

Bulletin d'information pharmacothérapeutique

Publication trimestrielle / Octobre-Décembre 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 :

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

L'insuline icodec (Awiqli^{MD}) : une nouvelle insuline / Insulin Icodec (Awiqli[®]) : a New Insulin2-4
Atogé pant (Qulipta^{MC}) et la prévention de la migraine / Atogepant (QuliptaTM) and the prevention of migraines4-6

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Furthermore, due to the constant evolution of health knowledge, the CIP and CIUSSS NIM are not responsible for any outdated information, omissions or misinterpretations of information.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

Awiqli^{MD} : une nouvelle insuline avec une prise « A Weekly » ?

Frankie Li Xie, candidate au Pharm. D.

L'insuline icodec, ou Awiqli^{MD}, est une nouvelle insuline basale approuvée par Santé Canada en mars 2024 pour une administration sous-cutanée une fois par semaine dans le traitement du diabète de type 1 et 2.¹ Au Québec, elle n'est pas actuellement couverte par la RAMQ, mais l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) en a récemment recommandé la couverture.²

L'efficacité et l'innocuité de l'insuline icodec en diabète de type 2 ont été évaluées dans cinq études randomisées contrôlées de phase 3a (ONWARDS 1-5) incluant 3765 diabétiques (57 % hommes, âge moyen 60 ans, HbA1c moyenne ≈ 8,5 %, 86 % sous metformine, 37 % sous inhibiteur du SGLT-2, 35 % sous sulfonyles, 27 % sous inhibiteur de la DPP-4, 21 % analogue du GLP-1) avec ou sans insulinothérapie intensive comparant l'insuline icodec à de l'insuline glargine ou degludec durant 26-78 semaines.³ Les sulfonyles et les analogues du méglitinide ont été cessés ou ajustés à 50 % de la dose initiale pour minimiser le risque d'hypoglycémies.³

L'issue primaire était la diminution de l'HbA1c et l'issue secondaire était l'incidence d'hypoglycémies sévères (avec altération de l'état de conscience requérant une assistance) ou cliniquement significatives (glycémie < 3 mmol/L). Dans toutes les études, l'insuline icodec a été démontrée non-inférieure aux autres insulines basales et a mené à une différence non cliniquement significative d'HbA1c de -0,38 % à 0,02 %.³ L'incidence d'hypoglycémies sévères ou cliniquement significatives était similaire avec l'insuline icodec et les autres insulines basales (18,0 % vs 16,7 %; OR 1,10 ; IC95% 0,91-1,32).³ Moins d'épisodes d'hypoglycémies sévères ont été rapportées avec l'insuline icodec, mais le nombre d'événements en limite l'interprétation (0,3 % vs 0,8 %; OR 0,33; IC95% 0,12-0,90).³

Pour initier l'insuline icodec chez une personne diabétique naïve à l'insuline, une dose initiale de 70 unités par semaine est recommandée.¹ Pour le passage d'une autre insuline basale à l'insuline icodec, la dose recommandée est équivalente à la dose hebdomadaire totale de l'insuline en cours. La première dose d'insuline icodec est administrée le jour suivant la fin du traitement avec l'autre insuline.¹ Une dose de charge équivalente à 1,5 fois la dose hebdomadaire pourrait être utilisée lors de la première injection chez certaines personnes selon le contrôle glycémique et le risque d'hypoglycémie.¹ Étant donné la longue demi-vie de l'insuline, les ajustements de dose doivent minimalement se faire de façon hebdomadaire.¹

Notre avis

L'insuline icodec présente un profil d'efficacité et d'innocuité équivalent aux autres insulines basales. Son utilisation une fois par semaine pourrait intéresser certaines personnes, que ce soit pour améliorer l'observance au traitement ou limiter le nombre d'injections et les désagréments associés. Son prix est toutefois plus élevé avec un coût approximatif d'environ 85 \$ par mois pour une personne utilisant l'équivalent de 40 unités par jour, contre environ 55 \$ pour la même quantité d'insuline glargine.²

Les données sont aussi limitées chez la population gériatrique et les personnes sous insulinothérapie intensive. La longue durée d'action de l'insuline icodec implique aussi certains enjeux cliniques comme des délais d'ajustement prolongés, de possibles hypoglycémies persistantes ainsi qu'une gestion probablement complexe lors de certaines situations affectant l'alimentation comme une maladie, une hospitalisation ou certains examens diagnostiques.

Finalement, bien que le passage vers l'insuline icodec soit bien défini, le processus de passage de l'insuline icodec vers une insuline basale quotidienne ne l'est pas. En bref, l'insuline icodec est probablement une option

intéressante pour les diabétiques de type 2 stables nécessitant de l'insuline et qui présentent des enjeux d'observance au traitement ou des complications liées à la fréquence des injections.

Références

1. Novo Nordisk Canada. Monographie de produit : Awiqli^{MD}. Mississauga, Canada. 12 mars 2024.
2. Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux. Awiqli^{MD}; Avis transmis au ministre en juillet 2024.
3. Bajaj H, Ásbjörnsdóttir B, Bari T, et coll. Diabetes Obes Metab. 2024; 26(9): 3810-3820.

Awiqli[®]: a New Insulin with “A Weekly” Dosage?

Frankie Li Xie, Pharm. D. student

Insulin icodec, or Awiqli[®], is a new basal insulin approved by Health Canada in March 2024 for subcutaneous administration once a week in the treatment of type 1 and type 2 diabetes.¹ It is not currently covered by provincial drug formularies, but is being considered for possible coverage across Canada.²

The efficacy and safety of insulin icodec in type 2 diabetes were evaluated in five randomized controlled phase 3a studies (ONWARDS 1-5) including 3765 diabetic patients (57% men, mean age of 60 years, mean HbA1c ≈ 8.5%, 86% on metformin, 37% on SGLT-2 inhibitor, 35% on sulfonyleurea, 27% on DPP-4 inhibitor, 21% on GLP-1 analogue) with or without intensive insulin therapy comparing insulin icodec to insulin glargine or degludec for 26-78 weeks.³ Sulfonyleureas and metinglinide analogues were stopped or adjusted to 50% of the initial dose to minimize the risk of hypoglycemia.³

The primary outcome was the reduction in HbA1c and the secondary outcome was the incidence of severe (with impaired consciousness requiring assistance) or clinically significant hypoglycemia (blood glucose < 3 mmol/L). In all studies, insulin icodec was shown to be non-inferior to other basal insulins and resulted in a non-clinically significant difference in HbA1c of -0.38% to 0.02%.³ The incidence of severe or clinically significant hypoglycemia was similar with insulin icodec and other basal insulins (18.0% vs. 16.7%; OR 1.10; 95% CI 0.91-1.32).³ Fewer episodes of severe hypoglycemia have been reported with insulin icodec, but the number of events limits interpretation (0.3% vs. 0.8%; OR 0.33; 95% CI 0.12-0.90).³

To initiate insulin icodec in an insulin-naïve person with diabetes, an initial dose of 70 units per week is recommended.¹ For switching from another basal insulin to insulin icodec, the recommended dose is equivalent to the total weekly dose of the current insulin. The first dose of insulin icodec is administered the day after the end of treatment with the other insulin.¹ A loading dose equivalent to 1.5 times the weekly dose may be used at the first injection in some people depending on glycemic control and risk of hypoglycemia.¹ Given the long half-life of this insulin, dose adjustments should be made at least weekly.¹

Our opinion

Insulin icodec has an efficacy and safety profile equivalent to other basal insulins. Its once-a-week use could be of interest to some people, whether to improve treatment compliance or to limit the number of injections and associated inconveniences. Its price is higher however, with an approximate cost of 85 \$ per month for a person using the equivalent of 40 units per day, compared to about 55\$ for the same quantity of insulin glargine.²

Data are also limited in the geriatric population and those under intensive insulin therapy. The long duration of action of insulin icodec also involves certain clinical issues such as prolonged adjustment times, possible persistent hypoglycemia as well as probably complex management during certain situations affecting diet such as illness, hospitalization or certain diagnostic tests.

Finally, while the transition to insulin icodec is well defined, the process of transitioning from insulin icodec to daily basal insulin is not. In short, insulin icodec is likely an attractive option for stable type 2 diabetic patients requiring insulin who have treatment adherence issues or complications related to injection frequency.

References

1. Novo Nordisk Canada. Product Monograph: Awiqli®. Mississauga, Canada. March 12, 2024.
2. Canadian Journal of Health Technologies. Reimbursement Recommendations : Insulin Icodec (Awiqli). 2024; 4(6).
3. Bajaj H, Ásbjörnsdóttir B, Bari T, et al. Diabetes Obes Metab. 2024; 26(9): 3810-3820.

Atogéphant ou comment on éQULIPTA la migraine

Kassandra Nadeau-Fortier, Pharm. D. et Andréanne Perreault, Pharm. D.

L'atogéphant, un antagoniste par voie orale du récepteur du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), a été approuvé par Santé Canada en décembre 2022 pour la prévention des migraines épisodiques ou chroniques.¹ Il est commercialisé sous le nom Qulipta^{MC} à des doses de 10, 30 ou 60 mg une fois par jour, à prendre sans égard à la nourriture. Coûtant environ 600 \$ par mois, l'atogéphant est présentement, au Québec, un médicament d'exception couvert par la RAMQ selon certains critères pour les patients souffrant de migraine et ayant un échec, une intolérance ou une contre-indication à au moins trois traitements prophylactiques dont au moins un antidépresseur, un anticonvulsivant et un antihypertenseur.

L'efficacité de l'atogéphant en migraine épisodique a été évaluée dans deux études randomisées contrôlées principales de 12 semaines regroupant un total de 1744 adultes.^{2,3} Voici les résultats respectifs pour l'atogéphant à la dose recommandée de 60 mg une fois par jour :

- Différence de diminution du nombre de jours de migraine par mois vs placebo : -0,7 jours [IC 95% - 1,4 à -0,1]² et -1,7 jours [IC 95% : -2,3 à -1,2].³
- Diminution ≥ 50 % du nombre de jours de migraine/mois : 52 % atogéphant vs 40 % placebo (NNT = 9)² et 61 % atogéphant vs 29 % placebo (NNT = 3).³
- Aucune différence statistiquement significative entre les doses de 10 mg, 30 mg et 60 mg.

En 2024, l'étude randomisée contrôlée ELEVATE, évaluant l'atogéphant chez les patients ayant connu des échecs de deux à quatre classes prophylactiques, a obtenu une différence contre placebo de -2,4 jours [IC 95% -3,2 à -1,5] et un taux de réponse chez 51 % des sujets (vs 18 % pour placebo, NNT = 3).⁴

L'étude randomisée contrôlée PROGRESS, évaluant l'atogéphant en migraine chronique (15 jours de céphalées par mois dont au moins huit jours de migraine), a obtenu une différence contre placebo de -1,8 jours [IC 95% - 2,9 à -0,8] et un taux de réponse chez 41 % en faveur de l'atogéphant (vs 26 % sous placebo, NNT = 7).⁵ Les effets indésirables les plus fréquents à 60 mg une fois par jour en comparaison au placebo étaient la constipation (10 % vs 3 %), la nausée (10 % vs 4 %), la fatigue (3 % vs 3 %) et une baisse d'appétit (3 % vs 0 %).

La monographie précise qu'un ajustement posologique est à prévoir avec certains inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 et lors d'insuffisance rénale si la ClCr < 30 mL/min.¹ Il est recommandé d'éviter son utilisation en insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) et les études ont exclu les femmes enceintes ou qui allaitent et les enfants.

Notre avis

L'atogépanant est un agent oral novateur efficace en prévention de la migraine. Même s'il n'y a pas de données comparatives contre d'autres traitements prophylactiques, les taux de réponse à l'atogépanant sont similaires à ceux d'autres médicaments tel que le propranolol (NNT=4) ou les antidépresseurs tricycliques (NNT=5).⁶

De plus, bien que les données à long terme soient limitées, l'atogépanant semble aussi présenter un profil d'innocuité intéressant. Son coût élevé en limite toutefois l'utilisation et il est probablement préférable de le privilégier seulement à la suite d'échecs ou d'intolérances à d'autres traitements prophylactiques plus abordables.

Références

1. AbbVie Inc. Monographie de produit : Qulipta^{MC}. St-Laurent, Canada. Mai 2024.
2. J Goadsby P, W Dodick D, M Trugman J et coll. Lancet Neurol. 2020; 19:727-37.
3. Ailani J, B. Lipton R, J. Goadsby P et coll. N Engl J Med. 2021; 385:695-706.
4. Tassorelli C, Nagy K, Pozo-Rosich P et coll. Lancet Neurol. 2024; 23:382-92.
5. Pozo-Rosich P, Ailani J, Ashina M et coll. Lancet, 2023; 402(10404):775-785.
6. Trkujla S, Huyghebaert T et coll. #296 Tools for practice, Août 2021.

Atogepant, more like how to eQULIPTA migraines

Kassandra Nadeau-Fortier, Pharm. D. et Andréanne Perreault, Pharm. D.

Atogepant, an oral calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist, was approved by Health Canada in December 2022 for the prevention of episodic or chronic migraines.¹ It is marketed under the name QuliptaTM in doses of 10, 30 or 60 mg once daily, to be taken without regard to food. Costing approximately 600 \$ per month, atogepant is eligible for coverage under special authorization by provincial drug benefit programs. These criteria vary from province to province, but generally refer to patients suffering from migraines and who have failed or are intolerant to two or more prophylactic treatments from different therapeutic classes.

The efficacy of atogepant in episodic migraine was mainly evaluated in two 12-week randomized controlled studies involving a total of 1744 adults.^{2,3} Here are the respective results for atogepant at the recommended dose of 60 mg once daily:

- Difference in reduction in the number of migraine days per month vs. placebo: -0.7 days [95% CI -1.4 to -0.1]² and -1.7 days [95% CI: -2.3 to -1.2].³
- Reduction by $\geq 50\%$ in the number of migraine days/month: 52% atogepant vs. 40% placebo (NNT = 9)² and 61% atogepant vs. 29% placebo (NNT = 3).³
- No statistically significant difference between the 10 mg, 30 mg and 60 mg doses.

In 2024, the randomized controlled study ELEVATE, evaluating atogepant in patients who had failed two to four prophylactic classes, obtained a difference versus placebo of -2.4 days [95% CI -3.2 to -1.5] and a response rate in 51% of subjects (vs. 18% for placebo, NNT = 3).⁴

The randomized controlled study PROGRESS, evaluating atogepant in chronic migraine (15 headache days per month including at least eight migraine days), obtained a difference versus placebo of -1.8 days [95% CI -2.9 to -0.8] and a response rate in 41% in favor of atogepant (vs. 26% on placebo, NNT = 7).⁵ The most common

adverse events at 60 mg once daily compared to placebo were constipation (10% vs. 3%), nausea (10% vs. 4%), fatigue (3% vs. 3%) and decreased appetite (3% vs. 0%).

The monograph specifies that a dose adjustment should be expected with certain CYP 3A4 inhibitors or inducers as well as in renal failure if CrCl < 30 mL/min.¹ It is recommended to avoid use in severe liver failure (Child-Pugh class C) and the studies excluded pregnant or breastfeeding women as well as children.

Our Opinion

Atogepant is an innovative oral agent effective in migraine prevention. Although there are no comparative data against other prophylactic treatments, the response rates to atogepant are similar to those of other drugs such as propranolol (NNT=4) or tricyclic antidepressants (NNT=5).⁶

In addition, although long-term data are limited, atogepant also appears to have an interesting safety profile. Its high cost, however, limits its use and it is probably preferable to use it only following failures or intolerances to other more affordable prophylactic treatments.

References

1. AbbVie Inc. Product monograph : Qulipta™. St-Laurent, Canada. May 2024.
2. J Goadsby P, W Dodick D, M Trugman J et al. Lancet Neurol. 2020; 19:727-37.
3. Ailani J, B. Lipton R, J. Goadsby P et al. N Engl J Med. 2021; 385:695-706.
4. Tassorelli C, Nagy K, Pozo-Rosich P et al. Lancet Neurol. 2024; 23:382-92.
5. Pozo-Rosich P, Ailani J, Ashina M et al. Lancet, 2023; 402(10404):775-785.
6. Trkujla S, Huyghebaert T et al. #296 Tools for practice, August 2021.

1.