

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 44, N° 17

14 décembre 2020

ML
1611

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

En bref – Hydrochlorothiazide et cancer de la peau.....	p. 129
Empagliflozine (<i>Jardiance</i>) contre l'insuffisance cardiaque	p. 129
Mousse de minocycline (<i>Zilxi</i>) pour le traitement de la rosacée	p. 131
<i>Orphengesic Forte</i> – Retour d'une vieille association analgésique	p. 132
Deux médicaments contre le cancer du sein avancé HER2+	p. 134

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 44, N° 17 (ML 1611)

14 décembre 2020

ML
1611

DANS CE NUMÉRO

En bref – Hydrochlorothiazide et cancer de la peau.....	p. 129
Empagliflozine (<i>Jardiance</i>) contre l'insuffisance cardiaque	p. 129
Mousse de minocycline (<i>Zilxi</i>) pour le traitement de la rosacée	p. 131
<i>Orphengesic Forte</i> – Retour d'une vieille association analgésique	p. 132
Deux médicaments contre le cancer du sein avancé HER2+	p. 134

EN BREF

Hydrochlorothiazide et cancer de la peau

Santé Canada et la FDA ont exigé que les monographies des produits contenant le diurétique hydrochlorothiazide ajoutent de l'information relative à un risque accru de cancer de la peau non mélanique (carcinome basocellulaire [CBC] et carcinome épidermoïde)^{1,6}.

La modification des monographies repose sur un examen des études d'observation publiées ainsi que sur les résultats d'une autre étude d'observation menée dans le système *Sentinel* de la FDA. Dans une étude cas-témoins d'envergure nationale menée au Danemark, l'hydrochlorothiazide était associée à un risque accru de CBC et de carcinome épidermoïde (rapport de cotes [RC] ajusté : 1,08 pour le CBC et 1,75 pour le CE). L'augmentation du risque était corrélée à la dose cumulative du médicament; chez les patients qui avaient reçu une dose à vie d'hydrochlorothiazide de $\geq 50\,000$ mg (soit l'équivalent de 25 mg/jour pendant environ 5,5 ans), le RC ajusté était de 1,29 pour le CBC et de 3,98 pour le carcinome épidermoïde par rapport aux patients qui n'avaient jamais pris le médicament².

Dans l'étude *Sentinel* de la FDA, 5,2 millions de nouveaux utilisateurs d'hydrochlorothiazide ont été appariés à un nombre égal de nouveaux utilisateurs d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'hydrochlorothiazide était associée à une augmentation annuelle du risque de carcinome épidermoïde d'environ 1 cas sur 16 000 patients traités. Cette augmentation du risque était corrélée à la dose cumulative d'hydrochlorothiazide; elle était statistiquement significative chez les patients de race blanche (~1 cas supplémentaire pour 7000 années-patients), mais pas dans les sous-groupes non caucasiens³.

Compte tenu des risques significatifs liés à la tension artérielle non maîtrisée et du risque absolu très faible de cancer de la peau non mélanique associé à l'hydrochlorothiazide, il faut généralement encourager les patients à continuer de prendre le médicament. Le diurétique thiazidique à action prolongée indapamide était associé à un risque accru de mélanome malin dans une étude cas-témoin menée au Danemark⁴. On ignore si le diurétique thiazidique à action prolongée chlortalidon augmente le risque de cancer

de la peau. Le dépistage du cancer de la peau doit être effectué régulièrement chez les patients sous un thiazide ou diurétique thiazidique, et ces patients doivent limiter leur exposition aux rayons UV⁵. ■

1. FDA. FDA approves label changes to hydrochlorothiazide to describe small risk of non-melanoma skin cancer. August 20, 2020. Accessible à : <https://bit.ly/3meljeJ>. Consulté le 5 novembre 2020.
2. SA Pedersen, et coll. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: a nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:673.
3. E Eworuke, et coll. Risk of non-melanoma skin cancer associated with hydrochlorothiazide-containing products in the United States. International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management. Virtual event. September 16-17, 2020. Accessible à : <https://bit.ly/3eqHHQy>. Consulté le 5 novembre 2020.
4. AØ Jensen, et coll. Use of photosensitising diuretics and risk of skin cancer: a population-based case-control study. *Br J Cancer* 2008; 99:1522.
5. Écrans solaires. *Lettre Médicale* 2018; 42:81.
6. Santé Canada. Nouveaux renseignements importants sur le risque de cancer de la peau non mélanique lié à l'utilisation d'hydrochlorothiazide. 31 janvier 2019. Accessible à <https://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/68976a-fra.php>. Consulté le 9 novembre 2020.

Empagliflozine (*Jardiance*) contre l'insuffisance cardiaque

Dans une étude avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo, l'inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) empagliflozine (*Jardiance* – Boehringer Ingelheim/Lilly) a réduit le risque composé des décès d'origine cardiovasculaire ou des hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (IC) chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER), qu'ils soient atteints ou non de diabète de type 2 (DT2)¹. La FDA n'a pas à ce jour homologué l'empagliflozine pour cet usage; elle est homologuée par Santé Canada dans cette indication. L'iSGLT2 dapagliflozine (*Forxiga*; *Farxiga* aux É.-U.) a reçu l'homologation de Santé Canada et de la FDA dans cette indication plus tôt cette année².

INHIBITEURS DU SGLT2 – Tous les iSGLT2 actuellement commercialisés réduisent d'environ 30 % le risque d'hospitalisation pour IC chez les patients atteints de DT2, et certains d'entre eux sont dotés de bienfaits supplémentaires³.

Chez les patients atteints de DT2 et de maladie cardiovasculaire avérée, l'ajout d'empagliflozine au traitement standard a réduit non seulement le risque d'hospitalisation pour IC, mais aussi le risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (ÉCIM), de décès toutes causes et de progression de la maladie rénale⁴.

La **dapagliflozine** a montré réduire le risque de décès d'origine cardiovasculaire et d'effets indésirables rénaux, en plus du risque d'hospitalisation pour IC chez les patients atteints d'ICFER (avec ou sans DT2)⁵. Chez les patients atteints de DT2 qui étaient atteints ou à risque d'athérosclérose, la dapagliflozine a réduit le risque de décès d'origine cardiovasculaire, d'hospitalisation pour IC et de progression de la maladie rénale⁶.

La **canagliflozine** (*Invokana*) a montré réduire le risque d'ÉCIM et de progression de la maladie rénale, en plus du risque d'hospitalisation pour IC, chez les patients atteints de DT2 et de maladie cardiovasculaire avérée⁷.

L'**ertugliflozine** (*Steglatro*; non commercialisé au Canada) a montré réduire le risque d'hospitalisation pour IC, mais pas le risque d'ÉCIM ou de progression de la maladie rénale, chez les patients atteints de DT2⁸.

L'ÉTUDE CLINIQUE – Dans le cadre de l'étude EMPEROR-Reduced, 3730 patients atteints d'IC de classe II à IV selon la *New York Heart Association* (NYHA) avec fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 40\%$ ont été répartis aléatoirement à 10 mg d'empagliflozine une fois par jour ou à un placebo, en plus du traitement standard de l'IC. Environ 50 % des patients étaient atteints de DT2. Quelque 20 % des patients prenaient l'association sacubitril/valsartan (*Entresto*) au départ, qui est maintenant recommandée plutôt qu'un IECA ou un ARA chez les patients atteints d'IC de classe II ou III selon la NYHA⁹. Après un suivi médian de 16 mois, le paramètre d'évaluation principal composé des décès d'origine cardiovasculaire ou des hospitalisations pour aggravation de l'IC est survenu chez un nombre significativement inférieur de patients sous empagliflozine que sous placebo (voir le Tableau 1). L'empagliflozine a également ralenti la progression de la

Tableau 2. Inhibiteurs du SGLT2

Médicament	Posologie habituelle (adultes) ¹	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ⁵
Canagliflozine – <i>Invokana</i> (Janssen)	100-300 mg PO 1 f.p.j. ³	518,50 \$	91,50 \$
Dapagliflozine – <i>Forxiga</i> ; <i>Farxiga</i> aux É.-U. (AstraZeneca)	5-10 mg PO 1 f.p.j. ⁴	517,30	86,40
Empagliflozine – <i>Jardiance</i> (Boehringer Ingelheim/Lilly)	10-25 mg PO 1 f.p.j. ⁴	522,40	86,60
Ertugliflozine – <i>Steglatro</i> (Merck)	5-15 mg PO 1 f.p.j. ⁴	295,20	N.H.C.

N.H.C. : non homologué au Canada; f.p.j. : fois par jour

- Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie habituelle la plus faible chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 novembre 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Pris avec le déjeuner ou le premier repas de la journée. Au Canada, pris une fois par jour avec ou sans aliments, de préférence avant le premier repas de la journée.
- Pris le matin avec ou sans nourriture. Au Canada, la dapagliflozine et l'empagliflozine sont prises une fois par jour à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans aliments.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie habituelle la plus faible chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, novembre 2020).

maladie rénale. L'efficacité était semblable chez les patients atteints ou non de diabète et chez les patients qui avaient reçu l'association sacubitril/valsartan comparativement aux patients qui ne l'avaient pas reçue¹.

CONCLUSION – Les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER) ayant reçu l'inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) empagliflozine (*Jardiance*) en plus du traitement standard de l'insuffisance cardiaque présentaient un risque composé de décès d'origine cardiovasculaire ou d'hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque qui était inférieur à celui des patients sous un placebo, qu'ils soient atteints ou non de DT2. ■

Contenu additionnel à consulter en ligne

Tableau comparateur : Inhibiteurs du SGLT2 (en anglais)
<http://medicalletter.org/TML-article-1611f>

Tableau 1. Résultats des études DAPA-HF et EMPEROR-Reduced

Traitement	Composite des décès d'origine CV ou des hospitalisations pour aggravation de l'IC ¹	Hospitalisations pour IC	Décès d'origine CV
DAPA-HF²			
Dapagliflozine à 10 mg/jour (n = 2373) ³	16,3 %*	9,7 %	9,6 %
Placebo (n = 2371) ³	21,2 %	13,4 %	11,5 %
EMPEROR-Reduced⁴			
Empagliflozine à 10 mg/jour (n = 1863) ³	19,4 %*	13,2 %	10,0 %
Placebo (n = 1867) ³	24,7 %	18,3 %	10,8 %

*Différence statistiquement significative c. placebo; CV : cardiovasculaire; IC : insuffisance cardiaque

1. Paramètre d'évaluation principal.

2. Comprend des patients atteints ou non de diabète de type 2. JJV McMurray et coll. N Engl J Med 2019; 381:1995.

3. En plus du traitement standard de l'IC.

4. Comprend des patients atteints ou non de diabète de type 2. M Packer et coll. N Engl J Med 2020; 383:1413.

- M Packer et coll. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med 2020; 383:1413.
- Dapagliflozine (Farxiga) – Nouvelle indication pour l'insuffisance cardiaque. Lettre Médicale 2020; 44:54.
- JA Jarcho. More evidence for SGLT2 inhibitors in heart failure. N Engl J Med 2020; 383:1481.
- B Zinman et coll. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373:2117.
- JJV McMurray et coll. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019; 381:1995.
- SD Wivott et coll. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019; 380:347.
- Bienfaits cardiovasculaires des inhibiteurs du SGLT2 et des agonistes des récepteurs du GLP-1 dans le diabète de type 2. Lettre Médicale 2019; 42:186.
- CP Cannon et coll. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. N Engl J Med 2020; 383:1425.
- Médicaments contre l'insuffisance cardiaque chronique. Lettre Médicale 2019; 43:1.

► Mousse de minocycline (Zilxi) pour le traitement de la rosacée

La FDA a homologué une mousse topique de minocycline à 1,5 % (Zilxi – Foamix; non homologuée au Canada) pour le traitement des lésions inflammatoires de la rosacée chez les adultes. Il est le seul produit topique à base de minocycline à avoir reçu l'homologation dans cette indication. Le même fabricant commercialise la mousse de minocycline à 4 % (Amzeeq; non homologuée au Canada) pour le traitement de l'acné chez les patients de ≥ 9 ans.

TRAITEMENT STANDARD – La rosacée est une affection inflammatoire chronique courante du visage dont la cause est inconnue; elle se caractérise par un érythème, des télangiectasies et/ou des lésions acnéiformes (papules et pustules) touchant habituellement la partie centrale du visage. Le traitement pharmacologique de la rosacée repose généralement sur sa présentation¹⁻³.

Traitement topique – Les agonistes alpha topiques brimonidine et oxymétazoline (non homologuée au Canada dans cette indication) sont légèrement efficaces pour traiter l'érythème facial persistant de la rosacée, mais ils n'ont aucun effet sur la composante papulo-pustuleuse inflammatoire de la maladie^{4,5}. Le métronidazole topique et l'acide azélaïque topique sont quelque peu efficaces pour atténuer l'érythème et peuvent être utilisés pour traiter la rosacée érythémateuse et la rosacée papulo-pustuleuse. L'ivermectine topique est dotée d'une activité à la fois antiparasitaire et anti-inflammatoire et elle est efficace dans les cas de rosacée papulo-pustuleuse; chez certains patients, son efficacité serait due à son activité contre les acariens *Demodex*⁶.

Traitement à action générale – Des doses orales antimicrobiennes de tétracycline, doxycycline et minocycline ont été utilisées (hors indication) dans le traitement de la rosacée, mais elles causent des effets indésirables gastro-intestinaux, la candidose vaginale, la photosensibilité et l'hypertension intracrânienne; des effets sur le SNC tels qu'étourdissements et vertiges ont été signalés sous la minocycline orale. Une préparation de doxycycline à libération modifiée (*Aprilon*; *Oracea* et génériques aux É.-U.) à dose sous-antimicrobienne (40 mg) est homologuée par Santé Canada et la FDA pour le traitement des lésions inflammatoires de la rosacée. Les autres options hors indication possibles sont l'azithromycine orale chez les patients pour lesquels les tétracyclines ne sont pas efficaces ni tolérées, et l'isotrétinoïne orale chez les patients dont l'atteinte est réfractaire^{1,7}.

Résumé : Mousse de minocycline à 1,5 % (Zilxi)

- Homologuée par la FDA pour le traitement quotidien des lésions inflammatoires de la rosacée chez les adultes.
- Non homologuée au Canada.
- Premier produit topique à base de minocycline à recevoir l'homologation pour le traitement de la rosacée.
- A davantage réduit le nombre de lésions inflammatoires que le véhicule seul dans 2 études cliniques (61-64 % c. 50-57 %).
- N'a pas fait l'objet d'une comparaison directe avec d'autres antimicrobiens topiques ou des antibiotiques par voie orale.
- L'exposition générale est faible. Les effets indésirables cutanés ont été légers et étaient comparables sous le médicament et son véhicule seul.

Dispositifs lumineux – Les lasers pulsés à colorant et la thérapie par lumière pulsée intense diminuent la sévérité de l'érythème et des télangiectasies chez les patients atteints de rosacée.

PHARMACOCINÉTIQUE – Lorsque des adultes présentant des lésions inflammatoires de rosacée ont appliqué 2 grammes de mousse de minocycline à 1,5 % une fois par jour pendant 14 jours, les concentrations sériques du médicament sont demeurées très faibles sans s'accumuler dans la grande circulation. L'exposition générale est environ 1000 fois plus faible sous la mousse que sous une dose unique de 1 mg/kg de minocycline par voie orale⁸.

ÉTUDES CLINIQUES – L'homologation de la mousse de minocycline à 1,5 % reposait sur les résultats de 2 études à double insu menées auprès d'adultes atteints de rosacée papulo-pustuleuse modérée à sévère. Dans les deux études, les patients ont été répartis aléatoirement pour appliquer la mousse de minocycline ou son véhicule seul une fois par jour pendant 12 semaines⁹. Les patients sous le produit actif ont obtenu une réduction significativement plus marquée du nombre de lésions inflammatoires et avaient significativement plus tendance à atteindre le succès thérapeutique que les patients sous le véhicule seul (voir le Tableau 1). La proportion de patients sous la minocycline dont l'érythème était disparu ou presque disparu est passée de 4-7 % à l'inclusion à 36-48 % à la semaine 12.

Tableau 1. Résultats des études cliniques à 12 semaines¹

	Nombre de lésions ²	Taux de réussite ³
Étude 1		
Minocycline (n = 495)	-17,6 (-64 %) *	52,1 % *
Véhicule (n = 256)	-15,7 (-57 %)	43,0 %
Étude 2		
Minocycline (n = 514)	-18,5 (-61 %) *	49,1 % *
Véhicule (n = 257)	-14,9 (-50 %)	39,0 %

*Différence statistiquement significative c. véhicule

1. LS Gold et coll. J Am Acad Dermatol 2020; 82:1166.

2. Variation moyenne absolue du nombre de lésions inflammatoires entre le départ et la semaine 12 (le nombre initial moyen était de 28,5 à 30,2). Un principal coparamètre d'évaluation dans les deux études.

3. Pourcentage de patients dont le traitement avait réussi à la semaine 12, défini comme un score de 0 (disparition complète) ou 1 (disparition presque complète) à l'échelle IGA (*Investigator Global Assessment*) et une amélioration de ≥ 2 points par rapport aux valeurs initiales. Le score à l'échelle IGA (de 0 à 5) était basé sur la présence ou l'absence de lésions inflammatoires (les scores initiaux étaient de 3 ou 4). Un principal coparamètre d'évaluation dans les deux études.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans les études à double insu, les effets indésirables au point d'application, c'est-à-dire brûlure/picotements, bouffées de chaleur, rougissement, sécheresse, démangeaisons, desquamation, érythème et hyperpigmentation, étaient pour la plupart légers et sont survenus à une fréquence semblable sous la minocycline et son véhicule seul. Dans une phase de prolongation en mode ouvert résumée sur la notice d'emballage, les patients ont continué à utiliser la mousse de minocycline pendant 40 semaines supplémentaires; les problèmes de tolérabilité cutanée observés à la semaine 52 étaient comparables à ceux observés à la semaine 12.

La mousse de minocycline à 1,5 % n'a pas causé de phototoxicité ni de réponses photoallergiques dans les études d'innocuité dermique menées chez l'homme. La notice d'emballage recommande néanmoins de limiter, voire

Tableau 2. Quelques médicaments topiques pour traiter la rosacée

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle	Coût aux É.-U./format ¹	Coût au Canada/format ⁸
Acide azélaïque ² – générique <i>Finacea</i> (Leo Pharma; Bayer aux É.-U.)	gel à 15 % gel à 15 % mousse à 15 %	Appliquer deux fois par jour ³	186,30 \$/50 g 362,10\$/50 g 365,60\$/50 g	N.H.C. 33,61 \$/50 g N.H.C.
Brimonidine – <i>Onreltea</i> ; <i>Mirvaso</i> aux É.-U. (Galderma) ⁴	gel à 0,33 %	Appliquer une fois par jour ³	525,80\$/30 g	109,20\$/30 g
Ivermectine – <i>Rosiver</i> ; <i>Soolantra</i> aux É.-U. (Galderma) ²	crème à 1 %	Appliquer une fois par jour ³	602,50\$/45 g	181,10\$/60 g
Métronidazole ² – générique	gel à 0,75 %, 1 %; crème, lotion à 0,75 %	Appliquer une fois par jour ^{3,10}	152,30\$/45 g ⁵	N.H.C.
<i>Metrocream</i> (Galderma)	crème à 0,75 %		625,40\$/45 g	N.H.C.
<i>Metrogel</i>	gel à 1 % ⁹		376,50\$/60 g	39,20\$/55 g ¹¹
<i>Metro lotion</i>	lotion à 0,75 %		718,90\$/59 mL	N.H.C.
<i>Noritate</i> (Bausch Health)	crème à 1 %		1956,50\$/60 g	31,80\$/45 g
Minocycline – <i>Zilxi</i> (Foamix) ²	mousse à 1,5 %	Appliquer une fois par jour ⁶	485,00\$/30 g	N.H.C.
Oxymétazoline – <i>Rhofade</i> (Allergan) ⁴	crème à 1 %	Appliquer une fois par jour ⁷	520,10\$/30 g	N.H.C.

N.H.C. : non homologué au Canada

1. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour le format indiqué; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 novembre 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

2. Homologué par Santé Canada et la FDA pour le traitement des lésions inflammatoires de la rosacée.

3. Une noisette du produit doit être appliquée en couche mince sur chaque zone touchée du visage.

4. Homologué par la FDA pour le traitement de l'érythème persistant de la rosacée. Homologué au Canada pour le traitement de l'érythème facial de la rosacée.

5. Prix de la crème à 0,75 %.

6. Une quantité de la taille d'une cerise doit être appliquée en couche mince sur tout le visage.

7. Une noisette de crème doit être appliquée en couche mince pour couvrir le front, le nez, les joues et le menton.

8. Prix d'achat en gros ou prix approximatif publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour le format indiqué en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, novembre 2020).

9. Commercialisé au Canada en gel à 0,75 % et à 1 %.

10. Au Canada, le gel à 0,75 % *Metrogel* et la crème à 0,75% *Metro lotion* sont appliqués deux fois par jour.

11. Prix pour le gel à 1 %.

d'éviter l'exposition à la lumière naturelle ou artificielle du soleil pendant l'utilisation de la mousse.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – L'utilisation de tétracyclines orales pendant la grossesse entraîne la coloration permanente des dents et l'inhibition de la croissance osseuse. Aucune donnée relative à l'emploi de la mousse de minocycline chez les femmes enceintes n'est disponible; la notice d'emballage indique qu'en raison de la faible absorption générale, l'utilisation pendant la grossesse ne devrait pas exposer significativement le fœtus au médicament.

La minocycline a été détectée dans le lait maternel après l'administration orale. On ignore si le médicament est présent dans le lait maternel après l'application topique. L'allaitement n'est pas recommandé durant le traitement par *Zilxi*.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – *Zilxi* est conditionné en flacons aérosols pressurisés. La mousse doit être appliquée une fois par jour à peu près à la même heure, au moins 60 minutes avant le coucher. Une petite quantité de mousse (de la taille d'une cerise) doit être déposée sur le bout du doigt puis appliquée en couche fine sur tout le visage. Les patients ne doivent pas prendre un bain ou une douche ni aller nager pendant au moins une heure après l'application de la mousse.

CONCLUSION – La mousse de minocycline à 1,5 % (*Zilxi*; non homologuée au Canada) a significativement réduit le nombre de lésions inflammatoires et augmenté le taux de réussite du traitement par rapport à son véhicule seul dans deux études cliniques de 12 semaines menées auprès de patients atteints de rosacée papulo-pustuleuse modérée à sévère. La mousse topique est faiblement absorbée dans la grande circulation et semble être bien tolérée. Il n'existe aucune comparaison directe avec d'autres antimicrobiens topiques ou avec des antibiotiques oraux. ■

1. JQ Del Rosso et coll. Update on the management of rosacea from the American Acne & Rosacea Society (AARS). *J Clin Aesthet Dermatol* 2019; 12:17.
2. Médicaments pour traiter la rosacée. *Lettre Médicale* 2016; 39:148.
3. EJ van Zuuren et coll. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol* 2019; 181:65.
4. Crèmes d'oxymétazoline (Rhofade) dans le traitement de la rosacée. *Lettre Médicale* 2017; 41:36.
5. Gel de brimonidine (Mirvaso) contre la rosacée. *Lettre Médicale* 2013; 37:58.
6. Crème d'ivermectine (Soolantra) pour traiter la rosacée. *Lettre Médicale* 2015; 39:9.
7. D Thiboutot et coll. Standard management options for rosacea: the 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82:1501.
8. LS Gold et coll. Minocycline 1.5% foam for the topical treatment of moderate to severe papulopustular rosacea: results of 2 phase 3, randomized, clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82:1166.

Orphengesic Forte – Retour d'une vieille association analgésique

Une association à dose fixe de citrate d'orphénadrine, d'aspirine (acide acétylsalicylique au Canada) et de caféine (*Orphengesic Forte* – Galt [non homologué au Canada]; précédemment commercialisé sous le nom de *Norgesic Forte*) a été homologuée par la FDA à titre de médicament d'ordonnance contre la douleur légère à modérée causée par les troubles musculosquelettiques aigus. Le citrate d'orphénadrine générique seul est disponible sur ordonnance sous formes orales et injectables et est utilisé depuis plusieurs années en traitement adjuvant de la douleur musculosquelettique aiguë. Au Canada, l'orphénadrine est commercialisée en présentation orale en

vente libre. *Orphengesic Forte* est commercialisé comme une option non opioïde pour soulager la douleur.

TRAITEMENT STANDARD – Les analgésiques non opioïdes tels que l'acétaminophène et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont à privilégier pour le traitement initial de la douleur aiguë **légère à modérée**. Pour la douleur aiguë **modérée**, les AINS sont généralement plus efficaces que l'acétaminophène et leur efficacité serait égale, voire supérieure à celle des associations opioïdes/acétaminophène orales ou des opioïdes par voie parentérale. L'association acétaminophène et AINS est plus efficace que l'un ou l'autre de ces médicaments individuels et serait aussi efficace que l'association opioïde/acétaminophène pour traiter la douleur aiguë **modérée à intense**¹.

MODE D'ACTION – Le mode d'action de l'**orphénadrine** pour le traitement de la douleur musculosquelettique n'a pas été élucidé; il est généralement décrit comme relaxant les muscles squelettiques. L'**aspirine** est efficace contre la plupart des types de douleur légère à modérée, mais elle est maintenant utilisée surtout à faible dose à titre d'inhibiteur plaquettaire¹. Des doses de **caféine** de 65 à 200 mg intensifieraient l'effet analgésique de l'aspirine; le mode d'action est inconnu².

ÉTUDES CLINIQUES – Aucune nouvelle étude clinique n'a été nécessaire pour homologuer *Orphengesic Forte*. L'homologation reposait sur les résultats d'études pharmacocinétiques ayant démontré qu'*Orphengesic Forte* était bioéquivalent à *Norgesic Forte*, qui contenait les mêmes concentrations des trois mêmes ingrédients.

EFFETS INDÉSIRABLES – L'**orphénadrine** a des propriétés anticholinergiques; elle peut causer constipation, tachycardie, palpitations, hausse de la pression intraoculaire, hésitation ou rétention urinaire, sécheresse buccale, vision trouble, étourdissements et somnolence. La confusion peut survenir chez les patients âgés. Hallucinations, euphorie, étourdissements et syncope peuvent également se produire.

L'**aspirine** peut précipiter les symptômes d'asthme chez les patients sensibles à ce médicament et perturber la fonction plaquettaire. De fortes doses ou l'utilisation prolongée d'aspirine peuvent causer une hémorragie gastro-intestinale et l'intoxication aux salicylés. L'aspirine doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant d'un ulcère gastro-duodénal ou d'anomalies de la coagulation.

Un cas d'anémie aplasique a été signalé à l'emploi de la triple association, mais une relation de cause à effet n'a pas été établie.

CONTRE-INDICATIONS – L'**orphénadrine** est contre-indiquée chez les patients atteints de glaucome, d'obstruction du pylore ou du duodénum, d'achalasie, d'hypertrophie de la prostate, d'obstruction du col vésical ou de myasthénie grave.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – L'administration concomitante d'**orphénadrine** et d'agonistes des récepteurs opioïdes cause confusion, anxiété et tremblements chez certains patients, peut-être en raison des effets additifs.

Résumé : *Orphengesic Forte*

- ▶ Association de 50 mg de citrate d'orphénadrine, de 770 mg d'aspirine et de 60 mg de caféine, antérieurement commercialisée sous le nom de *Norgesic Forte*, homologuée par la FDA pour le traitement de la douleur légère à modérée causée par des troubles musculosquelettiques aigus.
- ▶ Non homologué au Canada.
- ▶ Disponible sur ordonnance seulement.
- ▶ Absence d'étude comparative avec des analgésiques en vente libre beaucoup moins coûteux.

L'emploi d'orphénadrine avec d'autres médicaments anticholinergiques ou des dépresseurs du SNC aurait des effets additifs.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Aucune étude n'a porté sur l'emploi d'*Orphengesic Forte* chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Santé Canada⁵ et la FDA ont récemment déconseillé l'emploi des AINS, y compris de l'aspirine, à compter de la 20^e semaine de gestation en raison du risque de dysfonctionnement rénal chez le fœtus pouvant diminuer le volume de liquide amniotique (oligamnios) et induire l'insuffisance rénale chez le nouveau-né. L'emploi d'AINS à compter de la 20^e semaine de gestation est également associé à un risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'hypertension pulmonaire néonatale persistante³.

POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT – *Orphengesic Forte* est présenté en comprimés contenant 50 mg de citrate d'orphénadrine, 770 mg d'aspirine et 60 mg de caféine. La dose recommandée est d'un demi-comprimé à un comprimé 3 ou 4 fois par jour. Le prix d'un flacon de 60 comprimés d'*Orphengesic Forte* est de 1590 \$ US⁴.

CONCLUSION – Après avoir été retirée du marché pendant plusieurs années, l'association à dose fixe de citrate d'orphénadrine, d'aspirine et de caféine (*Orphengesic Forte* [non homologué au Canada]; sur ordonnance) a été homologuée pour le traitement de la douleur légère à modérée causée par des troubles musculosquelettiques aigus. L'orphénadrine peut causer des effets indésirables anticholinergiques. *Orphengesic Forte* est très coûteux et aucune étude ne l'a comparé à l'acétaminophène ou à d'autres analgésiques non opioïdes. ■

1. Médicaments non opioïdes contre la douleur. Lettre Médicale 2018; 41:187.
2. CJ Derry et coll. Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2014; 12:CD009281.
3. En bref – Nouvelles mises en garde sur l'usage d'AINS durant la grossesse. Lettre Médicale 2020; 44:127.
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 novembre 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
5. Santé Canada. Prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à partir de la 20^e semaine de grossesse et le risque de problèmes rénaux chez le fœtus, qui entraînerait une quantité insuffisante de liquide amniotique. Accessible à : <https://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2020/74239a-fra.php>. Consulté le 9 novembre 2020.

► Deux médicaments pour traiter le cancer du sein avancé HER2+

La FDA a homologué deux nouveaux médicaments (Santé Canada en a homologué un seul) pour traiter le cancer du sein avec récepteur 2 du facteur de croissance épidermique (HER2) non résécable ou métastatique déjà traité : le fam-trastuzumab deruxtécan-nxki (*Enhertu* – Daiichi-Sankyo/AstraZeneca; non homologué au Canada), un anticorps monoclonal dirigé contre l'HER2 et lié à l'inhibiteur de la topoisomérase I DXd administré par voie intraveineuse, et le tucatinib (*Tukysa* – Seagen; Seattle Genetics au Canada), un inhibiteur de la tyrosine kinase administré par voie orale.

TRAITEMENT STANDARD – Le récepteur HER2 est surexprimé dans environ 15 à 20 % des cancers du sein. L'*American Society of Clinical Oncology* recommande l'association des anticorps monoclonaux anti-HER2 trastuzumab (*Herceptin*) et pertuzumab (*Perjeta*) et d'un taxane tel que le paclitaxel en première intention chez la plupart des patientes atteintes de cancer du sein HER2+ avancé. L'anticorps ciblant le récepteur HER2 conjugué à l'inhibiteur des microtubules DM1 ado-trastuzumab emtansine (T-DM1; *Kadcyla*) est généralement le traitement de deuxième intention préféré¹.

FAM-TRASTUZUMAB DERUXTÉCAN (ENHERTU)

Le fam-trastuzumab deruxtécan-nxki est homologué par la FDA pour le traitement du cancer du sein HER2+ non résécable ou métastatique chez les femmes ayant déjà reçu ≥ 2 schémas anti-HER2 pour une atteinte métastatique. Le médicament a bénéficié du processus d'homologation accélérée en raison du taux et de la durée de la réponse.

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

MODE D'ACTION – *Enhertu* contient l'anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'HER2, fam-trastuzumab, qui est relié de manière covalente par un peptide de liaison clivable à l'inhibiteur de la topoisomérase I DXd. Le fam-trastuzumab se lie à l'HER2 sur les cellules tumorales pour délivrer le DXd, ce qui entraîne l'apoptose et la mort cellulaire.

ÉTUDES CLINIQUES – Pour homologuer le fam-trastuzumab deruxtécan, la FDA s'est appuyée sur une étude de phase II à un seul groupe (DESTINY-Breast01) menée auprès de 184 femmes atteintes de cancer du sein HER2+ non résécable ou métastatique qui avaient déjà reçu l'ado-trastuzumab emtansine. Après une phase initiale de détermination de la dose, les patientes ont reçu le fam-trastuzumab deruxtécan par voie intraveineuse à raison de 5,4 mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou de la progression de la maladie. Le taux de réponses objectives, soit le paramètre d'évaluation principal, était de 60,9 % (6 % de réponses complètes et 54,9 % de réponses partielles). La durée médiane de la réponse, basée sur un suivi médian de 11,1 mois, était de 14,8 mois, et la durée

Résumé : Fam-trastuzumab deruxtécan (*Enhertu*)

- Conjugué anticorps-médicament homologué par la FDA pour le traitement intraveineux des femmes atteintes d'un cancer du sein HER2+ non résécable ou métastatique qui ont déjà reçu ≥ 2 schémas anti-HER2 pour une atteinte métastatique.
- Non homologué au Canada.
- Dans une étude de phase II en mode ouvert, a produit une réponse objective chez 61 % des femmes atteintes de cancer du sein HER2+ non résécable ou métastatique déjà traité.
- Cause des cas de neutropénie, de maladie pulmonaire interstitielle, de pneumonite et de dysfonctionnement ventriculaire gauche.

médiane de la survie sans progression (SSP) était de 16,4 mois². Des études de phase III sont en cours.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans l'étude clinique, les effets indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 20 %) du fam-trastuzumab deruxtécan étaient nausées, fatigue, vomissements, alopécie, constipation, perte d'appétit, anémie, neutropénie, diarrhée, leucopénie et thrombocytopénie. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus courants étaient la neutropénie (20,7 %), l'anémie (8,7 %) et les nausées (7,6 %). Une maladie pulmonaire interstitielle est survenue chez 25 patientes (13,6 %); 4 de ces cas ont été mortels. Il faut mettre fin au traitement chez les patientes qui développent une maladie pulmonaire interstitielle/pneumonite de grade 2 ou plus. La fonction ventriculaire gauche a été réduite chez les patientes traitées par des médicaments anti-HER2, y compris le fam-trastuzumab deruxtécan; il faut mettre fin au traitement si la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) est < 40 % ou en cas de réduction absolue de > 20 % de la FEVG par rapport aux valeurs initiales.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Le DXd est principalement métabolisé par le CYP3A4; l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 n'a pas entraîné d'effets cliniques significatifs³.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Il n'existe pas de données relatives à l'emploi du fam-trastuzumab deruxtécan chez les femmes enceintes. Les anticorps monoclonaux dirigés contre l'HER2 sont associés à des atteintes fœtales et au décès néonatal. Les femmes en âge de procréer et leur partenaire masculin doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par le fam-trastuzumab deruxtécan puis pendant au moins 7 mois (femmes) ou 4 mois (hommes) après la dernière dose.

Tableau 1. Pharmacologie d'*Enhertu*

Classe	Conjugué anticorps-médicament
Voie d'administration	Intraveineuse
Présentation	Poudre lyophilisée en flacons de 100 mg à usage unique
Métabolisme	Fam-trastuzumab deruxtécan : catabolisme en petits peptides et en acides aminés DXd : principalement par le CYP3A4
Demi-vie (médiane)	Fam-trastuzumab deruxtécan : 5,7 jours DXd : 5,8 jours

Il n'existe pas de données relatives à la présence de fam-trastuzumab deruxtecán dans le lait maternel ni à ses effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement et pendant les 7 mois qui suivent la dernière dose.

POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT – La dose recommandée de fam-trastuzumab deruxtecán est de 5,4 mg/kg par voie intraveineuse (pendant 90 minutes pour la première perfusion et 30 minutes pour les perfusions suivantes) une fois toutes les 3 semaines jusqu'à ce que la maladie progresse ou qu'une toxicité inacceptable survienne. Si une dose prévue est manquée, celle-ci doit être administrée dès que possible; les doses suivantes sont administrées 3 semaines après la dernière dose. La monographie précise un certain nombre d'ajustements posologiques à effectuer si des effets indésirables surviennent. Une dose d'*Enhertu* pour une personne de 70 kg coûte 9180 \$ US⁴.

CONCLUSION – Dans une étude de phase II menée auprès de femmes atteintes de cancer du sein HER2+ non résecable ou métastatique et réfractaire à d'autres médicaments ciblant l'HER2, le traitement intraveineux par fam-trastuzumab deruxtecán (*Enhertu*; non homologué au Canada), constitué de l'anticorps monoclonal anti-HER2 fam-trastuzumab relié à l'inhibiteur de la topoisomérase I DXd, a produit une réponse objective chez 61 % des patientes. La maladie pulmonaire interstitielle et un dysfonctionnement ventriculaire gauche sont possibles.

TUCATINIB (TUKYSA)

Le tucatinib est homologué par Santé Canada et la FDA en association avec le trastuzumab (*Herceptin*) et la capécitabine (*Xeloda* et génériques) chez les femmes atteintes de cancer du sein HER2+ avancé ou métastatique non résecable, y compris celles qui présentent des métastases cérébrales et qui ont déjà reçu au moins un traitement anti-HER2 pour une atteinte métastatique.

MODE D'ACTION – Le tucatinib se lie de façon irréversible à l'HER2 et à d'autres enzymes qui favorisent la croissance cellulaire, ce qui réduit la signalisation, met fin au cycle cellulaire et cause l'apoptose. Le tucatinib traverse la barrière hémato-encéphalique plus efficacement que les anticorps monoclonaux anti-HER2, ce qui pourrait permettre le traitement plus efficace des métastases cérébrales⁵.

ÉTUDES CLINIQUES – Pour homologuer le tucatinib, Santé Canada et la FDA se sont appuyés sur une étude avec répartition aléatoire et à double insu (HER2CLIMB) menée auprès de 612 femmes atteintes de cancer du sein HER2+ avancé ou métastatique non résecable et ayant déjà reçu le trastuzumab, le pertuzumab et l'ado-trastuzumab emtansine. Les patientes ont été réparties aléatoirement à 300 mg de tucatinib ou à un placebo, administrés deux fois par jour, en plus du trastuzumab et de la capécitabine. La survie sans progression (SSP) à 1 an chez les 480 premières patientes réparties (paramètre d'évaluation principal) était de 33,1 % sous le tucatinib c. 12,3 % sous le placebo. La SSP médiane était de 7,8 mois dans le groupe tucatinib et de 5,6 mois dans le groupe placebo. Pour l'ensemble des 612 patientes, la survie globale à 2 ans était de 44,9 % et la survie globale médiane était de 21,9 mois dans le groupe tucatinib

Summary: Tucatinib (Tukysa)

- ▶ Inhibiteur de la tyrosine kinase par voie orale homologué par Santé Canada et la FDA en association avec le trastuzumab (*Herceptin*) et la capécitabine (*Xeloda* et génériques) pour le traitement du cancer du sein HER2+ avancé ou métastatique non résecable chez les femmes, y compris celles qui présentent des métastases cérébrales et qui ont déjà reçu au moins un traitement anti-HER2 pour une maladie métastatique.
- ▶ Dans une étude clinique, la trithérapie a prolongé la survie sans progression et la survie globale de façon significativement plus marquée que le placebo. La trithérapie a également prolongé la survie sans progression chez les patientes présentant des métastases cérébrales.
- ▶ Diarrhées, hépatotoxicité grave et érythrodysesthésie palmo-plantaire ont été signalées sous la trithérapie.

contre 26,6 % et 17,4 mois dans le groupe placebo. Parmi les patientes qui présentaient des métastases cérébrales, la SSP à 1 an était de 24,9 % sous le tucatinib et de 0 % sous le placebo⁶.

EFFETS INDÉSIRABLES – Durant l'étude clinique déterminante, la diarrhée est survenue chez 81 % des patientes sous le tucatinib. Le tucatinib peut causer l'hépatotoxicité grave; il faut mesurer les taux de transaminases et de bilirubine avant d'instaurer le traitement et il faut les surveiller toutes les 3 semaines durant le traitement. Érythrodysesthésie palmo-plantaire, nausées, fatigue, stomatites, perte d'appétit, douleur abdominale et éruptions cutanées peuvent également se produire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Le tucatinib est principalement métabolisé par le CYP2C8 et dans une moindre mesure par le CYP3A. Il ne doit pas être coadministré avec des inducteurs puissants du CYP3A, des inducteurs du CYP2C8 ou des inhibiteurs puissants du CYP2C8. Si la coadministration d'un inhibiteur puissant du CYP2C8 est nécessaire, la dose de tucatinib doit être réduite à 100 mg deux fois par jour³. L'emploi simultané de tucatinib et d'un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) ou du CYP3A pourrait augmenter les concentrations sériques du substrat et éventuellement sa toxicité.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Dans les études animales, à des expositions 3,5 fois supérieures à celle observée chez l'humain à la dose recommandée, le tucatinib a été associé à des décès fœtaux, à une baisse du poids fœtal et à des anomalies fœtales. Les femmes en âge de procréer et leurs partenaires masculins doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par le tucatinib et pendant au moins une semaine après la dernière dose.

Tableau 1. Pharmacologie du tucatinib

Classe	Inhibiteur de la tyrosine kinase
Voie d'administration	Orale
Présentation	Comprimés à 50 et 150 mg
T _{max}	2 heures (4 heures avec les repas riches en graisses)
Métabolisme	Principalement par le CYP2C8 et dans une moindre mesure par le CYP3A
Demi-vie (moyenne)	8,5 heures

Il n'existe pas de données relatives à la présence de tucatinib dans le lait maternel ni à ses effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par le tucatinib et pendant au moins une semaine après la dernière dose.

POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT – La posologie recommandée de tucatinib est de 300 mg toutes les 12 heures en association avec le trastuzumab et la capecitabine jusqu'à ce que la maladie progresse ou qu'une toxicité inacceptable survienne. Les comprimés doivent être avalés entiers. Une dose oubliée doit être sautée et la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle. La posologie doit être réduite à 200 mg deux fois par jour chez les personnes qui présentent une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). La monographie précise un certain nombre d'ajustements posologiques à effectuer en cas d'effets indésirables. Le prix d'un traitement de 30 jours par *Tukysa* est de 7170 \$ CA⁷ (18 500 \$ US)⁴.

CONCLUSION – L'inhibiteur oral de la tyrosine kinase tucatinib (*Tukysa*) en association avec le trastuzumab (*Herceptin*) et la capecitabine (*Xeloda* et génériques) a produit des réponses durables et a prolongé la survie sans progression ainsi que la survie globale chez les femmes atteintes de cancer du sein HER2+ avancé ou métastatique non résecable qui avaient déjà reçu un traitement anti-HER2, y compris certaines qui présentaient des métastases cérébrales. Les diarrhées sont fréquentes avec la trithérapie. ■

1. SH Giordano et coll. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline update summary. *J Oncol Pract* 2018; 14:501.
2. S Modi et coll. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2020; 382:610.
3. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2020 September 10 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.
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 novembre 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
5. R Duchnowska et coll. Tyrosine kinase inhibitors for brain metastases in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2018; 67:71.
6. RK Murthy et coll. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2020; 382:597.
7. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes selon le prix en dollars canadiens obtenu auprès de McKesson Specialty Distribution, novembre 2020.

À venir sous peu

- ▶ Médicaments contre l'asthme
- ▶ Remdésivir (*Veklury*) contre la COVID-19
- ▶ Suppléments d'ashwagandha
- ▶ Ofatumumab (*Kesimpta*) contre la sclérose en plaques
- ▶ Nouvelles recommandations sur le vaccin antiméningococcique

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

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

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

Services d'abonnement

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

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

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

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

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

Connectez-vous:  

Copyright 2020. ISSN 1532-8120

La Lettre Médicale

The Medical Letter®

Continuing Medical Education Program

medicalletter.org/cme-program

Earn up to 52 Credits per Year for Free

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

- **Issue-based CME** – Each activity is based on a single issue of *The Medical Letter*. Read the issue, answer 10 post-activity questions, and submit answers online. 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 upon successful completion of a 130-question post-activity exam. Comprehensive activities are offered every January and July (total 52 credits per year). \$79.50/activity or \$74.50/activity with AutoRenew.

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 01/01/2020. 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.



AAPA: This activity has been reviewed by the AAPA Review Panel and is compliant with AAPA CME Criteria. This activity is designated for 52.00 AAPA Category 1 CME credits. Approval is valid for one year from 01/01/2020. PAs should only claim credit commensurate with the extent of their participation.



ACPE: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education as a provider of continuing pharmacy education.



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

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

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

MISSION:

The mission of The Medical Letter's Continuing Medical Education Program is to support the professional development of healthcare providers including physicians, nurse practitioners, pharmacists, and physician assistants by providing independent, unbiased drug information and prescribing recommendations that are free of industry influence. The program content includes current information and unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs, their mechanisms of action, clinical trials, dosage and administration, adverse effects, and drug interactions. The Medical Letter delivers educational content in the form of self-study material.

The expected outcome of the CME program is to increase the participant's ability to know, or apply knowledge into practice after assimilating, information presented in materials contained in *The Medical Letter*. The Medical Letter will strive to continually improve the CME program through periodic assessment of the program and activities. The Medical Letter aims to be a leader in supporting the professional development of healthcare providers through Core Competencies by providing continuing medical education that is unbiased and free of industry influence. The Medical Letter does not sell advertising or receive any commercial support.

GOAL:

Through this program, The Medical Letter expects to provide the healthcare community with unbiased, reliable, and timely educational content that they will use to make independent and informed therapeutic choices in their practice.

DISCLOSURE:

Principal Faculty for this Activity:

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

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

Michael Viscusi, Pharm.D., Associate Editor: no disclosure or potential conflict of interest to report.
Cynthia Covey has disclosed that her spouse is employed by a company that has pharmaceutical companies as clients and his work relates to the development of marketing materials for companies such as Merck and BMS.

LEARNING OBJECTIVES FOR THIS ACTIVITY:

Activity participants will read and assimilate unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs and other treatment modalities. Activity participants will be able to select and prescribe, or confirm the appropriateness of the prescribed usage of, the drugs and other therapeutic modalities discussed in *The Medical Letter* with specific attention to clinical trials, pathophysiology, dosage and administration, drug metabolism and interactions, and patient management. Activity participants will make independent and informed therapeutic choices in their practice.

Upon completion of this activity, the participant will be able to:

1. Discuss the association between hydrochlorothiazide use and the risk of nonmelanoma skin cancer.
2. Review the efficacy of empagliflozin (*Jardiance*) in patients with heart failure.
3. Review the efficacy and safety of minocycline foam (*Zilxi*) for treatment of rosacea.
4. Review the efficacy and safety of *Orphenesic Forte* for treatment of musculoskeletal pain.
5. Review the efficacy and safety of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (*Enhertu*) and tucatinib (*Tukysa*) for treatment of unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer.

CREDIT:

Participants who complete this activity and achieve a score of 70% or higher on the post-activity exam will be awarded 2 credits.

Privacy and Confidentiality: The Medical Letter guarantees our firm commitment to your privacy. We do not sell any of your information. Secure server software (SSL) is used for commerce transactions through VeriSign, Inc. No credit card information is stored.

IT Requirements: Windows 7/8/10, Mac OS X+; current 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 1611 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #91-100 in Comprehensive Activity #83, available January 2021)

In Brief: Hydrochlorothiazide and Skin Cancer

1. Use of hydrochlorothiazide has been associated with a small increase in the risk of:
 - a. melanoma
 - b. squamous cell carcinoma
 - c. cutaneous lymphoma
 - d. Kaposi's sarcoma

Empagliflozin (*Jardiance*) for Heart Failure

2. In patients with type 2 diabetes, all currently available SGLT2 inhibitors have been shown to reduce the risk of:
 - a. a major adverse cardiovascular event
 - b. progression of renal disease
 - c. hospitalization for heart failure
 - d. cardiovascular death
3. Which SGLT2 inhibitor is FDA-approved to reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in patients with or without type 2 diabetes who have heart failure with reduced ejection fraction?
 - a. canagliflozin
 - b. dapagliflozin
 - c. empagliflozin
 - d. ertugliflozin

Minocycline Foam (*Zilxi*) for Rosacea

4. Which of the following topical drugs is effective for treatment of papulopustular rosacea?
 - a. brimonidine
 - b. oxymetazoline
 - c. metronidazole
 - d. all of the above
5. Systemic exposure to minocycline is about how many times lower with the foam than with a single 1-mg/kg dose of oral minocycline?
 - a. 10
 - b. 100
 - c. 1000
 - d. 10,000
6. In clinical trials in patients with moderate to severe papulopustular rosacea, about what percentage of patients treated with minocycline foam achieved treatment success at 12 weeks?
 - a. 50%
 - b. 70%
 - c. 80%
 - d. 90%

Orphengesic Forte — An Old Analgesic Combination Returns

7. FDA approval of *Orphengesic Forte* was based on the results of:
 - a. a bioequivalence analysis in which it was compared to a previously available product
 - b. a double-blind trial in which it was more effective than acetaminophen for treatment of mild to moderate pain
 - c. an open-label trial in which it was more effective than an opioid for treatment of moderate to severe pain
 - d. a retrospective study of pain scores in hospitalized patients who received the combination
8. *Orphengesic Forte*:
 - a. is available over the counter
 - b. is FDA-approved for acute treatment of episodic migraine
 - c. causes anticholinergic adverse effects
 - d. all of the above

Two Drugs for Advanced HER2-Positive Breast Cancer

9. Which of the following statements about fam-trastuzumab deruxtecan is true?
 - a. FDA approval of the drug was based on the results of a randomized, controlled trial comparing it with placebo
 - b. it is FDA-approved for first-line treatment of unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer
 - c. its use has been associated with fatal interstitial lung disease
 - d. all of the above
10. Use of tucatinib in combination with trastuzumab and capecitabine in patients with unresectable advanced or metastatic HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab, pertuzumab, and ado-trastuzumab emtansine has been associated with:
 - a. a higher rate of progression-free survival in patients with brain metastases
 - b. a higher rate of overall survival
 - c. hepatotoxicity
 - d. all of the above