui ne répondent pas ou ne tolèrent pas les AINS et les triptans.

Références

1. Communiqué de presse. Ubrelvy. Abbvie. 16 novembre 2022.
2. Corporation AbbVie. Monographie de produit: Ubrelvy □ St-Laurent 2022
3. Yang Y, Chen M, Sun Y, et coll. CNS Drugs. 2020 May;34(5):463-471.
4. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J et coll. N Engl J Med. 2019 Dec 5;381(23):2230-2241.
5. Jakate A, Blumenfeld AM, Boinpally R et coll. Headache. 2021 Apr;61(4):642-652.
6. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, et al. Cephalalgia. 2002 Oct; 22(8):633-58.
7. Blumenfeld AM, Goadsby PJ, Dodick DW et coll. Headache. 2021 Mar;61(3):422-429.
8. Jakate A, Boinpally R, Butler M et coll. Headache. 2020 Jul;60(7):1340-1350.

Ubrogéant! Migraine take flight

Karine Autotte, B. Pharm. et Maxime Paquet, Pharm. D

Marketed as Ubrelvy[®], ubrogéant is the first oral calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist approved by Health Canada for the treatment of migraine attacks with or without aura in adults.^{1,2} The recommended dose is 50 or 100 mg orally at the onset of symptoms, and can be repeated 2 hours after the initial dose, if needed (maximum dose of 200 mg/day).²

Ubrogéant has been studied in three industrially funded, randomized placebo-controlled studies, involving a total of 3 326 participants with 2 to 8 migraine attacks per month, with or without aura. These studies were pooled in a meta-analysis³ that evaluated the efficacy of ubrogéant doses of 25, 50 or 100 mg and found the following results, all statistically significant:

- Absence of pain at 2 hours: 20.8% ubrogéant vs 12.6% placebo (NNT=13)
- Absence of the most bothersome symptom at 2 hours: 37.3% ubrogéant vs 27.6% placebo (NNT=11)
- Relief* at 2 hours: 61.3% ubrogéant vs 48.7% placebo (NNT=8)
- Ability to function normally at 2 hours: 41.6% ubrogéant vs 32.0% placebo (NNT=11)
- Persistence of relief after 24 hours: 37.1% ubrogéant vs 21.7% placebo (NNT=7)

The efficacy of ubrogéant appears to be similar for the 25, 50 and 100 mg doses.

*Defined as a decrease in migraine severity from moderate/severe to mild/none.

The most commonly reported adverse events following ubrogéant use are nausea, drowsiness and dry mouth, but all with similar incidence to placebo.⁴ In the elderly as well as in severe renal and hepatic impairment, a dose adjustment is recommended. Since ubrogéant is a substrate of CYP 3A4, P-gp and BCRP, it is susceptible to drug interactions.² The concomitant use of ubrogéant with a prophylactic anti-CGRP appears safe, but the efficacy of the combination has not been evaluated.⁵ Finally, the risk of drug-induced headache or the safety of the product in individuals at high risk of cardiovascular events are still unknown.

Our Opinion

Ubrogéant is an effective and well-tolerated treatment option in the acute treatment of migraine. Its effectiveness, however, appears to be limited and probably lower than that of triptans, although there are no

direct comparative data.⁶ Since this is a treatment with a different mechanism of action, it is possible that a patient will respond well to ubrogepant despite a previous failure with triptans.⁷ It can also be safely combined with triptans, although the effectiveness of this combination has not been evaluated.⁸ Therefore, it is mainly its cost (approximately 16 \$ per tablet; not listed in any provincial formularies) that limits its accessibility, and makes it more of an alternative for people who do not respond to or do not tolerate NSAIDs and triptans.

References

1. Communiqué de presse. Ubrelyv. Abbvie. November 16, 2022.
2. AbbVie Corporation. Product monograph: Ubrelyv® St-Laurent 2022
3. Yang Y, Chen M, Sun Y, et al. CNS Drugs. 2020 May; 34(5): 463-471.
4. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J et al. N Engl J Med. 2019 Dec 5; 381(23): 2230-2241.
5. Jakate A, Blumenfeld AM, Boinpally R et al. Headache. 2021 Apr; 61(4): 642-652.
6. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, et al. Cephalalgia. 2002 Oct; 22(8): 633-58.
7. Blumenfeld AM, Goadsby PJ, Dodick DW et al. Headache. 2021 Mar; 61(3): 422-429.
8. Jakate A, Boinpally R, Butler M et al. Headache. 2020 Jul; 60(7): 1340-1350.