

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 19

13 janvier 2020

ML
1587

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Trifarotène (<i>Aklief</i>) – Un nouveau rétinoïde topique dans l'acné	p. 147
<i>Annovera</i> – Un nouvel anneau vaginal contraceptif	p. 149
Létermovir (<i>Prevymis</i>) en prophylaxie des infections à CMV	p. 151
Darolutamide (<i>Nubeqa</i>) contre le cancer de la prostate	p. 153

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 43, N° 19 (ML 1587)

13 janvier 2020

ML
1587

DANS CE NUMÉRO

Trifarotène (<i>Aklief</i>) – Un nouveau rétinolique topique dans l'acné	p. 147
<i>Anovera</i> – Un nouvel anneau vaginal contraceptif	p. 149
Létermovir (<i>Prevymis</i>) en prophylaxie des infections à CMV	p. 151
Darolutamide (<i>Nubeqa</i>) contre le cancer de la prostate	p. 153

▶ Trifarotène (*Aklief*) – Un nouveau rétinolique topique dans l'acné

La FDA a homologué la crème de trifarotène à 0,005 % (*Aklief* – Galderma; non homologuée au Canada) pour le traitement topique de l'acné commune chez les patients de ≥ 9 ans. Le trifarotène est le quatrième rétinolique topique à recevoir l'homologation aux États-Unis dans le traitement de l'acné; la tréinoïne (*Retin-A* et autres), l'adapalène (*Differin* et génériques; génériques non commercialisés au Canada) et le tazarotène (*Tazorac* et autres; génériques non commercialisés au Canada) sont commercialisés sur

ordonnance depuis des décennies. Le gel d'adapalène à 0,1 % est en vente libre aux É.-U. depuis 2016 (non commercialisé en vente libre au Canada) pour le traitement de l'acné chez les patients de ≥ 12 ans¹.

RÉTINOÏDES TOPIQUES CONTRE L'ACNÉ – Les rétinoliques normalisent la kératinisation et auraient des effets anti-inflammatoires. Les rétinoliques topiques sont souvent utilisés en traitement de première intention de l'acné, soit seuls (habituellement dans les cas d'acné comédienne), soit en association avec un antibiotique topique ou le peroxyde de benzoyle (habituellement dans les cas d'acné inflammatoire). L'application concomitante de peroxyde de

Tableau 1. Quelques rétinoliques topiques pour traiter l'acné

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle ⁴	Coût aux É.-U./format ¹	Coût au Canada/format ⁵
Rétinoliques				
Adapalène – générique <i>Differin</i> (Galderma)	crème, lotion, gel à 0,1 %, 0,3 % gel ² , crème, lotion à 0,1 %, gel à 0,3 % ⁶	1 f.p.j. au coucher	157,30 \$/45 g 12,90\$/15 g ³	N.H.C. 26,20 \$/60 g
Tazarotène – <i>Tazorac</i> (Allergan) générique <i>Fabior</i> (Stiefel)	gel, crème à 0,05 %, 0,1 % ⁷ crème à 0,1 % mousse à 0,1 %	1 f.p.j., le soir	398,50/30 g 252,80/30 g 537,60/50 g	44,00/30 g N.H.C. N.H.C.
Tréinoïne – générique <i>Atralin</i> (Bausch Health) <i>Avita</i> (Mylan) <i>Retin-A</i> (Bausch Health)	gel à 0,01 %, 0,025 %; crème à 0,025 %, 0,05 %, 0,1 % ⁸ gel à 0,05 % gel, crème à 0,025 % gel à 0,01 %, 0,025 %; crème à 0,025 %, 0,05 %, 0,1 % ⁹	1 f.p.j. au coucher	158,20/45 g	9,40/25 g
<i>Stieva A</i> (GlaxoSmithKline)	crème à 0,01 %, 0,025 %, 0,05 %	1 f.p.j. au coucher	N.D.	8,10/25 g
Tréinoïne, microsphères – générique <i>Retin-A Micro</i> (Bausch Health)	gel à 0,04 %, 0,1 % gel à 0,04 %, 0,06 %, 0,08 %, 0,1 %	1 f.p.j., le soir	451,70/45 g 787,50/45 g	N.H.C. 65,60/50 g
Trifarotène – <i>Aklief</i> (Galderma)	crème à 0,005 %	1 f.p.j., le soir	554,30/45 g	N.H.C.
Associations rétinolique/antimicrobien				
Adapalène/péroxyde de benzoyle – <i>Tactupump</i> ; <i>Epiduo</i> aux É.-U. (Galderma) générique <i>Tactupump Forte</i> ; <i>Epiduo Forte</i> aux É.-U.	gel à 0,1 %/2,5 % gel à 0,3 %/2,5 %	1 f.p.j.	412,00/45 g 226,00/45 g 554,25/45 g	110,50/70 g 89,00/70 g 180,20/70 g
Tréinoïne/phosphate de clindamycine – <i>Veltin</i> (Stiefel) <i>Biacna</i> ; <i>Ziana</i> aux É.-U. (Bausch Health) générique	gel à 0,025 %/1,2 %	1 f.p.j., le soir 1 f.p.j. au coucher	440,70/30 g 367,00/30 g 338,70/30 g	N.H.C. 69,80/60 g N.H.C.

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 tube ou un flacon au format indiqué au tableau à la concentration la plus faible; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 décembre 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. © 2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Le gel à 0,1 % *Differin* est commercialisé en vente libre aux É.-U. (mais pas au Canada).
- Prix pour un tube de 15 g de gel à 0,1 % de *Differin* en vente libre selon walmart.com.
- Les patients doivent habituellement appliquer les rétinoliques topiques le soir puisque la tréinoïne est sensible à la lumière; les microsphères de tréinoïne et les autres rétinoliques semblent être plus stables lorsqu'ils sont exposés à la lumière.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un tube ou un flacon au format indiqué au tableau à la concentration la plus faible en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, décembre 2019).
- Differin XP* au Canada.
- Commercialisé au Canada en gel à 0,05 %, 0,1 %.
- Commercialisé au Canada en gel à 0,1 %, 0,025 %, 0,05 %.
- Commercialisé au Canada en gel à 0,025 %, crème à 0,05 %.

Résumé : crème de trifarotène à 0,005 % (Aklief)

- ▶ Crème de rétinoïde à 0,005 % homologuée par la FDA pour le traitement topique de l'acné du visage et du tronc chez les patients de ≥ 9 ans.
- ▶ Sélectivité pour l'isotype gamma des récepteurs de l'acide rétinoïque; la signification clinique de cette sélectivité est inconnue.
- ▶ Plus efficace que son excipient seul pour traiter l'acné modérée du visage et du tronc.
- ▶ Comme pour les autres rétinoïdes, les effets indésirables les plus fréquents sont irritation, prurit et coups de soleil au point d'application.
- ▶ Une pompe de 45 g coûte 554,30 \$ US.

benzoylène a un effet oxydatif sur la tréinoïne et lui fait perdre son efficacité; les autres rétinoïdes sont plus stables en présence du peroxyde de benzoylène. On ignore si un rétinoïde est plus efficace qu'un autre^{2,3}.

MODE D'ACTION – Les rétinoïdes se lient aux récepteurs de l'acide rétinoïque (RAR), qui a 3 isoformes : RAR- α , RAR- β et RAR- γ ⁴. Les RAR activent les gènes qui régulent la modulation immunitaire et la différenciation, la prolifération et l'apoptose cellulaire. Le trifarotène est le seul rétinoïde commercialisé à être sélectif pour les RAR- γ , l'isoforme la plus répandue dans la peau; on ignore si cette sélectivité a une quelconque signification clinique⁵.

ESSAIS CLINIQUES – Deux études cliniques à double insu de 12 semaines (PERFECT 1 et PERFECT 2) ont réparti aléatoirement 2420 patients de ≥ 9 ans atteints d'acné modérée du visage et du tronc pour recevoir un traitement unique quotidien par la crème de trifarotène à 0,005 % ou son véhicule seulement. Dans les deux études, le trifarotène a significativement amélioré le taux de réussite thérapeutique de l'acné du visage et du tronc (définie comme une peau guérie ou presque à la semaine 12) et a réduit le nombre de lésions inflammatoires et non inflammatoires aux deux endroits, comparativement au véhicule seulement (voir le Tableau 2)⁶.

Dans une étude à un seul groupe d'une durée de 52 semaines, 453 patients de ≥ 9 ans atteints d'acné modérée du visage et du tronc ont appliqué la crème de trifarotène à 0,005 % une fois par jour, le soir. Le taux de réussite thérapeutique à la semaine 12 était de 26,6 % pour le visage et de 38,6 % pour le tronc; à la semaine 52, le taux de réussite était de

65,1 % (visage) et 66,9 % (tronc). Le nombre de patients ayant déclaré que l'acné n'avait aucun effet sur la qualité de vie était de 22,6 % (47/208) à l'inclusion et de 53,8 % (92/171) à la semaine 52⁷.

EFFETS INDÉSIRABLES – Les effets indésirables les plus fréquemment liés au trifarotène durant les études de 12 semaines étaient irritation au point d'application (7,5 c. 0,3 % sous le placebo), coups de soleil (2,6 c. 0,5 %) et prurit au point d'application (2,4 c. 0,8 %); la plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée. Dans l'étude de 52 semaines, les effets indésirables étaient semblables. L'irritation cutanée culmine généralement pendant les 4 premières semaines de traitement, puis elle s'estompe.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Les rétinoïdes sont tératogènes lorsqu'ils sont absorbés systémiquement. Aucun résultat indésirable lié à l'emploi topique du trifarotène par les femmes enceintes n'a été rapporté, mais les données sont limitées. On ne dispose d'aucune donnée relative à la présence du trifarotène dans le lait maternel ni à ses effets sur les nourrissons allaités ou la production de lait. Le trifarotène a été détecté dans le lait des rates qui avaient reçu de fortes doses par voie orale.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – *Aklief* est conditionné dans des pompes contenant 30, 45 ou 75 g de crème de trifarotène à 0,005 %. Après avoir nettoyé et séché la peau, une fine couche de crème est appliquée une fois par jour, le soir sur les régions touchées. Selon la monographie, un actionnement est suffisant pour couvrir le visage, et deux devraient suffire pour couvrir le haut du tronc; un actionnement supplémentaire est parfois requis pour traiter le milieu et le bas du dos. Une crème hydratante doit être utilisée au besoin pour éviter l'irritation cutanée. Les patients sous trifarotène doivent éviter de s'exposer aux rayons UV naturels ou artificiels intenses. Le trifarotène ne doit être appliqué que sur la peau saine et intacte. Il faut éviter l'épilation à la cire des régions traitées.

CONCLUSION – La crème de trifarotène à 0,005 % (*Aklief*; non homologuée au Canada) est efficace et semble être sûre dans le traitement de l'acné modérée du visage et du tronc, mais elle est coûteuse. L'irritation cutanée peut survenir. Le trifarotène n'a pas été comparé aux autres rétinoïdes topiques, y compris le gel d'adapalène à 0,1 % en vente libre. ■

Tableau 2. Résultats des études cliniques portant sur *Aklief*¹

	PERFECT 1 (N = 1208)		PERFECT 2 (N = 1212)	
	Trifarotène à 0,005 %	Véhicule	Trifarotène à 0,005 %	Véhicule
Acné du visage				
Réussite à l'IGA ²	29,4 %	19,5 %	42,3 %	25,7 %
Variation moyenne du nombre de lésions (%)				
Inflammatoires	-19,0 (-54,4 %)	-15,4 (-44,8 %)	-24,2 (-66,2 %)	-18,7 (-51,2 %)
Non inflammatoires	-25,0 (-49,7 %)	-17,9 (-35,7 %)	-30,1 (-57,7 %)	-21,6 (-43,9 %)
Acné du tronc				
Réussite à la PGA ²	35,7 %	25,0 %	42,6 %	29,9 %
Variation moyenne du nombre de lésions (%)				
Inflammatoires	-21,4 (-57,4 %)	-18,8 (-50,0 %)	-25,5 (-65,4 %)	-19,8 (-51,1 %)
Non inflammatoires	-21,9 (-49,1 %)	-17,8 (-40,3 %)	-25,9 (-55,2 %)	-20,8 (-45,1 %)

1. Résultats à 12 semaines; $p < 0,05$ pour toutes les comparaisons. J Tan et coll. J Am Acad Dermatol 2019; 80:1691.

2. Défini comme « guéri » ou « presque guéri » (scores 0 ou 1) à l'échelle IGA (*Investigator's Global Assessment*) pour l'acné du visage et à l'échelle PGA (*Physician's Global Assessment*) pour l'acné du tronc.

1. En bref: Un rétinoïde en vente libre pour traiter l'acné. Lettre Médicale 2016; 40:88.
2. Médicaments pour traiter l'acné. Lettre Médicale 2016; 39:145.
3. AL Zaenglein et coll. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2016; 74:945.
4. A Chien. Retinoids in acne management: review of current understanding, future considerations, and focus on topical treatments. J Drugs Dermatol 2018; 17:s51.
5. J Aubert et coll. Nonclinical and human pharmacology of the potent and selective topical retinoic acid receptor- γ agonist trifarotene. Br J Dermatol 2018; 179:442.
6. J Tan et coll. Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 μ g/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. J Am Acad Dermatol 2019; 80:1691.
7. U Blume-Peytavi et coll. Long-term safety and efficacy of trifarotene 50 μ g/g cream, a first-in-class RAR- γ selective topical retinoid, in patients with moderate facial and truncal acne. J Eur Acad Dermatol Venereol 2019 July 15 (epub).

▶ **Annovera – Un nouvel anneau vaginal contraceptif**

Annovera (TherapeuticsMD; non homologué au Canada), un anneau vaginal contraceptif qui libère de l'acétate de ségestérone, un progestatif synthétique, et de l'éthinylestradiol a été homologué par la FDA en 2018 et il est maintenant commercialisé. Il s'agit du premier produit à contenir de la ségestérone et le deuxième anneau vaginal à être commercialisé aux États-Unis, après *NuvaRing*, qui libère de l'étonogestrel et de l'éthinylestradiol¹. Contrairement à *NuvaRing*, qui nécessite un nouvel anneau chaque mois, l'anneau *Annovera* peut être utilisé pendant un an, mais il doit être retiré durant une semaine chaque mois.

MODE D'ACTION – Les contraceptifs hormonaux combinés suppriment l'ovulation et épaississent la glaire cervicale, ce qui réduit le risque de fécondation.

DISPOSITIFS CONTRACEPTIFS – Les stérilets (ou dispositifs intra-utérins) et l'implant d'étonogestrel (*Nexplanon*; non homologué au Canada) sont les méthodes de contraception réversibles les plus efficaces, mais elles requièrent une consultation en cabinet pour la mise en place et le retrait². Les anneaux vaginaux sont également très efficaces pour prévenir les grossesses et offrent la commodité d'une insertion mensuelle, à domicile, et une excellente maîtrise du cycle. Tous ces dispositifs permettent un retour rapide à la fertilité après le retrait.

LE NOUVEL ANNEAU – *Annovera* est un anneau en silicone muni de deux réservoirs de médicament contenant un total de 103 mg de ségestérone et 17,4 mg d'éthinylestradiol. L'anneau administre une dose quotidienne moyenne de 0,15 mg de ségestérone et de 13 μ g d'éthinylestradiol. Le diamètre d'*Annovera* est légèrement plus grand que celui de *NuvaRing* (56 c. 54 mm). Les femmes enceintes ou qui allaitent ne doivent pas utiliser l'anneau vaginal.

Utilisation – La patiente insère elle-même l'anneau *Annovera* dans le vagin, puis celui-ci reste en place pendant 3 semaines, suivies d'une semaine sans anneau; le même anneau *Annovera* peut être utilisé pendant jusqu'à un an. Il doit être

nettoyé avec de l'eau et du savon doux après le retrait, puis à nouveau avant sa réinsertion à la fin de la semaine sans hormones. Si l'anneau est accidentellement expulsé ou retiré intentionnellement, aucune contraception d'appoint n'est nécessaire s'il est réinséré dans les 2 heures suivantes. Si l'anneau est retiré pendant plus de 2 heures cumulées au cours de la période de 21 jours, une contraception d'appoint est recommandée pendant 7 jours après sa remise en place. Les difficultés de réinsertion de l'anneau sont la principale raison de la non-observance du traitement (anneau retiré pendant > 2 heures)³. Les lubrifiants à base d'huile ne sont pas recommandés à l'emploi de l'anneau *Annovera*.

Calendrier – L'anneau doit être inséré entre les jours 2 et 5 des règles lorsqu'elles sont régulières. Lorsque les cycles menstruels sont irréguliers ou que l'anneau est inséré > 5 jours après le dernier saignement menstruel, une méthode barrière est recommandée durant les 7 premiers jours d'utilisation d'*Annovera*.

Coût – Le coût du traitement d'un an avec l'anneau *Annovera* est de 2000 \$ US (un anneau); il est d'environ 2100 \$ US avec *NuvaRing* (13 anneaux)⁴.

ESSAIS CLINIQUES – Dans deux études à un seul groupe et à méthodologie identique totalisant 2265 femmes de 18 à 40 ans ayant utilisé l'anneau *Annovera* pendant 13

Tableau 1. Moment de la mise en place d'*Annovera*

Population de patientes	Mise en place d' <i>Annovera</i>
Femmes qui passent de l'hormonothérapie combinée à l'anneau	N'importe quel jour du cycle; une contraception d'appoint n'est pas nécessaire, mais pas plus de 7 jours sans hormones doivent s'écouler avant l'insertion de l'anneau
Femmes qui passent de la pilule ou des injections progestatives à l'anneau	À la prochaine dose prévue de progestatif; une contraception d'appoint est recommandée pendant 7 jours après être passée à l'anneau
Femmes qui passent d'un implant progestatif à l'anneau	Dès le retrait de l'implant; une contraception d'appoint est recommandée pendant 7 jours après être passée à l'anneau
Femmes qui ont accouché, mais qui n'allaitent pas	Au moins 4 semaines après l'accouchement; une contraception d'appoint est recommandée pendant les 7 premiers jours chez les femmes qui n'ont pas eu leurs règles
Femmes qui ont eu une interruption de grossesse au premier trimestre	Durant les 5 premiers jours suivant l'interruption de la grossesse; une contraception d'appoint n'est pas nécessaire
Femmes qui ont eu une interruption de grossesse au deuxième trimestre	Au moins 4 semaines après l'interruption de grossesse; une contraception d'appoint est recommandée
Femmes qui doivent subir une chirurgie lourde	Retrait 4 semaines avant la chirurgie; l'anneau peut être remis en place 2 semaines après l'intervention; une contraception d'appoint est recommandée
Femmes sous traitement à base d'ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir (<i>Technivie</i> ou <i>Viekira Pak</i>)	Deux semaines après la fin du traitement contre l'hépatite C; une contraception d'appoint est recommandée

Résumé : acétate de ségestérone/éthynylestradiol (Annovera)

- ▶ Deuxième anneau vaginal contraceptif à recevoir l'homologation aux États-Unis après *NuvaRing*.
- ▶ Premier produit contenant de l'acétate de ségestérone à recevoir l'homologation aux États-Unis.
- ▶ Durant les études cliniques, a réduit le taux de grossesse et a permis un retour rapide à la fertilité après le retrait.
- ▶ Aucune étude n'a directement comparé *Annovera* à *NuvaRing*.
- ▶ Un anneau permet une contraception efficace jusqu'à un an, mais il doit être retiré durant une semaine chaque mois.
- ▶ Les effets indésirables sont semblables à ceux des autres contraceptifs hormonaux combinés.
- ▶ Un anneau coûte 2000 \$ US.

cycles, l'indice de Pearl (nombre de grossesses pour 100 années-femmes) était de 2,98 chez les femmes de ≤ 35 ans. L'indice de Pearl était le plus élevé (8,15) chez les femmes plus jeunes (18-19 ans) et diminuait avec l'âge (0,99 chez les femmes de plus de 35 ans). L'estimation de l'efficacité selon la méthode de Kaplan-Meier chez toutes les femmes était de 97,5 %. Dans une analyse de suivi portant sur 290 femmes qui souhaitaient une grossesse ou désiraient passer à une contraception non hormonale après avoir utilisé l'anneau pendant un an, la fertilité (menstruations ou grossesse) était revenue chez la totalité d'entre elles 6 mois après le retrait de l'anneau. L'efficacité de l'anneau *Annovera* chez les femmes dont l'IMC est $> 29 \text{ kg/m}^2$ n'a pas été établie, car elles ont été exclues des études cliniques après que 2 utilisatrices de l'anneau aient développé une thromboembolie veineuse (TEV)⁵.

EFFETS INDÉSIRABLES – Les effets indésirables les plus fréquents liés à l'anneau *Annovera* durant les études cliniques étaient céphalées/migraines, nausées, vomissements, mycose vulvovaginale, douleur abdominale, dysménorrhée, écoulements vaginaux, infection urinaire, sensibilité/gêne mammaire, saignement irrégulier, diarrhée et démangeaisons génitales. Au total, 12 % des femmes ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. Le syndrome du choc toxique a été rapporté sous *NuvaRing* (mais pas à ce jour sous *Annovera*); une relation de cause à effet n'a pas été démontrée.

CONTRE-INDICATIONS – Les contraceptifs qui contiennent des œstrogènes, y compris *Annovera*, sont contre-indiqués chez les femmes enceintes ou qui présentent des antécédents de cancer du sein, ou sont atteintes de maladie hépatique (tumeur maligne, hépatite aiguë ou cirrhose grave) ou qui présentent un saignement utérin anormal d'origine inconnue. Ils sont également contre-indiqués chez les femmes à risque élevé de maladie thromboembolique, y compris les fumeuses, diabétiques ou migraineuses de ≥ 35 ans, et les femmes souffrant de maladie coronarienne ou cérébrovasculaire, d'atteinte thrombogène valvulaire ou rythmique, d'hypercoagulopathie, d'hypertension non

maîtrisée, de céphalées avec symptômes neurologiques focaux ou qui ont déjà subi une TEV. L'anneau est également contre-indiqué chez les patientes sous traitement à base d'ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir (*Technivie/Viekira Pak*), car l'administration de ces médicaments avec l'éthynylestradiol augmente le risque de hausse du taux d'alanine aminotransférase.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Les inducteurs de l'activité des enzymes hépatiques, comme la rifampine, certains inhibiteurs de la protéase, la carbamazépine et le millepertuis stimulent le métabolisme des contraceptifs hormonaux et en réduisent l'efficacité. La coadministration d'atorvastatine ou de rosuvastatine, ou d'inhibiteurs du CYP3A4 comme le kétoconazole augmente les concentrations sériques d'éthynylestradiol et le risque d'effets indésirables⁶. Les suppositoires vaginaux à base d'huile stimulent l'absorption systémique d'éthynylestradiol et de ségestérone; ils ne sont donc pas recommandés.

CONCLUSION – Les anneaux vaginaux, qui sont insérés et retirés par la patiente offrent une excellente maîtrise du cycle et un retour rapide à la fertilité après le retrait. Le nouvel anneau vaginal *Annovera* (non homologué au Canada) est une méthode de contraception efficace pendant jusqu'à un an, mais il doit être retiré durant une semaine chaque mois. *NuvaRing*, le seul autre anneau vaginal commercialisé aux États-Unis, nécessite un nouvel anneau chaque mois. ■

1. Choix des contraceptifs. Lettre Médicale 2018; 42:113.
2. ACOG. Practice bulletin No. 186: long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 2017; 130:e251.
3. BM Stifani et coll. Factors associated with nonadherence to instructions for using the Nestorone/ethinylestradiol contraceptive vaginal ring. *Contraception* 2018; 97:415.
4. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source: AnalySource® Monthly. 5 décembre 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. © 2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
5. DF Archer et coll. Efficacy of the 1-year (13 cycle) segesterone acetate and ethinylestradiol contraceptive vaginal system: results of two multicentre, open-label, single-arm, phase 3 trials. *Lancet Glob Health* 2019; 7:e1054.
6. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2019 September 20 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.

▶ Létermovir (*Prevymis*) en prophylaxie des infections à CMV

Santé Canada et la FDA ont homologué l'inhibiteur du complexe terminase de l'ADN du cytomégalo­virus (CMV) létermovir (*Prevymis* – Merck) en prophylaxie de l'infection et de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs qui ont reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Le létermovir est le premier inhibiteur du complexe terminase de l'ADN du CMV à recevoir l'homologation au Canada et aux États-Unis et le seul médicament indiqué précisément en prophylaxie du CMV chez les patients ayant déjà reçu une allogreffe de CSH. Il n'est pas homologué dans le traitement de l'infection à CMV.

INFECTION À CMV – Au moins la moitié des adultes de ≥ 40 ans sont infectés par le CMV (bêta­herpès­virus 5 humain). Après la première infection, les herpès­virus demeurent latents dans les cellules hôtes et pourraient se réactiver subséquemment. Chez les personnes en bonne santé, le CMV ne cause habituellement pas d'atteinte clinique¹.

Le CMV est l'une des causes les plus fréquentes d'infection opportuniste chez les patients qui ont reçu une greffe d'organe solide ou une allogreffe de CSH. La réactivation du CMV et la maladie sont associées à une morbidité et mortalité accrues chez les receveurs de greffe².

TRAITEMENT STANDARD – Pour prévenir la maladie à CMV, les receveurs d'organes solides reçoivent un traitement prophylactique ou un traitement présomptif après que la virémie ou l'antigénémie ait été détectée³. Chez les receveurs d'allogreffe de CSH, le traitement présomptif par l'inhibiteur de l'ADN-polymérase viral ganciclovir i.v. (*Cytovene* et génériques) ou par son promédicament oral le valganciclovir (*Valcyte* et génériques) est préférable à la prophylaxie en raison du risque de toxicité hématologique après l'exposition prolongée à ces médicaments⁴. Les inhibiteurs de l'ADN-polymérase viral foscarnet (*Foscavir* et autres; *Foscavir* est commercialisé au Canada par l'entremise du Programme d'accès spécial de Santé Canada) et cidofovir qui sont homologués par la FDA exclusivement dans le traitement de la rétinite à CMV sont utilisés hors indication en deuxième intention, mais leur néphrotoxicité est problématique. Le cidofovir, mais pas le foscarnet, est homologué par Santé Canada dans le traitement de la rétinite à CMV. Bien que rare, une résistance du CMV à tous ces antiviraux est possible⁵.

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Inhibiteur du complexe terminase de l'ADN du CMV
Présentations	Comprimés à 240 et 480 mg; flacons à usage unique de 240 mg/12 mL et 480 mg/24 mL
Voie d'administration	Orale; intraveineuse
T _{max} (médi­an)	1,5-3,0 heures
Métabolisme	Par les UGT1A1 et 3 (mineur)
Élimination	Orale : selles (93 %, dont 70 % sous forme inchangée); urine (< 2 %)
Demi-vie	IV : 12 heures

Résumé : létermovir (*Prevymis*)

- ▶ Indiqué en prophylaxie du CMV chez les adultes séropositifs ayant déjà reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- ▶ Premier inhibiteur du complexe terminase de l'ADN du CMV à recevoir l'homologation au Canada et aux États-Unis.
- ▶ Dans une étude clinique, l'infection à CMV cliniquement significative est survenue significativement moins souvent sous le létermovir que sous le placebo.
- ▶ Aucune résistance croisée avec les inhibiteurs de l'ADN-polymérase n'a été rapportée.
- ▶ Au contraire des inhibiteurs de l'ADN-polymérase, le létermovir n'est pas lié à la myélotoxicité ni à la néphrotoxicité.
- ▶ Beaucoup d'interactions médicamenteuses potentiellement préoccupantes.

MODE D'ACTION – Le létermovir prévient la réplication virale en inhibant les composants du complexe terminase du CMV. Ce complexe est responsable du traitement et de l'encapsulation de l'ADN viral⁶. Le létermovir est inactif contre le virus herpès simplex, le virus du zona ou d'autres herpès­virus humains.

ESSAIS CLINIQUES – Pour homologuer le létermovir, Santé Canada et la FDA se sont appuyées sur les résultats d'une étude à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de 48 semaines menée auprès de 565 receveurs d'allogreffe de CSH qui étaient séropositifs pour le CMV (70 avec virémie à CMV détectable). Huit jours (médiane) après l'allogreffe, les patients ont reçu le létermovir par voie intraveineuse ou orale à 480 mg (240 mg si coadministré avec la cyclosporine) ou un placebo une fois par jour jusqu'à la semaine 14 après l'allogreffe ou jusqu'à la survenue d'une atteinte ou d'une virémie à CMV.

Le paramètre d'évaluation principal était le pourcentage de patients (parmi ceux qui étaient initialement exempts de virémie à CMV) ayant développé une infection à CMV cliniquement significative entre le départ et la semaine 24 après l'allogreffe; les patients ayant interrompu l'étude pour une raison quelconque ou pour lesquels il manquait des données à la semaine 24 étaient jugés avoir eu un événement du paramètre d'évaluation principal. Comparativement au placebo, le létermovir a significativement réduit l'incidence du paramètre d'évaluation principal (37,5 c. 60,6 %) et le taux d'infection à CMV cliniquement significative à 24 semaines (17,5 c. 41,8 %). La mortalité toutes causes était plus faible sous le létermovir que sous le placebo; la différence était statistiquement significative à la semaine 24 (10,2 c. 15,9 %), mais pas à la semaine 48 (20,9 c. 25,5 %)⁷.

EFFETS INDÉSIRABLES – Les effets indésirables fréquemment liés au létermovir sont nausées, diarrhée, vomissements, œdème périphérique, toux, céphalées, fatigue et douleur abdominale. Des effets indésirables cardiaques sont survenus plus fréquemment sous le létermovir que sous le placebo (13 c. 6 %); les plus fréquents étaient tachycardie (4 c. 2 %) et fibrillation auriculaire (3 c. 1 %). Au contraire des inhibiteurs de l'ADN-polymérase, le létermovir n'est pas associé à la myélotoxicité ni à la néphrotoxicité.

RÉSISTANCE – Des mutations de la protéine du CMV terminase pUL56 sont associées à l'apparition d'une

résistance au létermovir. L'administration de létermovir à des patients dont la charge virale est élevée risque d'entraîner une sélection rapide de souches résistantes de CMV⁸. Le CMV résistant au létermovir est resté sensible aux inhibiteurs de l'ADN-polymérase, et vice-versa.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Le létermovir est un substrat du polypeptide transporteur d'anions organiques 1B1/3 (OATP1B1/3), de la glycoprotéine P (P-gp) et de l'UDP-glucuronyl-transférase 1A1/3 (UGT1A1/3). Les inducteurs de l'OATP1B1/3, de la P-gp ou de l'UGT1A1/3, comme la carbamazépine, la rifampine, la nafcilline et les antirétroviraux INNTI réduisent les concentrations sériques du létermovir et son efficacité; il faut donc éviter de les administrer en même temps. Les inhibiteurs de l'OATP1B1/3 accroissent les concentrations sériques du létermovir et donc le risque de toxicité⁹.

Le létermovir est un inhibiteur modéré du CYP3A et augmente les concentrations sériques des substrats du CYP3A; l'administration concomitante de létermovir et de cyclosporine, qui inhibe également le CYP3A, entraîne une forte inhibition du CYP3A. L'emploi du létermovir avec des alcaloïdes de l'ergot ou le pimozide, qui sont des substrats du CYP3A4, est contre-indiqué. Le létermovir augmente également les concentrations sériques des médicaments métabolisés par le CYP2C8 (p. ex. sulfonilurées) ou transportés par l'OATP1B1/3 (p. ex. statines). L'emploi du létermovir avec la pitavastatine ou la simvastatine, ou (lorsque la cyclosporine est prise en concomitance) avec la lovastatine ou l'atorvastatine n'est pas recommandé; la dose maximale recommandée d'atorvastatine en l'absence de cyclosporine est de 20 mg/jour.

Le létermovir a montré pouvoir réduire les concentrations sériques du substrat du CYP2C9 et du 2C19 voriconazole et abaisserait également les concentrations d'autres substrats du CYP2C9 ou du CYP2C19 (p. ex. phénytoïne, warfarine, inhibiteurs de la pompe à protons). *In vitro*, le létermovir inhibe aussi la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP) et la protéine liée à la multirésistance médicamenteuse 2 (MRP2); la pertinence clinique de ces interactions est inconnue.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Il n'existe pas de données adéquates relatives à l'emploi du létermovir pendant la grossesse ou l'allaitement. Des effets toxiques se sont produits sur le développement embryofœtal chez des rates gravides exposées à des concentrations de létermovir 11 fois plus élevées (mais pas 3 fois plus élevées) que les concentrations chez l'humain à la dose recommandée. Le létermovir est sécrété dans le lait des rates qui allaitent.

FERTILITÉ – Il n'existe pas de données relatives à l'effet du létermovir sur la fertilité chez l'humain. Une diminution de la fertilité due à une toxicité testiculaire a été observée chez des rats mâles exposés à des concentrations de létermovir \geq 3 fois plus élevées que les concentrations chez l'humain à la dose recommandée. Aucun effet n'a été observé sur la fertilité des rates exposées à des concentrations du médicament 5 fois plus élevées que les concentrations chez l'humain à la dose recommandée.

Tableau 2. Quelques médicaments pour prévenir les infections à CMV chez les patients ayant reçu une allogreffe de CSH

Médicament	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ⁵
Létermovir – <i>Prevymis</i> (Merck)	480 mg IV ou PO 1 f.p.j. jusqu'à 100 jours après l'allogreffe ²	20 475,00 \$	25 128,00 \$ ⁶
Ganciclovir – générique	5 mg/kg IV q12h x 7-14 jours, puis 5 mg/kg 1 f.p.j. ou	7200,00	5456,20
<i>Cytovene</i> (Cheplapharm Arzneimittel; Genentech aux É.-U.)	6 mg/kg 1 f.p.j. 5 f.p.s. jusqu'à 100-120 jours après l'allogreffe	11 896,00	5029,00
Valganciclovir ³ – générique	900 mg PO 1 f.p.j. jusqu'à 100 jours après l'allogreffe ⁴	4134,00	2342,10
<i>Valcyte</i> (Hoffman-La Roche; Genentech aux É.-U.)		17 680,10	5213,50

f.p.j. : fois par jour; f.p.s. : fois par semaine

- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 100 jours chez un patient de 70 kg; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 décembre 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Chez les patients qui prennent aussi la cyclosporine, la dose recommandée est de 240 mg 1 fois par jour.
- Homologué par Santé Canada et la FDA en prévention de l'infection à CMV chez les patients à risque élevé ayant reçu une greffe d'organe solide (rein, cœur, rein-pancréas).
- Dose visant à prévenir l'infection à CMV chez les patients ayant reçu une greffe du cœur ou du rein-pancréas. En prévention de l'infection à CMV chez les patients ayant reçu une greffe du rein, la dose est de 900 mg 1 fois par jour jusqu'à 200 jours après la greffe.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 100 jours chez un patient de 70 kg en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, décembre 2019).
- Prix obtenu du rapport de l'ACMTS <https://www.cadth.ca/fr/letermovir> (juillet 2018).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – La posologie recommandée du létermovir est de 480 mg (240 mg s'il est administré avec la cyclosporine) une fois par jour par voie orale ou en perfusion intraveineuse d'une heure, dans les 28 jours suivant l'allogreffe de CSH et poursuivie jusqu'à 100 jours après l'allogreffe. La présentation i. v. est réservée aux patients qui sont incapables de prendre le médicament par voie orale.

L'hydroxybetadex, l'excipient de la présentation i.v. du létermovir, s'accumule chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Le taux sérique de créatinine doit être surveillé chez les patients sous le létermovir i.v. dont la clairance de la créatinine est < 50 mL/min.

Le létermovir n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).

CONCLUSION – L'inhibiteur du complexe terminase de l'ADN létermovir (*Prevymis*) prévient l'infection et la maladie à cytomégalovirus (CMV) chez les adultes séropositifs ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Le létermovir n'a pas été associé à la toxicité hématologique observée sous le ganciclovir et le valganciclovir ni à la néphrotoxicité observée sous le foscarnet ou le cidofovir, mais il est plus coûteux, interagit avec de nombreux autres médicaments et pourrait altérer la fertilité masculine. Une résistance du CMV au létermovir a été observée, mais une résistance croisée avec d'autres médicaments anti-CMV est peu probable. ■

1. C Roddie et KS Peggs. Immunotherapy for transplantation-associated viral infections. *J Clin Invest* 2017; 127:2513.
2. JF Camargo et KV Komanduri. Emerging concepts in cytomegalovirus infection following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2017; 10:233.
3. T Fehr et coll. Cytomegalovirus post kidney transplantation: prophylaxis versus pre-emptive therapy? *Transpl Int* 2015; 28:1351.
4. R Se la Camara. CMV in hematopoietic stem cell transplantation. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2016; 8:e2016031.
5. Antiviral drugs. *Treat Guidel Med Lett* 2013; 11:19.
6. LJ Bowman et coll. Letemovir for the management of cytomegalovirus infection. *Expert Opin Investig Drugs* 2017; 26:235.
7. FM Marty et coll. Letemovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2017; 377: 2433.
8. S Jung et coll. Fast breakthrough of resistant cytomegalovirus during secondary letemovir prophylaxis in a hematopoietic stem cell transplant recipient. *BMC Infect Dis* 2019; 19:388.
9. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2019 September 20 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.

▶ Darolutamide (*Nubeqa*) contre le cancer de la prostate

La FDA a homologué l'inhibiteur des récepteurs androgéniques darolutamide (*Nubeqa* – Bayer; non homologué au Canada) dans le traitement oral du cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration. Le darolutamide est le troisième inhibiteur des récepteurs androgéniques à recevoir l'homologation dans cette indication après l'apalutamide (*Erleada*)¹ et l'enzalutamide (*Xtandi*)², qui sont également homologués dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration.

CANCER DE LA PROSTATE NON MÉTASTATIQUE RÉSISTANT À LA CASTRATION – Le traitement anti-androgénique est utilisé en appoint dans le traitement des atteintes localisées; il est également utilisé dans le traitement des rechutes. Les patients chez qui la maladie progresse sous un traitement anti-androgénique et qui sont exempts de signe radiologique de métastases sont classés comme ayant un cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration³. Un inhibiteur des récepteurs androgéniques (en association avec un traitement anti-androgénique continu) est utilisé dans le traitement des patients atteints de cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration à risque élevé d'atteinte métastatique (hausse de l'APS avec bref temps de doublement de l'APS)⁴. Dans les études cliniques, l'apalutamide et l'enzalutamide ont significativement prolongé la survie médiane sans métastases comparativement au placebo (apalutamide : 40,5 c. 16,2 mois; enzalutamide : 36,6 c. 14,7 mois)^{5,6}.

MODE D'ACTION – Les récepteurs androgéniques interviennent dans la croissance, la différenciation et la survie des cellules du cancer de la prostate. Le darolutamide inhibe la liaison aux androgènes, la translocation nucléaire des récepteurs androgéniques et la transcription médiée par ces récepteurs.

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Inhibiteur des récepteurs androgéniques
Voie d'administration	Orale
Présentation	Comprimés à 300 mg
T _{max} (médian)	~4 heures (600 mg)
Biodisponibilité	30 % (300 mg à jeun); de 2 à 2,5 fois plus grande avec les aliments
Métabolisme	CYP3A4 (principalement) et UGT1A9 et 1A1
Élimination	Urine (63,4 %; 7 % sous forme inchangée); selles (32,4 %; 30 % sous forme inchangée)
Demi-vie	20 heures

ESSAIS CLINIQUES – L'homologation du darolutamide par la FDA était basée sur les résultats d'une étude à double insu (ARAMIS) menée auprès de 1509 hommes atteints de cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration pour lesquels le temps de doublement de l'APS était ≤ 10 mois. Les patients ont été répartis aléatoirement au darolutamide ou à un placebo en plus du traitement anti-androgénique. La survie sans métastases médiane, soit le paramètre d'évaluation principal, était significativement plus longue sous le darolutamide que sous le placebo (40,4 c. 18,4 mois). Dans une analyse intérimaire de la survie globale (57 % du nombre requis d'événements), le risque de décès était plus faible sous le darolutamide que sous le placebo (rapport de risque de 0,71)⁷.

Aucune étude n'a directement comparé le darolutamide à l'apalutamide ou à l'enzalutamide.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans l'étude ARAMIS, les effets indésirables les plus fréquents qui sont survenus sous le darolutamide à une incidence plus élevée que sous le placebo étaient fatigue (16 c. 11 %), douleur aux membres (6 c. 3 %) et éruptions cutanées (3 c. 1 %); la cardiopathie ischémique et l'insuffisance cardiaque ont également été rapportées plus souvent sous le darolutamide. La neutropénie et la hausse des taux d'ASAT et de bilirubine ont aussi été observées.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 24,8 % des patients sous le darolutamide et 20 % des patients sous le

Résumé : darolutamide (*Nubeqa*)

- ▶ Troisième inhibiteur des récepteurs androgéniques à recevoir l'homologation de la FDA pour le traitement du cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration.
- ▶ A prolongé la survie sans métastases comparativement au placebo chez les patients atteints de cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration également sous traitement anti-androgénique.
- ▶ Semble être comparable à l'apalutamide (*Erleada*) et à l'enzalutamide (*Xtandi*) pour prolonger la survie sans métastases, mais il n'existe pas d'études de comparaison directe.
- ▶ Fatigue, douleur aux membres et éruptions cutanées sont les effets indésirables les plus fréquents; ne semble pas être associé à un risque accru de convulsions.
- ▶ Il est nécessaire de réduire la dose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou d'insuffisance rénale grave.

Tableau 2. Inhibiteurs des récepteurs androgéniques dans le traitement du cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration

Médicament	Présentation	Posologie	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ³
Darolutamide – Nubeqa (Bayer)	co. à 300 mg	600 mg PO 2 f.p.j. avec des aliments ²	11 550,00 \$	N.H.C.
Apalutamide – Erleada (Janssen)	co. à 60 mg	240 mg PO 1 f.p.j.	11 673,50	3588,50 \$
Enzalutamide – Xtandi (Astellas)	caps. à 40 mg	160 mg PO 1 f.p.j.	11 548,60	3696,10

1. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 décembre 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019.
2. La dose doit être réduite à 300 mg 2 fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou d'insuffisance rénale grave (DFGe 15-29 mL/min/1,73 m²) qui ne sont pas sous hémodialyse.
3. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, décembre 2019).

placebo; le taux d'abandon du traitement en raison d'effets indésirables a été d'environ 9 % dans chaque groupe.

L'étude ARAMIS n'a pas donné lieu à un risque accru de convulsions sous le darolutamide (incidence de 0,2 %, tant dans le groupe darolutamide que dans le groupe placebo); cet accroissement du risque avait été rapporté sous l'apalutamide et l'enzalutamide. Chez les 12 patients qui présentaient des antécédents de convulsions ayant été répartis au darolutamide, aucune crise convulsive n'est survenue pendant le traitement. Contrairement à l'apalutamide et à l'enzalutamide, le darolutamide n'a pas été lié jusqu'à ce jour à un risque accru de chutes, de fractures, d'hypertension artérielle ou de troubles cognitifs.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Le darolutamide est métabolisé principalement par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par les UGT1A9 et 1A1. L'emploi avec un médicament à la fois inducteur de la glycoprotéine P (P-gp) et inducteur puissant ou modéré du CYP3A4 comme la rifampine réduit les concentrations sériques du darolutamide et doit être évité⁸. L'emploi d'un médicament à la fois inhibiteur de la P-gp et inhibiteur puissant du CYP3A4 comme l'itraconazole augmente les concentrations du darolutamide et le risque d'effets indésirables; il pourrait être nécessaire de réduire la dose de darolutamide.

Le darolutamide est un inhibiteur de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP); l'emploi du darolutamide avec un substrat de la BCRP comme la rosuvastatine élève les concentrations du substrat et doit être évitée dans la mesure du possible.

GROSSESSE ET FERTILITÉ – Il n'existe pas de données relatives à l'emploi du darolutamide chez les femmes. D'après son mode d'action, le médicament pourrait causer des atteintes fœtales et des fausses-couches. Il est conseillé aux hommes dont la partenaire est en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par le darolutamide et pendant une semaine après la dernière dose. Des études animales laissent penser que le darolutamide altère la fertilité chez les mâles.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – La dose recommandée de darolutamide est de 600 mg (2 comprimés) pris deux fois par jour avec des aliments. Les patients sous darolutamide doivent également recevoir un traitement anti-androgénique concomitant par un analogue de la gonadolibérine (GnRH), sauf s'ils ont subi une orchidectomie bilatérale. Il faut mettre fin au traitement par le darolutamide ou en réduire la dose à 300 mg deux fois par jour dans les cas de toxicité de grade ≥ 3 ou d'effet indésirable intolérable jusqu'à la disparition des symptômes. La dose doit être réduite à 300 mg deux fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou d'insuffisance rénale grave (DFGe 15-29 mL/min/1,73 m²) qui ne sont pas sous hémodialyse.

CONCLUSION – Le nouvel inhibiteur des récepteurs androgéniques darolutamide (*Nubeqa*; non homologué au Canada) prolonge la survie sans métastases chez les patients atteints de cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration. Au contraire de l'apalutamide (*Erleada*) et de l'enzalutamide (*Xtandi*), il n'a pas été associé jusqu'à présent à des convulsions, à des chutes, à des fractures, à l'hypertension artérielle ou à des troubles cognitifs, mais il n'existe aucune étude comparative ni de données d'innocuité à long terme. ■

1. Apalutamide (Erleada) contre le cancer de la prostate. Lettre Médicale 2018; 42:e76.
2. Enzalutamide (Xtandi) contre le cancer prostatique. Lettre Médicale 2013; 36:100.
3. K Fizazi et coll. Clinical development of darolutamide: a novel androgen receptor antagonist for the treatment of prostate cancer. Clin Genitourin Cancer 2018; 16:332.
4. WT Lowrance et coll. Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline amendment 2018. J Urol 2018; 200:1264.
5. M Hussain et coll. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2018; 378:2465.
6. MR Smith et coll. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. N Engl J Med 2018; 378:1408.
7. K Fizazi et coll. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2019; 380:1235.
8. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. Med Lett Drugs Ther 2019 September 20 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.

The Medical Letter®

Continuing Medical Education Program

medicalletter.org/cme-program

Earn up to 52 Credits per Year for Free

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

- ▶ **Issue-based CME** – Each activity is based on a single issue of *The Medical Letter*. Read the issue, answer 10 questions, and submit answers online. A score of 70% or greater is required to pass the exam. Earn 2 credits/activity. Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Nonsubscribers: \$15/2 credits.
- ▶ **Comprehensive Activities** – Available online or in print to Medical Letter subscribers. Earn 26 credits immediately upon successful completion of the 130-question post-activity exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam. Our comprehensive activities allow you to learn at your own pace in the comfort of your home or office. Comprehensive activities are offered every January and July enabling you to earn up to 52 credits per year. \$79.50/activity.

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: This Enduring Material activity, The Medical Letter Continuing Medical Education Program, has been reviewed and is acceptable for credit by the American Academy of Family Physicians. Term of approval begins 01/01/2019. Term of approval is for one year from this date. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. Participants who successfully complete this activity can claim 2 Prescribed credits.



AAPA: This program has been reviewed and is approved for a maximum of 52.00 AAPA Category 1 CME credits by the AAPA Review Panel. Approval is valid for one year from the issue date of 01/01/2019. Participants may submit the post-test at any time during that period. Each issue is approved for 2 AAPA Category 1 CME credits. This program was planned in accordance with AAPA CME Standards for Enduring Material Programs and for Commercial Support of Enduring Material Programs.



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.

PRINCIPAL FACULTY FOR THIS ACTIVITY

Mark Abramowicz, M.D., President – *The Medical Letter*; no disclosure or potential conflict of interest to report.
Jean-Marie Pflomm, Pharm.D., Editor in Chief – *The Medical Letter*; no disclosure or potential conflict of interest to report.
Brinda M. Shah, Pharm.D., Consulting Editor – *The Medical Letter*; no disclosure or potential conflict of interest to report.
F. Peter Swanson, M.D., Consulting Editor – *The Medical Letter*; no disclosure or potential conflict of interest to report.

In addition to the Principal Faculty above, the following have also contributed to this activity:

Cynthia Covey has disclosed that her spouse is employed by a company that has pharmaceutical companies as clients and his work relates to the development of marketing materials for companies such as Merck, Pfizer, and BMS.

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.

LEARNING OBJECTIVES:

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. Review the efficacy and safety of trifarotene 0.005% cream (*Aklief*) for treatment of acne.
2. Review the efficacy and safety of the new hormonal vaginal ring *Annovera* for prevention of pregnancy.
3. Review the efficacy and safety of letermovir (*Prevymis*) for prophylaxis of cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplant recipients.
4. Review the efficacy and safety of darolutamide (*Nubeqa*) for treatment of nonmetastatic castration-resistant prostate cancer.

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 versions of Microsoft IE/Edge, Mozilla Firefox, Google Chrome, Safari, or any other compatible web browser. High-speed connection.

Have any questions? Call us at 800-211-2769 or 914-235-0500 or e-mail us at: custserv@medicalletter.org

Questions on next page

The Medical Letter®

Online Continuing Medical Education

DO NOT FAX OR MAIL THIS PAGE

To earn credit, go to:
medicalletter.org/CMEstatus

Issue 1587 Questions

(Correspond to questions #111-120 in Comprehensive Activity #81, available January 2020)

Trifarotene (Aklief) – A New Topical Retinoid for Acne

1. A 15-year-old girl with facial acne has been using OTC adapalene 0.1% gel (*Differin*) for the past year. Her mother asks if trifarotene cream (*Aklief*) would be a better option. You could tell her that:
 - a. whether one is more effective than the other is unclear
 - b. they have different mechanisms of action and are more effective when used together
 - c. trifarotene must be applied twice daily
 - d. all of the above
2. In the PERFECT 1 trial, the absolute difference between trifarotene and its vehicle in the percentage of patients with facial acne achieving "clear" or "almost clear" skin after 12 weeks of daily use was about:
 - a. 10%
 - b. 20%
 - c. 30%
 - d. 50%

Annovera – A New Contraceptive Vaginal Ring

3. The *Annovera* vaginal ring releases:
 - a. spermicide
 - b. only an estrogen
 - c. only a progestin
 - d. both an estrogen and a progestin
4. *Annovera*:
 - a. only requires use of one ring per year
 - b. is much smaller than *NuvaRing*
 - c. never requires use of backup contraception
 - d. all of the above
5. A 28-year-old, sexually active woman asks whether she should use an intrauterine device (IUD) or a vaginal ring for contraception. You could tell her that:
 - a. IUDs are among the most effective reversible contraceptive methods available
 - b. IUDs require an office visit for insertion and removal
 - c. vaginal rings provide effective contraception without the need for an office visit for insertion and removal
 - d. all of the above

Letermovir (Prevymis) for CMV Prophylaxis

6. In hematopoietic cell transplant recipients, preemptive treatment of CMV infection with ganciclovir or valganciclovir has been preferred over prophylaxis because:
 - a. it has been shown to be more effective in reducing morbidity and mortality
 - b. prolonged exposure to these drugs increases the risk of hematologic toxicity
 - c. controlled trials demonstrating the efficacy of prophylaxis are lacking
 - d. resistance to DNA polymerase inhibitors occurs more frequently with prophylactic use
7. Letermovir (with or without cyclosporine) has been shown to reduce all-cause mortality in CMV-seropositive HCT recipients compared to:
 - a. placebo
 - b. valganciclovir
 - c. foscarnet
 - d. ganciclovir
8. Unlike ganciclovir and valganciclovir, use of letermovir has not been associated with:
 - a. hepatotoxicity
 - b. myelotoxicity
 - c. acute graft-versus-host disease
 - d. all of the above

Darolutamide (Nubeqa) for Prostate Cancer

9. Unlike other androgen receptor inhibitors, darolutamide:
 - a. does not prolong metastasis-free survival in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer
 - b. does not require dosage adjustments for renal or hepatic impairment
 - c. does not appear to be associated with an increased risk of seizures
 - d. all of the above
10. Patients taking darolutamide should also receive:
 - a. a strong CYP3A4 inducer such as rifampin
 - b. an NSAID
 - c. androgen deprivation therapy
 - d. an antiepileptic drug

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-19-587-H01-P; Release: December 16, 2019, Expire: December 16, 2020
Comprehensive Activity 81: 0379-0000-20-081-H01-P; Release: January 2020, Expire: January 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, MLS, Corinne Z. Morrison, Pharm.D., Michael P. Viscusi, Pharm.D.; **RÉDACTEURS CONSULTATIFS:** Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D.; **RÉDACTRICE CANADIENNE:** Sandra R. Knowles, BScPhM; Sharon Yamashita, Pharm.D., FCSHP, Sunnybrook Health Sciences Centre; **TRADUCTRICE:** Élise Parent, Déjà Vu Translation Services

COLLABORATEURS À LA RÉDACTION: Carl W. Bazil, M.D., Ph.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons; Ericka L. Crouse, Pharm.D., B.C.P.P., C.G.P., F.A.S.H.P., F.A.S.C.P., Virginia Commonwealth University; Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H., University of Michigan Medical School; Eric J. Epstein, M.D., Albert Einstein College of Medicine; Jane P. Gagliardi, M.D., M.H.S., F.A.C.P. Duke University School of Medicine; David N. Juurlink, BPhM, M.D., Ph.D., Sunnybrook Health Sciences Centre; Richard B. Kim, M.D., University of Western Ontario; Franco M. Muggia, M.D., New York University Medical Center; Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C., Yale School of Medicine; Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt University School of Medicine; Esperance A.K. Schaefer, M.D., M.P.H., Harvard Medical School; Neal H. Steigbigel, M.D., New York University School of Medicine; Arthur M. F. Yee, M.D., Ph.D., F.A.C.R., Weill Medical College of Cornell University

DIRECTRICE-RÉDACTRICE EN CHEF ET DIRECTRICE, CONTENU: Susie Wong; **ADJOINTE À LA RÉDACTION:** Karrie Ferrara

DIRECTRICE DE L'ORGANISATION ET DE LA GESTION DES COMMANDES: Cristine Romatowski; **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DES VENTES:** Elaine Reaney-Tomaselli **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA COMMUNICATION COMMERCIALE:** Joanne F. Valentino; **ÉDITRICE INTÉRIMAIRE:** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.

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

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

Services d'abonnement

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

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

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

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

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