

# La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 44, N° 22

22 février 2021

ML  
1616

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

Santé Canada et la FDA autorisent le vaccin de Moderna contre la COVID-19 .....	p. 169
Antibiotiques contre la pneumonie extra-hospitalière .....	p. 170
En bref : <i>Semglee</i> - Une nouvelle insuline glargine pour le traitement du diabète .....	p. 174
Encorafénib ( <i>Braftovi</i> ) contre le cancer colorectal métastatique .....	p. 175

## 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° 22 (ML 1616)

22 février 2021

ML  
1616

### DANS CE NUMÉRO

Santé Canada et la FDA autorisent le vaccin de Moderna contre la COVID-19 .....	p. 169
Antibiotiques contre la pneumonie extra-hospitalière .....	p. 170
En bref : <i>Semglee</i> - Une nouvelle insuline glargine pour le traitement du diabète .....	p. 174
Encorafenib ( <i>Braftovi</i> ) contre le cancer colorectal métastatique .....	p. 175

## ► Santé Canada et la FDA autorisent le vaccin de Moderna contre la COVID-19

Le 18 décembre 2020, la FDA a délivré une autorisation d'urgence pour le vaccin à base d'ARNm de Moderna en prévention de la COVID-19 chez les personnes de  $\geq 18$  ans. Le vaccin à base d'ARNm de Pfizer-BioNTech a reçu l'autorisation d'urgence de la FDA pour la même indication chez les personnes de  $\geq 16$  ans le 11 décembre 2020<sup>1</sup>. Santé Canada a émis un arrêté d'urgence le 23 décembre 2020 pour le vaccin de Moderna et le 9 décembre 2020 pour le vaccin de Pfizer-BioNTech.

**ÉTUDE CLINIQUE** – L'autorisation d'urgence était principalement basée sur une étude à simple insu dans laquelle 30 420 sujets de  $\geq 18$  ans ont été répartis aléatoirement selon un rapport 1:1 au vaccin de Moderna ou à un placebo à 0 et 4 semaines. Les personnes immunodéprimées et celles qui présentaient des antécédents d'infection à SRAS-CoV-2 étaient exclues. On a compté 11 cas de COVID-19 parmi les sujets vaccinés et 185 cas parmi les sujets sous le placebo; le taux d'efficacité du vaccin était de 94,1 %. Le taux d'efficacité était de 86,4 % chez les personnes de  $\geq 65$  ans. Des cas de COVID-19 graves sont survenus chez 30 sujets sous le placebo par rapport à aucun chez les personnes vaccinées<sup>2</sup>.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Fatigue, frissons, céphalées, myalgies et arthralgies, fièvre, nausées/vomissements, enflure et douleur axillaires, et douleur, érythème et enflure au point d'injection ont été signalés après l'administration du vaccin. Les effets indésirables étaient plus fréquents et plus intenses après la deuxième dose<sup>2</sup>.

Des cas d'anaphylaxie et de réactions anaphylactoïdes aux vaccins de Pfizer-BioNTech et de Moderna contre la COVID-19 ont été signalés; une analyse effectuée par les CDC des effets indésirables après l'administration des ~1,9 million premières doses du vaccin de Pfizer-BioNTech a évalué le taux d'anaphylaxie à 11,1 par million de doses<sup>3</sup>. Les experts ont avancé que le polyéthylène glycol (PEG), présent dans les deux vaccins, serait la cause de ces réactions. Les deux vaccins sont contre-indiqués chez les personnes qui présentent des antécédents de réaction allergique immédiate ou grave à une dose antérieure d'un vaccin à base d'ARNm ou à l'un de ses composants, y compris le PEG ou chez les personnes qui présentent des antécédents

Tableau 1. Vaccin de Moderna contre la COVID-19<sup>1</sup>

Présentation	Flacons multidoses de suspension congelée
Dose	100 µg (0,5 mL) à 0 et 4 semaines
Efficacité	94,1 % (86,4 % chez les sujets de $\geq 65$ ans)
Effets indésirables graves <sup>2</sup>	Myalgies (10,1 %), arthralgies (5,9 %), céphalées (5,0 %), douleur au point d'injection (4,6 %)
Entreposage	Au congélateur dans l'emballage original; au réfrigérateur $\leq 30$ jours

1. FDA. Fact sheet for healthcare providers administering vaccine (vaccination providers). Emergency Use Authorization (EUA) of the Moderna COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). December 2020. Accessible à : <https://bit.ly/3nosylA>. Consulté le 7 janvier 2021.
2. Incidence des effets indésirables graves après la deuxième dose.

de réaction allergique immédiate au polysorbate, qui est structurellement relié au PEG. Le traitement médical approprié des réactions allergiques doit être à portée de main après l'administration d'un vaccin à base d'ARNm contre la COVID-19. Les patients recevant le vaccin qui présentent tout antécédent de réaction allergique immédiate à un vaccin ou à un traitement injectable ou tout antécédent d'anaphylaxie doivent être placés en observation pendant 30 minutes après la vaccination; les autres personnes doivent être placées en observation pendant 15 minutes après la vaccination<sup>4</sup>.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** – Les femmes enceintes atteintes de la COVID-19 sont exposées à un risque accru de morbidité et de mortalité. Selon Santé Canada et la FDA, les données sur le vaccin de Moderna sont insuffisantes pour éclairer le risque lié au vaccin pendant la grossesse. Il n'existe aucune donnée sur les effets du vaccin sur le nourrisson allaité ou la production de lait<sup>5</sup>. L'*American College of Obstetricians and Gynecologists* et la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) recommandent de ne pas refuser le vaccin aux femmes enceintes ou qui allaitent qui sont admissibles à la vaccination<sup>6</sup>.

**ENTREPOSAGE ET ADMINISTRATION** – Le vaccin de Moderna est conditionné dans des flacons multidoses congelés contenant dix doses de 0,5 mL. Les flacons doivent être conservés dans l'emballage d'origine entre -25 et -15 °C. Ils ne doivent pas être conservés sur de la glace sèche. Les flacons peuvent être entreposés dans un réfrigérateur standard pendant  $\leq 30$  jours avant la première utilisation; les doses décongelées ne peuvent être recongelées. Avant l'injection, le vaccin congelé doit être décongelé dans un réfrigérateur à 2-8 °C pendant 2,5 heures ou à température ambiante (15-25 °C) pendant 1 heure. S'ils sont réfrigérés,

les flacons doivent reposer à température ambiante pendant 15 minutes avant d'administrer le vaccin.

Les flacons non perforés peuvent être conservés à 8-25 °C pendant jusqu'à 12 heures. Après avoir tiré la première dose, le flacon doit être entreposé entre 2 et 25 °C et jeté après 6 heures. Il faut remuer doucement le vaccin d'un mouvement circulaire après sa décongélation et chaque fois avant de le tirer du flacon, mais il ne doit pas être dilué ni agité<sup>5</sup>.

**PRIORITÉ EN MATIÈRE D'IMMUNISATION** – L'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) des CDC recommande d'immuniser d'abord les travailleurs de la santé et les résidents des établissements de soins de longue durée. Les travailleurs essentiels de première ligne et les personnes de  $\geq 75$  ans font partie du deuxième groupe prioritaire<sup>7</sup>. Au Canada, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) recommande que les populations suivantes fassent partie du groupe prioritaire de stade 1 : résidents et personnel des lieux d'hébergement collectif qui dispensent des soins aux personnes âgées, les personnes de  $\geq 70$  ans (en commençant par les personnes de  $\geq 80$  ans pour réduire la limite d'âge par paliers de 5 ans), les travailleurs de la santé et les adultes des communautés autochtones.

Les CDC ont demandé aux États et aux gouvernements locaux d'élaborer des plans de vaccination pour les différentes phases d'approvisionnement. Les vaccins seront généralement distribués aux États et aux autres gouvernements locaux en fonction de leur population. Les gouverneurs des États et les départements de santé seront chargés d'interpréter les directives de l'ACIP et de déterminer où le vaccin doit être expédié et qui le recevra<sup>8</sup>. Au Canada, les provinces et territoires ont élaboré des plans détaillés de mise en œuvre. ■

1. Santé Canada et la FDA autorisent le vaccin de Pfizer-BioNTech contre la COVID-19. Lettre Médicale 2021; 44:161.
2. LR Baden et coll. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2020 December 30 (epub).
3. CDC. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine – United States, December 14–23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021 January 6 (epub).
4. CDC. Interim clinical considerations for use of mRNA COVID-19 vaccines currently authorized in the United States. January 6, 2021. Accessible à : <http://bit.ly/38i7CIH>. Consulté le 7 janvier 2021.
5. FDA. Fact sheet for healthcare providers administering vaccine (vaccination providers). Emergency Use Authorization (EUA) of the Moderna COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). December 2020. Accessible à : <https://bit.ly/3nosyIA>. Consulté le 7 janvier 2021.
6. ACOG. Vaccinating pregnant and lactating patients against COVID-19. December 21, 2020. Accessible à : <http://bit.ly/2Kt7AnS>. Consulté le 7 janvier 2021.
7. CDC Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Phased allocation of COVID-19 vaccines. December 20, 2020. Accessible à : <https://bit.ly/38rMVJa>. Consulté le 7 janvier 2021.
8. CDC. COVID-19 vaccination program interim playbook for jurisdiction operations – October 29, 2020. Version 2.0. Accessible à : <https://bit.ly/37Slp63>. Consulté le 7 janvier 2021.

**Tableau à consulter en ligne : Traitements envisagés contre la COVID-19 (en anglais)**

Consultez notre site Web pour l'information de dernière heure sur la COVID-19, y compris notre tableau continuellement mis à jour intitulé Traitements envisagés contre la COVID-19 (en anglais). Accessible à : [www.medicalletter.org/drugs-for-covid-19](http://www.medicalletter.org/drugs-for-covid-19)

## Antibiotiques pour traiter la pneumonie extra-hospitalière

Le traitement de la pneumonie extra-hospitalière (PEH) est habituellement empirique, à l'aide de certains antibiotiques efficaces contre les agents pathogènes les plus couramment en cause. Les traitements empiriques recommandés figurent au Tableau 2; les posologies d'antibiotiques recommandées pour le traitement de la PEH sont indiquées aux Tableaux 3 et 4. Les lignes directrices conjointes de l'*American Thoracic Society* et de l'*Infectious Diseases Society of America* (ATS/IDSA) pour le traitement de la PEH ont été actualisées en 2019<sup>1</sup>.

**BACTÉRIES PATHOGÈNES** – Il arrive souvent que les organismes responsables de la PEH ne soient pas identifiés, mais *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* et les germes « atypiques » (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp. et *Chlamydia pneumoniae*) sont traditionnellement les bactéries les plus couramment en cause. Au Canada et aux États-Unis, le vaccin antipneumococcique a considérablement réduit le taux d'infections respiratoires et autres causées par *S. pneumoniae*<sup>2</sup>.

*S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM) et les organismes Gram négatif résistants, tels que *Pseudomonas aeruginosa*, peuvent causer la PEH. Les patients pour lesquels l'un de

**Tableau 1. Spectre d'activité de quelques antibiotiques pour traiter la PEH**

<b>Céphalosporines</b> (cefepodoxime <sup>2</sup> , céfuroxime, céfotaxime, ceftriaxone, ceftaroline <sup>3</sup> )
▶ <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> (non-SARM), <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
▶ La ceftaroline <sup>3</sup> est également active contre SARM et <i>S. pneumoniae</i> résistant à la ceftriaxone
▶ Inactives contre les pathogènes atypiques <sup>1</sup>
<b>Fluoroquinolones</b> (lévofloxacine, moxifloxacine, gémifloxacine <sup>2</sup> , délafloxacine <sup>3</sup> )
▶ <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> (non-SARM), <i>M. catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i> et pathogènes atypiques <sup>1</sup>
▶ La délafloxacine <sup>3</sup> est active contre SARM
<b>Macrolides</b> (azithromycine, clarithromycine)
▶ <i>H. influenzae</i> et pathogènes atypiques <sup>1</sup>
▶ Résistance élevée de <i>S. pneumoniae</i> au Canada et aux États-Unis
<b>Pénicillines</b> (amoxicilline, amoxicilline/clavulanate, ampicilline/sulbactame <sup>3</sup> )
▶ <i>S. pneumoniae</i>
▶ Les associations amoxicilline/clavulanate et ampicilline/sulbactame <sup>3</sup> sont actives contre les souches d' <i>H. influenzae</i> productrices de $\beta$ -lactamases
▶ Inactives contre les pathogènes atypiques <sup>1</sup>
<b>Doxycycline</b>
▶ <i>S. pneumoniae</i> (taux de résistance en hausse aux États-Unis; stable au Canada)
▶ <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> et pathogènes atypiques <sup>1</sup>

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

1. Pathogènes atypiques : *Legionella* spp, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (anciennement *Chlamydia pneumoniae*).

2. Non commercialisé au Canada.

3. Non homologué au Canada.

ces pathogènes respiratoires a déjà été isolé et/ou ayant récemment été hospitalisés pour recevoir une antibiothérapie parentérale sont plus exposés à ce risque<sup>1</sup>.

**GRIPPE ET COVID-19** – La grippe et le SRAS-CoV-2 peuvent aussi causer la PEH. Pendant que ces virus circulent dans la communauté, les patients qui manifestent des symptômes de maladie respiratoire aiguë doivent subir le test de dépistage des deux virus et recevoir le traitement approprié en fonction des résultats du test, du risque de complications et de la gravité de l'atteinte<sup>3-5</sup>. Si une pneumonie bactérienne secondaire est soupçonnée, il faut instaurer une antibiothérapie empirique<sup>6</sup>.

**TRAITEMENT DES PATIENTS AMBULATOIRES** – Pour le traitement ambulatoire de la PEH chez les adultes par ailleurs en bonne santé et **sans comorbidités** (maladie cardiaque, pulmonaire, hépatique ou rénale chronique, diabète, alcoolisme, cancer ou asplénie), les lignes directrices actuelles recommandent un traitement oral par amoxicilline à forte dose (1 g 3 f.p.j.) ou doxycycline (voir le Tableau 2). Pendant de nombreuses années, la monothérapie par un macrolide oral comme l'azithromycine était le traitement de choix de la PEH, mais le taux de résistance de *S. pneumoniae* aux macrolides est maintenant > 20 % dans de nombreuses régions du Canada (> 40 % aux États-Unis); les lignes directrices actuelles recommandent d'envisager la monothérapie par un macrolide oral seulement dans les régions où le taux de résistance des pneumocoques est < 25 %<sup>1</sup>. La monothérapie par amoxicilline à forte dose assure la couverture contre *S. pneumoniae*, mais pas contre les pathogènes atypiques; certains spécialistes y ajouteraient un macrolide ou la doxycycline si une infection par un pathogène atypique est soupçonnée.

Pour le traitement ambulatoire de la PEH chez les adultes **présentant des comorbidités** (maladie cardiaque, pulmonaire, hépatique ou rénale chronique, diabète, alcoolisme, cancer ou asplénie), un traitement oral associant une bêta-lactamine (amoxicilline/clavulanate, cefpodoxime [non commercialisée au Canada] ou céfuroxime) et un macrolide (azithromycine, clarithromycine) ou la doxycycline est recommandé. La monothérapie par une fluoroquinolone respiratoire orale (gémifloxacine [n'est plus commercialisée au Canada], lévofloxacine ou moxifloxacine) est une autre option. Les patients présentant des comorbidités, qui ont plus tendance à avoir eu des contacts avec le système de santé et ainsi ayant déjà été exposés à des antibiotiques présentent un risque accru d'infection par des pathogènes résistants, notamment *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus* (y compris SARM) et les bacilles Gram négatif. Les patients ayant récemment reçu un antibiotique appartenant à l'une des classes incluses dans les schémas ci-dessus doivent recevoir un agent d'une classe différente<sup>1</sup>.

**TRAITEMENT DES PATIENTS HOSPITALISÉS** – Chez les patients hospitalisés pour une PEH **non grave**, le traitement empirique par une association bêta-lactamine i.v. (ampicilline/sulbactame [non homologué au Canada], ceftriaxone, céfotaxime ou ceftaroline [non homologuée au Canada]) et un macrolide i.v. ou oral (azithromycine, clarithromycine) ou une monothérapie par une fluoroquinolone respiratoire i.v. ou orale (lévofloxacine, moxifloxacine) est recommandé. Chez les patients qui ne peuvent recevoir un macrolide ou une fluoroquinolone, il est possible d'administrer

**Tableau 2. Antibiothérapie empirique pour traiter la PEH<sup>1-3</sup>**

<b>Patients ambulatoires</b>
<b>Sans comorbidités<sup>4</sup></b>
▶ Amoxicilline orale à forte dose <sup>5</sup>
▶ Doxycycline orale <sup>5</sup>
<b>Avec comorbidités<sup>4</sup></b>
▶ Une bêta-lactamine orale (amoxicilline/clavulanate, cefpodoxime <sup>11</sup> , céfuroxime) <b>PLUS</b> un macrolide oral (azithromycine, clarithromycine)
▶ Une bêta-lactamine orale (amoxicilline/clavulanate, cefpodoxime <sup>11</sup> , céfuroxime) <b>PLUS</b> doxycycline orale
▶ Une fluoroquinolone respiratoire orale en monothérapie <sup>6</sup> (lévofloxacine, moxifloxacine, gémifloxacine <sup>11</sup> )
<b>Patients hospitalisés</b>
<b>PEH non grave<sup>7,8</sup></b>
▶ Une bêta-lactamine i.v. (ampicilline/sulbactame <sup>12</sup> , céfotaxime, ceftriaxone, ceftaroline <sup>12</sup> ) <b>PLUS</b> un macrolide (azithromycine i.v./p.o., clarithromycine p.o.)
▶ Une fluoroquinolone respiratoire i.v. ou orale en monothérapie <sup>6</sup> (lévofloxacine, moxifloxacine)
▶ Une bêta-lactamine i.v. (ampicilline/sulbactame <sup>12</sup> , céfotaxime, ceftaroline <sup>12</sup> , ceftriaxone) <b>PLUS</b> doxycycline i.v. <sup>12</sup> /p.o. <sup>9</sup>
<b>PEH grave<sup>7,8,10</sup></b>
▶ Une bêta-lactamine i.v. (ampicilline/sulbactame <sup>12</sup> , céfotaxime, ceftriaxone, ceftaroline <sup>12</sup> ) <b>PLUS</b> un macrolide (azithromycine i.v.)
▶ Une bêta-lactamine i.v. (ampicilline/sulbactame <sup>12</sup> , céfotaxime, ceftriaxone, ceftaroline <sup>12</sup> ) <b>PLUS</b> une fluoroquinolone respiratoire <sup>6</sup> i.v. (lévofloxacine, moxifloxacine)
1. JP Metlay et coll. Am J Respir Crit Care Med 2019; 200:e45.
2. Voir les recommandations posologiques spécifiques à la PEH aux Tableaux 3 et 4.
3. La nouvelle tétracycline omadacycline (non homologuée au Canada) et la nouvelle pleuromutinine léfamuline (homologuée, mais pas encore commercialisée au Canada) sont homologuées par la FDA pour le traitement de la PEH, mais les données relatives à leur utilisation sont limitées. Les lignes directrices actuelles ne recommandent pas ces antibiotiques systématiquement pour le traitement empirique.
4. Maladies cardiaques, pulmonaires, hépatiques ou rénales chroniques, diabète, alcoolisme, cancer ou asplénie.
5. Un macrolide oral (azithromycine, clarithromycine) est une autre option si le taux local de résistance des pneumocoques est < 25 %.
6. La gémifloxacine (non commercialisée au Canada) est associée à une forte incidence d'éruptions cutanées. Les relecteurs de La Lettre Médicale préfèrent la lévofloxacine ou la moxifloxacine. La délafloxacine (non homologuée au Canada), une fluoroquinolone orale/i.v. plus récente ayant reçu l'homologation de la FDA pour le traitement de la PEH, est une autre option.
7. Il faut envisager d'ajouter la vancomycine ou le linézolide chez les patients pour lesquels <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline (SARM) a déjà été isolé ou qui ont été hospitalisés pour recevoir une antibiothérapie i.v. dans les 90 jours précédents.
8. L'association pipéracilline/tazobactam, le céfépime, l'imipénem ou le méropénem peuvent être utilisés tout comme les bêta-lactamines pour couvrir <i>P. aeruginosa</i> ou d'autres pathogènes Gram négatif résistants chez les patients pour lesquels un de ces germes respiratoires a déjà été isolé ou qui ont été hospitalisés pour recevoir une antibiothérapie i.v. dans les 90 jours précédents.
9. Option pour les patients pour lesquels les macrolides et les fluoroquinolones sont contre-indiqués.
10. Définies comme un choc septique nécessitant des vasopresseurs, l'insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique, ou ≥ 3 des critères suivants : fréquence respiratoire ≥ 30/minute, rapport PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 250, infiltrats multilobaires, état confusionnel ou désorientation, urémie, leucopénie, thrombopénie, hypothermie ou hypotension nécessitant la réanimation liquidienne intensive.
11. Non commercialisé au Canada.
12. Non homologué au Canada.

une bêta-lactamine i.v. ou la doxycycline i.v. (n'est plus commercialisée au Canada) ou orale.

Chez les patients hospitalisés pour une PEH **grave** qui ne présentent pas de facteurs de risque d'infection à *P. aeruginosa* (ou d'autres pathogènes Gram négatif résistants) ou à SARM, le traitement empirique par une association bêta-lactamine i.v. (ampicilline/sulbactame [non homologué au Canada], céfotaxime, ceftriaxone ou ceftaroline [non

Tableau 3. Posologies et coûts de quelques antibiotiques oraux pour le traitement empirique de la PEH chez les patients ambulatoires

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle (adultes) <sup>1</sup>	Coût aux É.-U. <sup>2</sup>	Coût au Canada <sup>4</sup>
<b>Céphalosporines</b>				
Céfopodoxime proxétil – générique	co. à 100, 200 mg	200 mg PO 2 f.p.j.	64,90 \$	N.H.C.
Céfuroxime axétil – générique <i>Ceftin</i> (GlaxoSmithKline)	co. à 250, 500 mg susp. de 125 mg/5 mL	500 mg PO 2 f.p.j.	21,40 N.D.	14,30 \$ 37,90
<b>Fluoroquinolones</b>				
Délafloraxine – <i>Baxdela</i> (Melinta)	co. à 450 mg	450 mg PO 2 f.p.j.	726,50	N.H.C.
Gémifloxacine – <i>Factive</i> (Oscient)	co. à 320 mg	320 mg PO 1 f.p.j.	199,30	N.H.C.
Lévofloxacine – générique	co. à 250, 500, 750 mg; sol. de 25 mg/mL <sup>5</sup>	750 mg PO 1 f.p.j.	4,30	32,70
Moxifloxacine – générique	co. à 400 mg	400 mg PO 1 f.p.j.	36,90	7,60
<b>Macrolides</b>				
Azithromycine – générique <i>Zithromax</i> (Pfizer)	co. à 250, 500, 600 mg; susp. de 100, 200 mg/5 mL <sup>6</sup> co. à 250, 500 mg; susp. de 100, 200 mg/5 mL <sup>7</sup>	500 mg PO au jour 1, puis 250 mg 1 f.p.j. <sup>3</sup>	8,30 12,80	5,60 34,40
Clarithromycine – générique <i>Biaxin</i> (BGP Pharma)	co. à 250, 500 mg; susp. de 125, 250 mg/5 mL co. à 250, 500 mg; susp. de 125, 250 mg/5 mL	500 mg PO 2 f.p.j.	28,00 N.D.	22,00 35,10
libération prolongée – générique	co. ER à 500 mg	1000 mg PO 1 f.p.j.	62,80	12,60
<b>Pleuromutiline</b>				
Léfamuline – <i>Xenleta</i> (Nabriva)	co. à 600 mg	600 mg PO 2 f.p.j.	1375,00	P.E.C.
<b>Pénicillines</b>				
Amoxicilline – générique	co. à 500, 875 mg; caps. à 250, 500 mg; co. à croquer à 125, 250 mg; susp. de 125, 200, 250, 400 mg/5 mL <sup>8</sup>	1 g PO 3 f.p.j.	5,10	3,90
Amoxicilline/clavulanate – générique	co. à 250, 500, 875/125 mg <sup>9</sup> ; co. à croquer à 200/28,5 mg, 400/57 mg; susp. de 200/28,5 mg/5 mL, 250/62,5 mg/5 mL, 600/42,9 mg/5 mL, 400/57 mg/5 mL	500/125 mg PO 3 f.p.j. ou 875/125 mg 2 f.p.j.	18,60	11,10
<i>Clavulin</i> (GlaxoSmithKline)	co. à 500, 875/125 mg; susp. de 200/28,5 mg/5 mL, 250/62,5 mg/5 mL, 400/57 mg/5 mL		N.D.	24,00
libération prolongée – générique	co. ER à 1000/62,5 mg	2000/125 mg PO 2 f.p.j.	67,00	N.H.C.
<b>Tétracyclines</b>				
Doxycycline – générique <i>Vibramycin</i>	co., caps. <sup>10</sup> à 50, 75, 100 mg; susp. de 25 mg/5 mL	100 mg PO 2 f.p.j.	9,40 9,00	5,70 N.H.C.
Omadacycline – <i>Nuzyra</i> (Paratek)	co. à 150 mg	300 mg PO 1 f.p.j.	2167,10	N.H.C.

ER : libération prolongée; susp. : suspension; N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non commercialisé aux É.-U.; P.E.C. : pas encore commercialisé; 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 5 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 janvier 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Posologie pour les patients ambulatoires. La posologie recommandée chez les patients hospitalisés est de 500 mg 1 fois par jour.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 5 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, janvier 2021).
- Commercialisé au Canada en comprimés à 250, 500 et 750 mg seulement.
- Commercialisé au Canada en comprimés à 250, 600 mg et en suspension de 200 mg/5 mL.
- Commercialisé au Canada en comprimés à 250 mg et en suspension de 100 et 200 mg/5 mL.
- Commercialisé au Canada en capsules à 250, 500 mg, en comprimés à croquer à 250 mg et en suspension de 125, 250 mg/5 mL.
- Commercialisé au Canada en comprimés à 250, 500 et 875/125 mg.
- Commercialisé au Canada en comprimés et capsules à 100 mg.

homologuée au Canada) et un macrolide i.v. (azithromycine) ou une fluoroquinolone respiratoire i.v. (lévofloxacine, moxifloxacine) est recommandé.

**SARM ET AUTRES PATHOGENES RESISTANTS** – Les patients hospitalisés en raison de PEH qui présentent des facteurs de risque d'infection à SARM ou par des organismes Gram négatif résistants tels que *P. aeruginosa* pourraient recevoir un traitement empirique contre ces pathogènes en plus du traitement empirique standard. Pour la couverture empirique de SARM, la vancomycine ou le linézolide i.v. peuvent être ajoutés à un schéma empirique recommandé (voir le Tableau 2). Pour la couverture empirique de *P. aeruginosa* et d'autres pathogènes Gram négatif, une bêta-lactamine i.v. à large spectre également efficace contre *S. pneumoniae*, comme l'association pipéracilline/tazobactam ou la céfépime, ou un carbapénème, comme l'imipénem, peuvent être utilisés. Le traitement devrait aussi inclure un agent doté d'une activité contre *Legionella* spp. et d'autres organismes atypiques,

comme une fluoroquinolone respiratoire. Des cultures et/ou une épreuve de PCR nasale doivent être effectuées pour confirmer la nécessité de poursuivre le traitement.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Les **bêta-lactamines** (pénicillines et céphalosporines) causent éruptions cutanées, diarrhée, nausées, vomissements, réactions allergiques, anémie hémolytique, neutropénie, hépatite cholestatique, maladie sérique et des convulsions.

La **doxycycline** cause des troubles gastro-intestinaux et la photosensibilité. Son emploi chez les enfants de moins de 8 ans ralentit la croissance osseuse et cause la décoloration permanente des dents ainsi que l'hypoplasie de l'émail.

L'**azithromycine** et la **clarithromycine** causent troubles gastro-intestinaux, céphalées, étourdissements et vaginite, et allongent l'intervalle QT. La clarithromycine cause également la dysgueusie et la hausse des enzymes hépatiques. Santé Canada et la FDA ont émis une mise en garde selon laquelle

Tableau 4. Posologies et coûts de quelques antibiotiques intraveineux pour le traitement empirique de la PEH chez les patients hospitalisés

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle (adultes) <sup>1</sup>	Coût aux É.-U. <sup>2</sup>	Coût au Canada <sup>4</sup>
<b>Céphalosporines</b>				
Céfotaxime – générique	flacons de 1 g <sup>5</sup>	1-2 g IV q8 h	75,50 \$	161,30 \$
Ceftaroline – <i>Teflaro</i> (Allergan)	flacons de 400, 600 mg	600 mg IV q12 h	2118,20	N.H.C.
Ceftriaxone – générique	flacons de 250 mg, 500 mg, 1 g, 2 g, 10 g; sol. de 1, 2 g/50 mL <sup>6</sup>	1-2 g IV 1 f.p.j.	17,70	62,50
<b>Fluoroquinolones</b>				
Délaflaxacine – <i>Baxdela</i> (Melinta)	flacons de 300 mg	300 mg IV q12 h	1325,00	N.H.C.
Lévofloxacine – générique	sol. de 250 mg/50 mL, 500 mg/100 mL, 750 mg/150 mL; flacons de 25 mg/mL <sup>7</sup>	750 mg IV 1 f.p.j.	40,00	259,60
Moxifloxacine – générique <i>Avelox IV</i> (Bayer)	sol. de 400 mg/250 mL	400 mg IV 1 f.p.j.	225,20 255,30	175,30 N.H.C.
<b>Macrolides</b>				
Azithromycine – générique <i>Zithromax</i>	flacons de 500 mg	500 mg IV 1 f.p.j.	27,90 30,20	100,90 119,80
<b>Pleuromutiline</b>				
Léfamuline – <i>Xenleta</i> (Nabriva)	flacons de 150 mg	150 mg IV q12 h	1025,00	P.E.C.
<b>Pénicillines</b>				
Ampicilline/sulbactame – générique <i>Unasyn</i> (Pfizer)	flacons de 1,5, 3, 15 g	1,5-3 g IV q6 h	100,60 152,80	N.H.C. N.H.C.
Amoxicilline/clavulanate – générique	flacons de 500/100, 1000 et 2000/200 mg	1000/200 mg IV q8 h	N.D.	304,10
<b>Tétracyclines</b>				
Doxycycline – générique <i>Doxy</i> (Fresenius)	flacons de 100 mg	100 mg IV q12 h	204,20 210,00	N.H.C. N.H.C.
Omadacycline – <i>Nuzyra</i> (Paratek)	flacons de 100 mg	200 mg IV au jour 1 <sup>3</sup> , puis 100 mg 1 f.p.j.	2196,10	N.H.C.

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

1. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique.  
2. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 5 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 janvier 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.  
3. Dose d'attaque de 200 mg perfusée en 60 minutes. Il est aussi possible de perfuser la dose d'attaque à raison de 100 mg IV sur 30 minutes deux fois par jour, au jour 1.  
4. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 5 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, janvier 2021).  
5. Commercialisé au Canada en flacons de 1 et 2 grammes.  
6. Commercialisé au Canada en flacons de 250 mg, 500 mg, 1 g, 2 g et 10 g, et en *SmartPak* de flacons en gros de 100 g.  
7. Commercialisé au Canada en solution de 250 mg/50 mL, 500 mg/100 mL et 750 mg/150 mL.

la clarithromycine augmenterait le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaire chez les patients atteints de maladie cardiaque<sup>7</sup>.

Les **fluoroquinolones** causent troubles gastro-intestinaux, tremblements, éruptions cutanées, candidose orale et vaginale, éosinophilie, neutropénie, leucopénie, hausse des aminotransférases et de la créatininémie, insomnie, réactions de photosensibilité et neuropathie périphérique. Elles ont également été liées à l'hyperglycémie ainsi qu'à l'hypoglycémie grave, surtout chez les sujets âgés et diabétiques. Des effets sur le système nerveux central, notamment crises d'épilepsie, délire, agitation, nervosité et troubles de l'attention, de la mémoire et de l'orientation, ont été observés. Les tendinites, ruptures tendineuses, anévrismes de l'aorte, exacerbation de la myasthénie grave, diarrhées associées à *Clostridioïdes difficile* et (à l'exception de la délaflaxacine [non homologuée au Canada]) allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes ont d'autres effets indésirables graves ayant été observés<sup>8</sup>.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** – La coadministration d'antiacides ou de produits contenant du calcium, du

magnésium ou du fer diminue l'absorption de la **doxycycline** et des **fluoroquinolones**. Leur administration doit être espacée de plusieurs heures.

L'emploi concomitant d'**azithromycine**, de **clarithromycine** ou de **fluoroquinolones** et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT peut causer des effets additifs<sup>9</sup>.

L'emploi de **fluoroquinolones** avec des antihyperglycémiques augmenterait le risque d'hypoglycémie. L'emploi concomitant de fluoroquinolones et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pourrait abaisser le seuil épileptique.

**GROSSESSE** – L'amoxicilline ou l'association amoxicilline/clavulanate en plus de l'azithromycine sont utilisées pour le traitement ambulatoire des femmes enceintes atteintes de PEH. Les femmes enceintes hospitalisées en raison de PEH peuvent recevoir une bêta-lactamine i.v. en plus de l'azithromycine.

La doxycycline, la clarithromycine et les fluoroquinolones doivent être évitées, si possible, chez les femmes enceintes. La doxycycline décolore les dents du fœtus et cause l'hypoplasie de l'émail; elle ralentit également la croissance osseuse. La clarithromycine est tératogène chez les animaux.

Les fluoroquinolones ont causé l'arthropathie dans le cadre des études animales, mais les données d'observation chez les femmes enceintes laissent penser que des effets tératogènes sont improbables aux doses thérapeutiques.

**ANTIBIOTIQUES PLUS RÉCENTS** – Les données étayant l'efficacité des antibiotiques plus récents ayant reçu l'homologation de la FDA pour le traitement de la PEH, notamment la fluoroquinolone délafloxacine (*Baxdela*), la tétracycline omadacycline (*Nuzyra*; non homologuée au Canada)<sup>10</sup> et la pleuromutiline léfamuline (*Xenleta*; homologuée, mais pas encore commercialisée au Canada)<sup>11</sup> sont limitées. En attendant de disposer de plus d'information, les traitements empiriques dont l'innocuité et l'efficacité sont attestées depuis longtemps sont préférables.

**DURÉE DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE** – L'antibiothérapie doit se poursuivre jusqu'à ce que l'état clinique soit stabilisé (généralement 48-72 heures) et pendant au moins 5 jours. L'efficacité des traitements brefs (5 à 7 jours) semble être semblable à celle des traitements plus longs (8 à 10 jours)<sup>12</sup>. Lors du passage d'un traitement i.v. à un traitement oral, il faut utiliser le même médicament ou un médicament de la même classe.

**CORTICOTHÉRAPIE ADJUVANTE** – Il n'existe pas de données étayant l'emploi adjuvant de corticostéroïdes pour le traitement de la PEH légère à modérée. Les données relatives à l'amélioration des résultats cliniques chez les patients atteints de PEH grave sont contradictoires; jusqu'à la publication de plus de données, il faut donc éviter d'utiliser systématiquement les corticostéroïdes, sauf chez les patients atteints à la fois de PEH et d'un choc septique réfractaire<sup>13</sup>. ■

1. JP Metlay et coll. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200:e45.
2. Immunisation chez les adultes. *Lettre Médicale* 2018; 42:25.
3. Antiviraux pour le traitement de la grippe 2020-2021. *Lettre Médicale* 2020; 44:121.
4. National Institutes of Health (NIH) COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Accessible à : <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Consulté le 7 janvier 2021.
5. JP Metlay et GW Waterer. Treatment of community-acquired pneumonia during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Ann Intern Med* 2020; 173:304.
6. Treatments considered for COVID-19. *Med Lett Drugs Ther* 2020. Accessible à : [https://secure.medicalletter.org/downloads/1595e\\_table.pdf](https://secure.medicalletter.org/downloads/1595e_table.pdf). Consulté le 7 janvier 2021.
7. FDA Drug Safety Communication: FDA review finds additional data supports the potential for increased long-term risks with antibiotic clarithromycin (Biaxin) in patients with heart disease. February 22, 2018. Accessible à : <https://bit.ly/3omrXIH>. Consulté le 7 janvier 2021.
8. En bref – Nouveaux avertissements relatifs aux fluoroquinolones. *Lettre Médicale* 2018; 42:88.
9. RL Woosley et coll. QT drugs list. Accessible à : [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org). Consulté le 7 janvier 2021.
10. Omadacycline (Nuzyra) – Une nouvelle tétracycline. *Lettre Médicale* 2019; 43:26.
11. Léfamuline (Xenleta) contre la pneumonie bactérienne extra-hospitalière. *Lettre Médicale* 2019; 43:97.
12. GS Tansarli et E Mylonakis. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of short-course antibiotic treatments for community-acquired pneumonia in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62:e00635-18.
13. Corticostéroïdes pour la pneumonie extra-hospitalière. *Lettre Médicale* 2020; 43:169.

## EN BREF

### Semglee – Une nouvelle insuline glargine pour le traitement du diabète

La FDA a homologué *Semglee* (Mylan; non homologué au Canada), une insuline glargine semblable à *Lantus*, pour le traitement du diabète de type 1 chez les enfants et les adultes et du diabète de type 2 chez les adultes. *Semglee* est le deuxième produit « de suivi » (appelé produit biologique ultérieur au Canada) de l'insuline glargine à être commercialisé aux États-Unis (un seul produit biologique ultérieur à l'insuline glargine commercialisé au Canada); *Basaglar*, qui est aussi semblable à *Lantus*, était le premier<sup>1</sup>. *Lantus* est un analogue recombinant de l'insuline humaine qui forme des microprécipités dans le tissu sous-cutané, ce qui en prolonge la durée d'action jusqu'à une moyenne d'environ 24 heures, sans pic de concentration prononcé<sup>2</sup>.

**STATUT RÉGLEMENTAIRE** – Bien que la composition, la puissance et les propriétés biologiques de *Basaglar* et de *Semglee* soient très semblables à celles de *Lantus*, et que ces produits semblent donner des résultats cliniques comparables, les trois produits ne sont pas considérés être interchangeables; les pharmaciens ne peuvent généralement pas remplacer un produit par un autre sans l'autorisation du prescripteur. Pour qu'un biosimilaire soit approuvé comme produit interchangeable, le fabricant doit mener des études cliniques pour démontrer que les résultats seront les mêmes si le patient passe du produit de référence au biosimilaire et vice-versa. Dans une étude, l'efficacité était semblable lorsque les patients passaient de *Semglee* à *Lantus*, mais Santé Canada et la FDA n'ont pas encore reconnu l'interchangeabilité de *Semglee* et de *Lantus*<sup>3</sup>.

**ÉTUDES CLINIQUES** – Pour homologuer *Semglee*, la FDA s'est appuyée sur une étude menée en mode ouvert auprès de 558 patients atteints de **diabète de type 1** (INSTRIDE 1) et sur une étude menée en mode ouvert auprès de 560 patients atteints de **diabète de type 2** (INSTRIDE 2). Les patients ont été répartis aléatoirement à un traitement unique quotidien par *Semglee* ou *Lantus* en plus de l'insuline lispro à l'heure des repas. Dans les deux études, la baisse moyenne du taux d'HbA<sub>1c</sub> entre le début de l'étude et la semaine 24 (paramètre d'évaluation principal) était comparable sous *Semglee* et *Lantus*<sup>4,5</sup>.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Toutes les insulines causent l'hypoglycémie et la prise pondérale. Les effets indésirables de *Semglee* sont semblables à ceux observés avec d'autres insulines glargines.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** – Le diabète mal maîtrisé augmente le risque de prééclampsie, de fausse-couche et d'accouchement prématuré<sup>6</sup>. L'administration d'insuline glargine à des animales gravides n'était pas liée à des effets délétères sur le développement fœtal.

L'insuline est un composant normal du lait maternel et la maîtrise adéquate de la glycémie est nécessaire pour produire le lait. Les femmes qui s'injectent de l'insuline exogène, laquelle passe dans le lait maternel, peuvent allaiter.

Tableau 1. Insulines glargines<sup>1</sup>

Médicament	Concentration	Quelques présentations	Coût aux É.-U. <sup>2</sup>	Coût au Canada <sup>6</sup>
<i>Lantus</i> (Sanofi)	100 unités/mL	flacons de 10 mL <i>SoloStar</i> de 3 mL <sup>3</sup> cartouches de 3 mL <sup>3,7</sup>	283,60 \$ 85,10 N.D.	65,10 \$ 19,60 19,60
<i>Basaglar</i> <sup>4</sup> (Lilly)	100 unités/mL	<i>KwikPen</i> de 3 mL <sup>3</sup>	65,30	14,70
<i>Semglee</i> <sup>4</sup> (Mylan)	100 unités/mL	flacons de 10 mL stylos préremplis de 3 mL <sup>5</sup>	98,70 29,60	N.H.C. N.H.C.

N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non commercialisé aux É.-U.

- L'insuline glargine est aussi présentée en solution injectable s.c. à 300 unités/mL (*Toujeo*).
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un flacon de 10 mL ou un stylo à usage unique. AnalySource® Monthly, 5 janvier 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Stylos préremplis à usage unique. Présentés en boîtes de 5.
- Produit « de suivi » (appelé produit biologique ultérieur au Canada) très semblable à *Lantus*; *Basaglar* et *Semglee* (non homologué au Canada) ne sont pas interchangeables avec *Lantus*.
- Conditionné dans des boîtes de 1, 3 ou 5 stylos.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un flacon de 10 mL ou un stylo à usage unique en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, janvier 2021).
- Commercialisé au Canada en flacons de 10 mL, en stylo *SoloStar* de 3 mL et en cartouches de 3 mL pour utilisation dans les stylos *ClickStar*, *Allstar Pro* et *JuniorStar*.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** – *Semglee* est injecté sous la peau une fois par jour à la même heure. Les patients sous *Lantus* ou *Basaglar* peuvent passer à *Semglee* à la même dose quotidienne.

**CONCLUSION** – *Semglee* (non homologué au Canada), une version « de suivi » de l'insuline glargine, un analogue de l'insuline à action prolongée, est une option thérapeutique moins coûteuse que *Lantus*. Bien que semblable à *Lantus* en termes d'efficacité et d'innocuité, *Semglee* n'a pas encore été homologué par la FDA en tant que produit interchangeable et ne peut donc pas être substitué à *Lantus* sans l'autorisation du prescripteur. ■

- Une autre insuline glargine (*Basaglar*) dans le traitement du diabète. *Lettre Médicale* 2017; 40:129.
- Insulines dans le diabète de type 2. *Lettre Médicale* 2019; 43:17.
- TC Blevins et coll. Efficacy and safety of MYL-1501D versus insulin glargine in people with type 1 diabetes mellitus: results of the INSTRIDE 3 phase 3 switch study. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22:365.
- TC Blevins et coll. Efficacy and safety of MYL-1501D vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes after 52 weeks: results of the INSTRIDE 1 phase III study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:1944.
- TC Blevins et coll. Efficacy and safety of MYL-1501D versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes after 24 weeks: results of the phase III INSTRIDE 2 study. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21:129.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl 1):S1.

## ▶ Encorafénib (*Braftovi*) contre le cancer colorectal métastatique

La FDA a homologué l'inhibiteur de la tyrosine kinase encorafénib (*Braftovi* – Pfizer; non homologué au Canada) par voie orale, en association avec l'inhibiteur des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) cétuximab (*Erbix*) pour le traitement du cancer colorectal métastatique avec mutation BRAF V600E chez les adultes. L'encorafénib a été homologué en 2018 en association avec l'inhibiteur de la tyrosine kinase activée par les mitogènes (MEK) binimétinib (*Mektovi*; non homologué au Canada) pour traiter les mélanomes non résecables ou métastatiques avec mutation BRAF V600E ou V600K.

**CANCER COLORECTAL AVEC MUTATION V600E** – Les mutations BRAF V600E sont présentes dans environ 5 à 10 % des cas de cancer colorectal métastatique; elles sont associées à une progression rapide de la maladie, à une réduction de la survie globale et à un faible taux de réponse aux traitements standards basés sur la chimiothérapie utilisés pour traiter le cancer colorectal métastatique, tels que les schémas FOLFIRI (leucovorine, 5-fluorouracile et irinotécan) et FOLFOX (leucovorine, 5-fluorouracile et oxaliplatine)<sup>1</sup>. Après l'échec du traitement initial, les protocoles thérapeutiques ultérieurs sont de faible efficacité et la survie globale est de 4 à 6 mois.

**ÉTUDES CLINIQUES** – L'homologation du traitement d'association était basée sur une étude menée en mode ouvert (BEACON CRC) auprès de 665 patients atteints de cancer colorectal métastatique avec mutation BRAF V600E dont la maladie avait progressé après un ou deux schémas précédents. Les patients ont été répartis aléatoirement à l'encorafénib, binimétinib et cétuximab (trithérapie), à l'encorafénib et cétuximab (bithérapie), ou au cétuximab en plus de l'irinotécan ou du schéma FOLFIRI (groupe témoin). Le taux de réponse objective était significativement plus élevé sous la trithérapie et la bithérapie que sous le traitement témoin (26 et 20 %, respectivement contre 2 %). La

### Résumé : Encorafénib (*Braftovi*)

- ▶ Inhibiteur de la tyrosine kinase par voie orale homologué par la FDA en association avec le cétuximab (*Erbix*) pour traiter le cancer colorectal métastatique avec mutation BRAF V600E et avec le binimétinib (*Mektovi*; non homologué au Canada) pour traiter le mélanome non résecable ou métastatique avec mutation BRAF V600E ou V600K.
- ▶ Non homologué au Canada.
- ▶ Dans une étude clinique, l'association encorafénib/cétuximab a amélioré le taux de réponse et prolongé la survie globale et la survie sans progression chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique avec mutation BRAF V600E déjà traité.
- ▶ L'allongement de l'intervalle QT a été signalé sous ce médicament.
- ▶ Aux États-Unis, un approvisionnement de 30 jours de *Braftovi* coûte 12 200 \$ US.

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Inhibiteur de la tyrosine kinase
Voie d'administration	Orale
Présentation	Gélules à 75 mg
T <sub>max</sub>	2 heures
Métabolisme	Principalement par le CYP3A4 et dans une moindre mesure par les CYP2C19 et 2D6
Élimination	Selles (47 %), urine (47 %)
Demi-vie (moyenne)	3,5 heures

survie globale médiane était significativement plus longue sous la trithérapie (9,0 mois) et la bithérapie (8,4 mois) que sous le cétuximab en plus de l'irinotécan ou du schéma FOLFIRI (5,4 mois). La survie sans progression médiane était également significativement plus longue sous la trithérapie (4,3 mois) et la bithérapie (4,2 mois) que sous le cétuximab en plus de l'irinotécan ou du schéma FOLFIRI (1,5 mois)<sup>2</sup>. Puisque les résultats étaient comparables sous la trithérapie et la bithérapie, l'encorafénib a été homologué seulement en association avec le cétuximab.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Diarrhées, dermatite acnéiforme, nausées, vomissements et fatigue ont été signalés par ≥ 30 % des patients sous l'encorafénib dans le cadre de la bithérapie ou de la trithérapie. L'allongement de l'intervalle QT a été signalé avec ce médicament.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** – L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 augmente les concentrations sériques d'encorafénib et n'est pas recommandée; si l'administration d'un inhibiteur du CYP3A4 est nécessaire, il faut alors réduire la dose d'encorafénib. L'administration conjointe d'encorafénib et d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 diminue les concentrations sériques d'encorafénib et n'est pas non plus recommandée<sup>3</sup>. L'encorafénib diminue l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Il ne doit pas être coadministré avec d'autres médicaments qui allongent aussi l'intervalle QT<sup>4</sup>.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** – L'encorafénib a causé des modifications du développement embryon-fœtal et la mort du fœtus dans le cadre d'études menées chez les animaux. Il n'existe pas de données relatives à son emploi chez les femmes enceintes. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par l'encorafénib et pendant deux semaines après la dernière dose.

Il n'existe pas de données relatives à la présence d'encorafénib 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 l'encorafénib ni pendant 2 semaines après la dernière dose.

**POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT** – La dose recommandée d'encorafénib est de 300 mg (4 capsules) une fois par jour en association avec le cétuximab (400 mg/m<sup>2</sup> i.v. x 1 dose, puis 250 mg/m<sup>2</sup> i.v. une fois par semaine) jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Une dose oubliée ne doit pas être prise moins de 12 heures avant la dose suivante prévue. La monographie précise un certain nombre d'ajustements posologiques à effectuer en cas d'effets indésirables. Aux États-Unis, un approvisionnement de 30 jours de *Braftovi* coûte 12 200 \$ US<sup>5</sup>.

**CONCLUSION** – Le traitement d'association par l'inhibiteur de la tyrosine kinase encorafénib (*Braftovi*; non homologué au Canada) par voie orale et l'inhibiteur des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) cétuximab (*Erbix*) a prolongé la survie globale ainsi que la survie sans progression et a amélioré le taux de réponse par rapport au traitement standard chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique avec mutation BRAF V600E déjà traité. ■

1. HM Lee et coll. Evolving strategies for the management of BRAF-mutant metastatic colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2019; 33:206.
2. S Kopetz et coll. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:1632.
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](http://medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf).
4. RL Woosley et coll. QT drugs list. Accessible à : [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org). Consulté le 7 janvier 2021.
5. 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 janvier 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021.

#### À venir sous peu

- ▶ Médicaments contre la maladie de Parkinson
- ▶ *Twirla* – Un nouveau timbre contraceptif
- ▶ Solution orale de tramadol (*Qdolo*) contre la douleur
- ▶ Osilodrostat (*Isturisa*) contre la maladie de Cushing

# The Medical Letter®

## Continuing Medical Education Program

[medicalletter.org/cme-program](http://medicalletter.org/cme-program)

Earn up to 52 Credits per Year for Free

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

- ▶ **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 01/01/2021. 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 01/01/2021. 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:

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. Review the efficacy and safety of the Moderna COVID-19 vaccine.
2. Explain the current approach to the treatment of community-acquired pneumonia.
3. Discuss the pharmacologic options available for treatment of community-acquired pneumonia and compare them based on their efficacy, dosage and administration, and potential adverse effects.
4. Determine the most appropriate therapy given the clinical presentation of an individual patient with community-acquired pneumonia.
5. Compare *Semglee*, a new insulin glargine product, to *Lantus*.
6. Review the efficacy and safety of encorafenib (*Braftovi*) for treatment of metastatic colorectal 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 version of Microsoft IE/Edge, Mozilla Firefox, Google Chrome, Safari, or any other compatible web browser; high-speed connection.

**Have any questions?** Call us at 800-211-2769 or 914-235-0500 or e-mail us at: [custserv@medicalletter.org](mailto:custserv@medicalletter.org)

Questions on next page

# The Medical Letter®

## Online Continuing Medical Education

DO NOT FAX OR MAIL THIS PAGE

To earn credit, go to: [medicalletter.org/CMEstatus](http://medicalletter.org/CMEstatus)

### Issue 1616 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #11-20 in Comprehensive Activity #84, available July 2021)

<p><b>FDA Authorizes Moderna COVID-19 Vaccine</b></p> <p>1. In the clinical trial supporting the FDA Emergency Use Authorization for the Moderna mRNA-based COVID-19 vaccine, the efficacy rate in adults <math>\geq 65</math> years old was:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>68.2%</li><li>86.4%</li><li>92.3%</li><li>94.1%</li></ol> <p>2. The Moderna COVID-19 vaccine should not be administered to persons with a history of severe allergic reaction to:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>eggs</li><li>latex</li><li>polyethylene glycol</li><li>peanuts</li></ol> <p><b>Antibacterial Drugs for Community-Acquired Pneumonia</b></p> <p>3. Which of the following is recommended for empiric outpatient treatment of community-acquired pneumonia in a 30-year-old otherwise healthy woman with no comorbidities or drug allergies?</p> <ol style="list-style-type: none"><li>amoxicillin 1 g tid</li><li>amoxicillin/clavulanate 875/125 mg bid</li><li>gemifloxacin 320 mg once/day</li><li>cephalexin 500 mg bid</li></ol> <p>4. Which of the following is recommended for empiric treatment of nonsevere community-acquired pneumonia in a hospitalized, otherwise healthy 52-year-old man with no drug allergies?</p> <ol style="list-style-type: none"><li>azithromycin 500 mg IV once/day</li><li>levofloxacin 750 mg IV once/day</li><li>cefazolin 1 g IV q8h plus azithromycin 500 mg IV once/day</li><li>piperacillin/tazobactam 4.5 g IV q6h</li></ol> <p>5. Which of the following antibacterial drugs is active against atypical organisms such as <i>Mycoplasma pneumoniae</i>?</p> <ol style="list-style-type: none"><li>azithromycin</li><li>doxycycline</li><li>levofloxacin</li><li>all of the above</li></ol>	<p>6. Which of the following antibacterial drugs can prolong the QT interval?</p> <ol style="list-style-type: none"><li>azithromycin</li><li>clarithromycin</li><li>moxifloxacin</li><li>all of the above</li></ol> <p>7. Which of the following antibacterial drugs is a recommended option for outpatient treatment of community-acquired pneumonia in pregnant women?</p> <ol style="list-style-type: none"><li>amoxicillin plus azithromycin</li><li>levofloxacin</li><li>doxycycline</li><li>all of the above</li></ol> <p><b>Semglee – A New Insulin Glargine for Diabetes</b></p> <p>8. Which of the following statements about <i>Semglee</i> is true?</p> <ol style="list-style-type: none"><li>it is similar in efficacy to <i>Lantus</i></li><li>injection-site reactions are more common than with <i>Lantus</i></li><li>it can be substituted for <i>Lantus</i> without permission from the prescriber</li><li>all of the above</li></ol> <p><b>Encorafenib (Braftovi) for Metastatic Colorectal Cancer</b></p> <p>9. Which of the following statements about encorafenib is true?</p> <ol style="list-style-type: none"><li>it is FDA-approved for use with cetuximab (<i>Erbix</i>) and binimetinib (<i>Mektovi</i>) for treatment of adults with metastatic colorectal cancer with a BRAF V600E mutation in the BEACON CRC trial, treatment with encorafenib, binimetinib, and cetuximab was significantly more effective in prolonging progression-free survival than encorafenib plus cetuximab</li><li>it can prolong the QT interval</li><li>all of the above</li></ol> <p>10. BRAF V600E-mutated colorectal cancer is associated with:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>reduced overall survival</li><li>lower response rates to standard chemotherapy-based regimens used for treatment of metastatic colorectal cancer</li><li>rapid progression of disease</li><li>all of the above</li></ol>
---	--

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-21-616-H01-P; Release: January 14, 2021, Expire: January 14, 2022

Comprehensive Activity 84: 0379-0000-21-084-H01-P; Release: July 2021, Expire: July 2022

**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 avisement:** *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 10801-1757

**Service à la clientèle:**  
Tél: 800-211-2769 ou 914-235-0500  
Télec: 914-632-1733  
Courriel: [custserv@medicalletter.org](mailto:custserv@medicalletter.org)  
[www.medicalletter.org](http://www.medicalletter.org)

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

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

**Questions sur la licence d'utilisation du site:**  
Courriel: [SubQuote@medicalletter.org](mailto:SubQuote@medicalletter.org)  
Tél.: 800-211-2769  
Tarif special pour les groupes d'abonnement.

Connectez-vous:  

Copyright 2021. ISSN 1532-8120

La Lettre Médicale