La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 44, Nº 23 **8 mars 2021**

ML 1617

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

***Twirla* – Un nouveau timbre contraceptif** ..... p. 177
Pitolisant *(Wakix)* contre la narcolepsie ..... p. 179
Osilodrostat *(Isturisa)* pour la maladie de Cushing ..... p. 181
Avapritinib *(Ayvakit)* contre les TSGI ..... p. 183

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 appellez le service à la clientele: 800-211-2769

Les publications de The Medical Letter Inc. sont protégées par les règlements américains et internationaux sur le copyright.
Il est strictement interdit de transmettre, reproduire et distribuer le contenu de La Lettre Médicale.
Pour plus de renseignement, composez le 800-211-2769

La Lettre Médicale®
Sur les Médicaments et la Thérapeutique
Adaptée pour le Canada

Volume 44, Nº 23 (ML 1617) 8 mars 2021

ML 1617

DANS CE NUMÉRO

Twirla – Un nouveau timbre contraceptif ..... p. 177
Pitolisant *(Wakix)* contre la narcolepsie ..... p. 179
Osilodrostat *(Isturisa)* pour la maladie de Cushing ..... p. 181
Avapritinib *(Ayvakit)* contre les TSGI ..... p. 183

Twirla – Un nouveau timbre contraceptif

La FDA a homologué *Twirla* (Agile Therapeutics; non homologué au Canada), un timbre contraceptif contenant l'œstrogène éthinylestradiol et le progestatif lévonorgestrel, à l'intention des femmes dont l'IMC est < 30 kg/m^2. Il s'agit du deuxième timbre contraceptif à être commercialisé aux États-Unis; *Xulane* (non homologué au Canada), un timbre qui administre l'éthinylestradiol et le progestatif norelgestromine, est commercialisé depuis 2014 (*Evra*, qui administre également l'éthinylestradiol et la norelgestromine, est commercialisé au Canada depuis 2003).

CHOIX DES CONTRACEPTIFS – Les dispositifs intra-utérins (stérilets) et l'implant d'étonogestrel (*Nexplanon*) sont les méthodes de contraception réversible les plus efficaces, mais elles nécessitent une visite au bureau du médecin pour la mise en place et le retrait. Les contraceptifs hormonaux oraux, les timbres transdermiques, les anneaux vaginaux et les contraceptifs injectables sont également efficaces pour prévenir les grossesses. Les méthodes barrières et celles basées sur la fertilité sont moins efficaces[1,2].

Tableau 1. *Twirla* et *Xulane*

	Twirla	*Xulane*[1,3]
Posologie quotidienne	Éthinylestradiol à 30 µg et lévonorgestrel à 120 µg	Éthinylestradiol à 35 µg et norelgestromine à 150 µg
Exposition hormonale	Comparable à celle avec des contraceptifs oraux de même concentration	Exposition à l'éthinylestradiol 60 % plus élevée que celle avec des contraceptifs oraux de même concentration
Administration	Appliquer 1 fois par semaine pendant 3 semaines, puis 1 semaine sans timbre	Appliquer 1 fois par semaine pendant 3 semaines, puis 1 semaine sans timbre
Surface/forme	28 cm^2/ronde	14 cm^2/carrée
Coût aux É.-U.[2]	1920 $	1470 $
Coût au Canada[4]	N.H.C.	282 $

N.H.C. : non commercialisé au Canada.
1. Version générique d'*Ortho Evra*, qui n'est plus commercialisée.
2. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement d'un an; 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. Non commercialisé au Canada. *Evra*, qui administre 35 µg/jour d'éthinylestradiol et 200 µg/jour de norelgestromine est commercialisé au Canada.
4. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement d'un an en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, janvier 2021).

Résumé : Timbre d'éthinylestradiol/lévonorgestrel *(Twirla)*

- Deuxième timbre transdermique contraceptif à être commercialisé aux États-Unis.
- Non homologué au Canada.
- L'exposition quotidienne aux hormones est comparable à celle avec des contraceptifs oraux qui contiennent 30 µg d'éthinylestradiol et 120 µg de lévonorgestrel.
- L'efficacité semble être semblable à celle des contraceptifs oraux combinés à faible dose chez les femmes de poids normal (IMC < 25 kg/m^2).
- L'efficacité est réduite chez les femmes en surpoids.
- Contre-indiqué chez les femmes dont l'IMC est ≥ 30 kg/m^2.
- Les effets indésirables sont comparables à ceux des autres contraceptifs hormonaux combinés.

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

ÉTUDES CLINIQUES – Pour homologuer *Twirla*, la FDA s'est appuyée sur une étude en mode ouvert de 12 mois (SECURE) menée auprès de 1736 femmes de 18 à 35 ans ayant terminé 15 165 cycles évaluables de 28 jours. L'indice de Pearl (taux de grossesses pour 100 années-femmes d'utilisation – paramètre d'évaluation principal) était de 5,8. L'indice de Pearl s'est accru avec l'IMC; chez les femmes dont l'IMC était < 25 kg/m^2, ≥ 25 à < 30 kg/m^2 et ≥ 30 kg/m^2, il était de respectivement 3,5; 5,7 et 8,6[3].

***TWIRLA* c. *XULANE* –** *Twirla* et *Xulane* sont moins efficaces pour prévenir la grossesse chez les femmes en surpoids; ils sont contre-indiqués chez les femmes dont l'IMC est ≥ 30 kg/m^2. Avec *Twirla*, l'exposition quotidienne aux hormones est comparable à celle avec des contraceptifs oraux contenant 30 µg d'éthinylestradiol et 120 µg de lévonorgestrel. Le timbre *Xulane* entraîne une exposition à l'éthinylestradiol 60 % plus élevée que l'exposition observée avec un contraceptif oral contenant 35 µg d'éthinylestradiol[4]. Aucune étude n'en a directement comparé l'efficacité et l'innocuité.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans le cadre de l'étude clinique, des réactions au point d'application ont été signalées par 6,2 % des patientes sous *Twirla*. Les autres effets indésirables, tels que nausées et céphalées, étaient comparables à

Tableau 2. Contre-indications à l'emploi de *Twirla*

- IMC ≥ 30 kg/m²
- Grossesse
- Risque élevé de thromboembolie artérielle ou veineuse[1]
- Antécédents de cancer du sein ou d'un autre cancer sensible aux œstrogènes ou aux progestatifs
- Maladie hépatique (tumeur, hépatite virale aiguë ou cirrhose décompensée)
- Saignement utérin anormal de cause inconnue
- Céphalées avec symptômes neurologiques focaux, migraines avec aura, ou âge > 35 ans avec tout type de migraine
- Administration concomitante de médicaments contre l'hépatite C contenant l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir

1. Comprend les femmes de > 35 ans qui fument, qui présentent ou ont présenté une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire, ou qui sont atteintes de maladie cérébrovasculaire, de maladie coronarienne, de maladie valvulaire ou arythmie thrombogènes, d'hypercoagulopathie héréditaire ou acquise, d'hypertension non maîtrisée ou d'hypertension associée à une maladie vasculaire, de diabète et ont > 35 ans, de diabète et hypertension ou maladie vasculaire ou autre atteinte à un organe cible, ou de diabète présent depuis > 20 ans.

ceux observés sous les autres contraceptifs hormonaux combinés. Des saignements/microrragies imprévus d'une durée ≥ 1 jour sont survenus chez 60,4 % des femmes au cours du cycle 1 et chez 42,3 % au cours du cycle 3.

Le risque de thromboembolie veineuse (TEV) est plus élevé chez les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux combinés que chez les autres femmes; le tabagisme et l'obésité augmentent le risque encore plus. Dans l'étude SECURE, 4 femmes sous le timbre *Twirla* ont présenté une TEV; l'IMC était > 30 kg/m² dans tous les cas.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Les médicaments qui induisent l'activité enzymatique hépatique, comme la rifampine, accélèrent le métabolisme des contraceptifs hormonaux et diminuent leur efficacité; une contraception de secours est recommandée durant le traitement et pendant 28 jours après l'arrêt de l'inducteur enzymatique. La coadministration d'inhibiteurs du CYP3A4 augmente les concentrations sériques d'éthinylestradiol et le risque d'effets indésirables[5]. Les œstrogènes élèvent les concentrations sériques de globuline fixant la thyroxine; les femmes sous hormonothérapie thyroïdienne substitutive pourraient nécessiter des doses plus fortes pendant la prise de *Twirla*. L'emploi concomitant de *Twirla* et de médicaments contre l'hépatite C contenant l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir (*Viekira Pak*, *Technivie*; ni l'un ni l'autre commercialisé au Canada) augmente le taux sérique d'alanine aminotransférase et est contre-indiqué.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Un nouveau timbre *Twirla* doit être appliqué sur la fesse, le bas-ventre, le dos ou la face externe du bras le même jour chaque semaine pendant 3 semaines, suivies d'une semaine sans timbre. Chaque nouveau timbre doit être appliqué à un endroit différent du précédent. Si un timbre a été retiré pendant < 1 jour, un nouveau peut être appliqué (nouveau cycle de 4 semaines) et aucune contraception de secours n'est nécessaire. Si ≥ 1 jour s'est écoulé, un nouveau timbre doit être appliqué et une contraception de secours non hormonale doit être utilisée pendant les 7 jours suivants. Il ne doit pas s'écouler plus de 7 jours entre l'application des timbres *Twirla*.

Tableau 3. Quand appliquer *Twirla*

Population de patientes	*Application de Twirla*
Femmes sans contraceptif hormonal	Durant les 24 premières heures des règles; s'il est appliqué après ce délai, une contraception de secours est recommandée pendant 7 jours
Femmes qui passent d'un contraceptif oral combiné, du timbre *Xulane* ou d'un anneau vaginal à *Twirla*	Le premier jour du prochain cycle de traitement; s'il est appliqué > 1 semaine après le dernier comprimé actif ou le retrait du timbre ou de l'anneau, une contraception de secours est recommandée pendant 7 jours
Femmes qui passent d'un implant ou d'un stérilet hormonal à *Twirla*	Le jour du retrait de l'implant ou du stérilet
Femmes qui passent d'un contraceptif à base de progestatif seul à *Twirla*	Le premier jour du prochain cycle de traitement
Femmes qui ont subi un avortement ou une fausse-couche durant le premier trimestre	Moins de 5 jours après l'interruption de grossesse; une contraception de secours n'est pas requise si ≤ 5 jours se sont écoulés
Femmes qui ont subi un avortement ou une fausse-couche durant le deuxième trimestre	Au moins 4 semaines après l'interruption de grossesse; une contraception de secours est recommandée pendant 7 jours
Femmes qui ont accouché, mais qui n'allaitent pas	Au moins 4 semaines après l'accouchement; une contraception de secours est recommandée pendant 7 jours

CONCLUSION – Le timbre contraceptif *Twirla* (non homologué au Canada) à faible dose d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel est une option efficace pour prévenir les grossesses chez les femmes de poids normal (IMC < 25 kg/m²). Tout comme le timbre contraceptif *Xulane* (non homologué au Canada), qui contient l'éthinylestradiol et la norelgestromine, son efficacité est réduite chez les femmes en surpoids. L'exposition à l'éthinylestradiol est plus faible sous *Twirla* que sous *Xulane*, ce qui pourrait réduire le risque d'effets indésirables œstrogéniques, notamment les thromboembolies veineuses. Aucune étude clinique n'a comparé l'efficacité et l'innocuité de *Twirla* à celles de *Xulane* et d'autres contraceptifs hormonaux combinés. ■

1. Committee on Practice Bulletins-Gynecology, Long-Acting Reversible Contraception Work Group. Practice bulletin No. 186: long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. Obstet Gynecol 2017; 130:e251.
2. Choix des contraceptifs. Lettre Médicale 2018; 42:113.
3. AL Nelson et coll. Efficacy, safety, and tolerability of a levonorgestrel/ethinyl estradiol transdermal delivery system: phase 3 clinical trial results. Contraception 2020 Nov 28 (epub).
4. AM Kaunitz et coll. Low-dose levonorgestrel and ethinyl estradiol patch and pill: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2014; 123:295.
5. 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.

Pitolisant (*Wakix*) contre la narcolepsie

La FDA a homologué l'antagoniste/agoniste inverse du récepteur de l'histamine 3 (H_3) pitolisant (*Wakix* – Harmony; non homologué au Canada) pour le traitement de la somnolence diurne excessive ou la cataplexie chez les adultes atteints de narcolepsie. Il est le premier antagoniste/agoniste inverse du récepteur H_3 à être commercialisé aux États-Unis et la première substance non contrôlée à avoir reçu l'homologation de la FDA dans ces indications. Le pitolisant est commercialisé en Europe depuis 2016.

TRAITEMENT STANDARD – Somnolence Diurne Excessive – Le stimulant du SNC modafinil (*Alertec* [*Provigil* aux É.-U.] et génériques) et son énantiomère R armodafinil (*Nuvigil* et génériques; non homologué au Canada) sont utilisés depuis des années en première intention contre la somnolence diurne excessive associée à la narcolepsie. Les autres options thérapeutiques sont les stimulants sympathomimétiques tels que les sels d'amphétamine mixtes (*Adderall* et génériques) et le méthylphénidate (*Ritalin* et autres). L'inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline solriamfétol (*Sunosi*; non homologué au Canada) a reçu l'homologation de la FDA en 2019 pour le traitement de la somnolence diurne excessive associée à la narcolepsie ou à l'apnée obstructive du sommeil, mais il n'a pas été comparé aux traitements de première intention[1]. Une solution orale d'oxybate de sodium (*Xyrem*) et une autre de sels mixtes d'oxybate (*Xywav*; non homologué au Canada) sont homologuées par la FDA contre la somnolence diurne excessive associée à la narcolepsie[2], mais elles causent des effets indésirables graves sur le SNC, y compris la dépression respiratoire[3].

Cataplexie – Il arrive souvent que les patients narcoleptiques reçoivent d'abord un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) tel que la fluoxétine ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) tel que la venlafaxine hors indication pour traiter la cataplexie. Les antidépresseurs tricycliques sont également efficaces, mais leur emploi hors indication est limité par les effets indésirables anticholinergiques. Les solutions d'oxybate de sodium et de sels mixtes d'oxybate sont très efficaces pour traiter la cataplexie, mais des effets indésirables graves sur le SNC en limitent l'utilisation[2,3].

MODE D'ACTION – Chez les patients narcoleptiques, un déficit en cellules hypothalamiques produisant le neuropeptide orexine (aussi appelé hypocrétine) réduit la stimulation des neurones produisant des neurotransmetteurs favorisant l'éveil comme l'histamine. Le pitolisant se lie sélectivement aux récepteurs H_3 et agit comme antagoniste/agoniste inverse pour augmenter le taux d'histamine.

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Antagoniste/agoniste inverse du récepteur H_3
Présentation	Comprimés à 4,45 et 17,8 mg
Voie d'administration	Orale
T_{max} (médian)	3,5 heures
Métabolisme	Hépatique, principalement par le CYP2D6 et dans une moindre mesure par le CYP3A4
Excrétion	Urine (90 %; < 2 % sous forme inchangée); selles (2,3 %)
Demi-vie (médiane)	20 heures

Résumé : Pitolisant (*Wakix*)

- Premier antagoniste/agoniste inverse du récepteur H_3 à avoir reçu l'homologation de la FDA.
- Non homologué au Canada.
- Indiqué pour traiter la somnolence diurne excessive ou la cataplexie en dose uniquotidienne chez les patients atteints de narcolepsie.
- N'est pas une substance contrôlée, contrairement aux autres médicaments homologués dans ces indications.
- Dans le cadre des études cliniques, le pitolisant a davantage réduit la somnolence que le placebo chez les patients aux prises avec la somnolence diurne excessive et il a diminué les crises par rapport au placebo chez les patients atteints de cataplexie.
- Cause céphalées, insomnie, nausées et allongement de l'intervalle QT.

ÉTUDES CLINIQUES – Somnolence Diurne Excessive – Dans deux études à double insu de 8 semaines (HARMONY I et HARMONY Ibis), 261 patients aux prises avec la somnolence diurne excessive associée à la narcolepsie ont été répartis aléatoirement au pitolisant, au modafinil ou à un placebo. Le paramètre d'évaluation principal était la différence évaluée par les patients du score à l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS) après 8 semaines entre le pitolisant et le placebo, ajustée en fonction des scores à l'inclusion. Dans les deux études, le score moyen à l'ESS s'est amélioré de façon significativement plus marquée sur le plan statistique sous le pitolisant que sous le placebo, mais le pitolisant n'a pas atteint le critère prédéfini d'amélioration cliniquement significative par rapport au placebo dans une étude ni de non-infériorité par rapport au modafinil dans les deux études (voir le Tableau 2)[4,5].

Dans une étude à un seul groupe menée auprès de 104 patients aux prises avec la somnolence diurne excessive associée à la narcolepsie (HARMONY III), l'efficacité et l'innocuité du pitolisant sont demeurées constantes pendant les 12 mois du traitement. Le médicament était

Tableau 2. Résultats de quelques études cliniques portant sur le pitolisant contre la SDE

Traitement	Score ESS au départ[1]	Score ESS à 8 semaines[1]
HARMONY I (N = 95)[2]		
Pitolisant à 35,6 mg/jour[3]	17,8	12,0[4]
Modafinil à 400 mg/jour[3]	18,5	11,6
Placebo	18,9	15,6
HARMONY Ibis (N = 166)[5]		
Pitolisant à 17,8 mg/jour[3]	18,3	13,7[4,6]
Modafinil à 400 mg/jour[3]	18,1	10,3
Placebo	18,2	14,6

SDE : somnolence diurne excessive; ESS : échelle de somnolence d'Epworth.

1. Valeurs moyennes pour la population en intention de traiter. Notées de 0 à 24 sur l'échelle de somnolence d'Epworth, les valeurs élevées indiquent une probabilité plus élevée de s'endormir durant les activités quotidiennes habituelles.
2. Y Dauvilliers et coll. Lancet Neurol 2013; 12:1068.
3. Dose quotidienne maximale. La posologie a été augmentée progressivement durant les 3 premières semaines en fonction de l'efficacité et de la tolérabilité, puis est restée stable pendant les 5 dernières semaines.
4. Différence statistiquement significative contre placebo, ajustée en fonction des scores de départ (paramètre d'évaluation principal). N'a pas atteint le critère prédéfini de non-infériorité par rapport au modafinil.
5. Non publiée; un résumé des données est accessible à : https://bit.ly/2LqPP9u.
6. N'a pas atteint le critère prédéfini de différence cliniquement significative (3 points) par rapport au placebo.

Tableau 3. Quelques médicaments contre la narcolepsie

Médicament	Annexe de la DEA	Quelques présentations	Posologie d'entretien habituelle (adultes)	Coût aux É.-U.[1]	Coût au Canada[8]
Armodafinil – générique *Nuvigil* (Teva)	C-IV	co. à 50, 150, 200, 250 mg	SDE : 150-250 mg 1 f.p.j.[2]	65,90 926,40	N.H.C. N.H.C.
Modafinil – générique *Alertec* (Teva); *Provigil* (Cephalon) aux É.-U.	C-IV	co. à 100, 200 mg[9]	SDE : 200-400 mg 1 f.p.j.[2]	60,10 1958,80	55,80 92,40
Méthylphénidate – générique *Ritalin* (Novartis)	C-II	co. à 5, 10, 20 mg[11]	SDE : 20-30 mg répartis 2 f.p.j.	14,60 56,20	13,30 28,10
Sels mixtes d'amphétamines[10] – générique *Adderall XR* (Takeda); *Adderall* (Shire) aux É.-U.	C-II	co. à 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 20, 30 mg[12]	SDE : 20-60 mg répartis 2 f.p.j.	20,20 491,40	36,60 154,60
Solriamfétol – *Sunosi* (Jazz)	C-IV	co. à 75, 150 mg	SDE : 37,5-150 mg 1 f.p.j.[3]	660,00	N.H.C.
Pitolisant – *Wakix* (Harmony)	NC	co. à 4,45, 17,8 mg	SDE/cataplexie : 17,8-35,6 mg 1 f.p.j.[2-4]	6480,90	N.H.C.
Oxybate de sodium[5] – *Xyrem* (Jazz)	C-III	solution orale de 500 mg/mL	SDE/cataplexie : 4,5-9 g répartis 2 fois tous les soirs[2]	7665,20	243,00[16]
Oxybates mixtes[5,6] – *Xywav* (Jazz)	C-III	solution orale de 500 mg/mL	SDE/cataplexie : 4,5-9 g répartis 2 fois tous les soirs[2]	7665,20	N.H.C.
Clomipramine[7,10] – générique	NC	co. à 25, 50, 75 mg[13]	Cataplexie : 25-150 mg/jour qAM ou répartis[4]	141,20	10,30
Fluoxétine[7,10] – générique	NC	caps. à 10, 20, 40 mg; co. à 10, 20, 60 mg; solution de 20 mg/5 mL[14]	Cataplexie : 20-80 mg qAM[2,4]	5,40	9,90
Venlafaxine à libération prolongée[7,10] – générique	NC	caps., co. ER à 37,5, 75, 150 mg; co. ER à 225 mg[15]	Cataplexie : 37,5-150 mg qAM[2,3]	9,00	2,70

DEA : *Drug Enforcement Administration*; SDE : somnolence diurne excessive; ER : libération prolongée; NC : substance non contrôlée; N.H.C : non homologué au Canada; f.p.j. : fois par jour

1. 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 d'entretien 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.
2. Il faut ajuster la dose dans les cas d'insuffisance hépatique.
3. Il faut ajuster la dose dans les cas d'insuffisance rénale.
4. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose chez les patients qui ne sont pas des métaboliseurs rapides du CYP2D6.
5. Commercialisé exclusivement dans le cadre d'un programme REMS (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*).
6. Oxybates de calcium, de magnésium, de potassium et de sodium.
7. Non homologué par la FDA dans cette indication.
8. 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 d'entretien 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).
9. Seuls les comprimés à 100 mg sont commercialisés au Canada.
10. Non homologué au Canada pour la prise en charge de la narcolepsie.
11. Seuls les comprimés à 10 mg sont commercialisés au Canada.
12. Commercialisé au Canada en comprimés à 5, 10, 15, 20, 25 et 30 mg.
13. Commercialisé au Canada en comprimés à 10, 25 et 50 mg.
14. Commercialisé au Canada en capsules à 10, 20 mg et en solution de 20 mg/5 mL.
15. Commercialisé au Canada en capsules à libération prolongée à 37,5, 75 et 150 mg.
16. Prix obtenu auprès du fabricant.

plus efficace et mieux toléré en monothérapie qu'en traitement d'appoint[6].

Cataplexie – Dans une étude à double insu de 7 semaines, 106 patients narcoleptiques qui subissaient ≥ 3 crises de cataplexie par semaine ont été répartis aléatoirement à un traitement uniquotidien par le pitolisant ou un placebo. La baisse par rapport au départ du nombre hebdomadaire de crises de cataplexie (paramètre d'évaluation principal) était significativement plus marquée sous le pitolisant (de 9,1 à 2,3; -75 %) que sous le placebo (de 7,3 à 4,5; -38 %). La fréquence des hallucinations et les mesures de la qualité de vie se sont également améliorées de façon significativement plus marquée sous le pitolisant que sous le placebo[7].

Dans une analyse *a posteriori* des 61 % de patients ayant subi des crises de cataplexie dans le cadre de l'étude HARMONY I, le nombre quotidien de crises était significativement plus faible sous le pitolisant que sous le placebo (0,18 c. 0,39 crise/jour)[4].

EFFETS INDÉSIRABLES – Les effets indésirables du pitolisant les plus souvent rapportés dans les études cliniques étaient céphalées (18 c. 15 % sous le placebo), insomnie (6 c. 2 %) et nausées (6 c. 3 %).

Le pitolisant allonge l'intervalle QT et ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent un allongement connu de l'intervalle QT, des antécédents d'arythmie cardiaque, de bradycardie symptomatique, d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie. Il est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) et n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (DFGe < 15 mL/min/1,73 m^2).

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Le pitolisant n'a pas été associé à des effets indésirables chez la mère ou le fœtus pendant la grossesse, mais les données sont limitées. Dans le cadre des études animales, l'administration de doses de pitolisant supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme a entraîné des toxicités maternelles et embryofœtales.

Le pitolisant n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes qui allaitent. Le médicament est sécrété dans le lait des rates qui allaitent.

INTERACTIONS MÉDICAMENT-GÉNOME – Le pitolisant est métabolisé principalement par le CYP2D6 et dans une moindre mesure par le CYP3A4. Chez les patients sous un inhibiteur puissant du CYP2D6 et les métaboliseurs lents du CYP2D6, la dose quotidienne de pitolisant ne doit pas dépasser 17,8 mg.

Si un patient commence à prendre un inhibiteur puissant du CYP2D6 en concomitance, la dose de pitolisant doit être réduite de moitié. Chez les patients qui entreprennent un traitement par un inducteur puissant du CYP3A4, la dose de pitolisant doit être doublée sur une période de 7 jours pour atteindre un maximum de 35,6 mg/jour[8].

Le pitolisant est un faible inducteur du CYP3A4. Il pourrait abaisser les concentrations sériques et éventuellement l'efficacité des substrats sensibles du CYP3A4, comme les contraceptifs oraux. Les femmes doivent utiliser une méthode de contraception non hormonale pendant un traitement par le pitolisant et durant 21 jours après y avoir mis fin.

Le pitolisant ne doit pas être utilisé avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT[9]. L'emploi concomitant d'antagonistes du récepteur H_1 à action centrale comme la diphénhydramine pourrait réduire l'efficacité du pitolisant.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – La dose initiale recommandée de pitolisant est de 8,9 mg (deux comprimés à 4,45 mg) une fois par jour au réveil. La dose quotidienne doit passer à 17,8 mg après 1 semaine (2 semaines chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée). Si nécessaire, la dose peut passer à 35,6 mg (deux comprimés à 17,8 mg) après une semaine supplémentaire, sauf chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFGe 15-59 mL/min/1,73 m^2). Chez les patients qui sont des métaboliseurs lents connus du CYP2D6, la dose maximale recommandée est de 17,8 mg. Il faut sauter une dose oubliée.

CONCLUSION – Dans les études cliniques, l'antagoniste/agoniste inverse du récepteur de l'histamine 3 (H_3) pitolisant (*Wakix*; non homologué au Canada) s'est révélé être plus efficace que le placebo contre la somnolence diurne excessive et la cataplexie chez les patients narcoleptiques, mais il ne s'est pas montré être plus efficace que les autres médicaments utilisés dans ces indications et il est très coûteux. Il faut d'abord faire l'essai de médicaments commercialisés sous forme générique (p. ex. modafinil ou armodafinil [non homologué au Canada] contre la somnolence diurne excessive; un ISRS ou un IRSN pour la cataplexie). ■

1. Solriamfétol (Sunosi) contre la somnolence diurne excessive. Lettre Médicale 2019; 43:84.
2. JF Pagel. Excessive daytime sleepiness. Am Fam Physician 2009; 79:391.
3. TI Morgenthaler et coll. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. Sleep 2007; 30:1705.
4. Y Dauvilliers et coll. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. Lancet Neurol 2013; 12:1068.
5. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Wakix. November 19, 2015. Accessible à : https://bit.ly/2LqPP9u. Consulté le 21 janvier 2021.
6. Y Dauvilliers et coll. Long-term use of pitolisant to treat patients with narcolepsy: Harmony III study. Sleep 2019; 42:zsz174.
7. Z Szakacs et coll. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2017; 16:200.
8. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. Med Lett Drugs Ther 2019 September 10 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.
9. RL Woosley et coll. QT drugs list. Accessible à : www.crediblemeds.org. Consulté le 21 janvier 2021.

Osilodrostat (*Isturisa*) pour la maladie de Cushing

La FDA a homologué l'inhibiteur de la synthèse du cortisol osilodrostat (*Isturisa* – Recordati; non homologué au Canada) pour le traitement oral de la maladie de Cushing chez les adultes lorsque la résection chirurgicale de l'adénome hypophysaire n'est pas une option ou n'a pas été curative. L'osilodrostat est le premier inhibiteur de la synthèse du cortisol à être homologué dans cette indication aux É.-U. D'autres inhibiteurs oraux de la stéroïdogenèse, comme le kétoconazole et la métyrapone (non homologuée au Canada), sont utilisés hors indication depuis de nombreuses années dans cette indication.

MALADIE DE CUSHING – La maladie de Cushing, qui survient le plus souvent chez les femmes de 20 à 50 ans, est une forme d'hypercortisolisme secondaire à un adénome hypophysaire sécrétant de façon autonome des quantités excessives de corticostimuline (ACTH). Les manifestations cliniques sont l'accumulation progressive de graisse et l'obésité centrale, l'hypertension, les ecchymoses fréquentes, les stries, l'atrophie cutanée, l'hyperpigmentation, les infections fongiques cutanées, l'intolérance au glucose, l'apnée du sommeil, la fonte et la faiblesse musculaires proximales, la perte osseuse, l'hypogonadisme et les troubles psychiatriques tels que la dépression. Les patients atteints de la maladie de Cushing sont exposés à un risque accru de coronaropathie, d'AVC, de thromboembolie veineuse et d'infections graves[1].

TRAITEMENT STANDARD – L'exérèse de l'adénome par approche transphénoïdale est le traitement de choix chez la plupart des patients atteints de la maladie de Cushing, mais lorsque la chirurgie est retardée, contre-indiquée ou inefficace, la pharmacothérapie est généralement recommandée, souvent en association avec la radiothérapie.

Un inhibiteur de la stéroïdogenèse est généralement administré d'abord pour le traitement pharmacologique de la maladie de Cushing. L'antifongique **kétoconazole**, qui inhibe plusieurs étapes de la synthèse du cortisol, est relativement peu coûteux, mais il interagit avec de nombreux médicaments, dépend de l'acidité gastrique pour être absorbé, doit être évité pendant la grossesse, et peut causer l'hépatotoxicité et, chez les hommes, la gynécomastie et l'impuissance. L'inhibiteur de la 11-bêta-hydroxylase **métyrapone** (*Metopirone*), qui est homologué par la FDA à des fins diagnostiques pour tester la fonction

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Inhibiteur de la synthèse du cortisol
Présentation	Comprimés à 1, 5 et 10 mg
Voie d'administration	Orale
T_{max}	1 heure (2,5 heures avec un repas riche en graisses)
Métabolisme	Multiples isoenzymes du cytochrome P450, y compris les CYP3A4 et 2B6, et les UDP-glucuronyltransférases
Élimination	Principalement dans l'urine (90,6 %) sous forme de métabolites
Demi-vie	4 heures

de l'ACTH, réduit rapidement la synthèse du cortisol et peut être utilisé chez les femmes enceintes. L'agent cytotoxique surrénalien et inhibiteur de plusieurs enzymes de la stéroïdogenèse surrénalienne **mitotane** (*Lysodren*) qui est homologué par Santé Canada et la FDA pour le traitement du carcinome surrénalien est également efficace contre la maladie de Cushing, mais il commence à agir lentement, sa demi-vie est très longue, il est un puissant tératogène et inducteur du CYP3A4 et il peut causer l'hyposurrénalisme permanent ainsi que de nombreuses autres toxicités. Il serait utile d'associer plusieurs inhibiteurs de la stéroïdogenèse chez certains patients atteints d'hypercortisolisme grave. Si un inhibiteur de la stéroïdogenèse est contre-indiqué ou inefficace, il est possible d'y ajouter ou d'y substituer un médicament ciblant l'hypophyse, comme la cabergoline (hors indication) ou le pasiréotide (*Signifor*); il est également possible d'essayer l'antagoniste des récepteurs des glucocorticoïdes mifépristone (*Korlym*)[2-5]. La mifépristone n'est pas commercialisée au Canada en entité unique pour le traitement de la maladie de Cushing.

MODE D'ACTION – Comme la métyrapone, l'osilodrostat abaisse le taux de cortisol en inhibant la 11-bêta-hydroxylase, l'enzyme surrénalienne responsable de l'étape finale de la synthèse du cortisol. Il inhibe aussi l'aldostérone synthase[6].

ÉTUDES CLINIQUES – L'homologation de l'osilodrostat par la FDA reposait sur une étude (LINC 3) menée auprès de 137 personnes de 18 à 75 ans atteintes de la maladie de Cushing qui avaient refusé l'exérèse par approche transphénoïdale ou y avaient obtenu une réponse inadéquate. Après un traitement de 26 semaines en mode ouvert par l'osilodrostat (augmentation progressive de la dose de 12 semaines et traitement d'entretien de 14 semaines), 71 patients ayant répondu au traitement ont été inscrits à une phase avec répartition aléatoire et à double insu de 8 semaines au cours de laquelle ils ont poursuivi le traitement ou sont passés au placebo. Le maintien pendant 24 heures du taux urinaire de cortisol libre à la limite supérieure de la normale ou en deçà après la phase à double insu (paramètre d'évaluation principal) a été possible chez 86 % des patients toujours sous l'osilodrostat et chez 29 % des patients qui étaient passés au placebo[7].

EFFETS INDÉSIRABLES – L'hypocortisolisme entraînant l'insuffisance surrénalienne est survenu chez 43 % des patients sous l'osilodrostat dans le cadre de l'étude LINC 3; la plupart des cas ont pu être pris en charge par une réduction de la dose ou l'administration de glucocorticoïdes[7]. Fatigue, nausées, céphalées et œdème sont survenus chez > 20 % des patients chacun, et l'hypertension chez 10 % d'entre eux. L'hirsutisme et l'acné ont été rapportés chez 9 à 10 % des femmes sous le médicament. Certains de ces effets indésirables pourraient avoir été causés par l'insuffisance surrénalienne, le sevrage du cortisol ou l'accumulation des précurseurs d'hormones surrénaliennes et d'androgènes.

L'osilodrostat cause l'hypokaliémie. Le médicament allonge également l'intervalle QT et pourrait augmenter le risque d'arythmies cardiaques telles que les torsades de pointes. Un ECG doit être effectué avant d'entreprendre un traitement par l'osilodrostat, une semaine après avoir instauré le traitement et au besoin par la suite. Il faut envisager d'interrompre temporairement le médicament si l'intervalle QTc est > 480 ms. L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant d'instaurer l'osilodrostat, et la kaliémie et la magnésémie doivent être surveillées périodiquement pendant le traitement; des suppléments de potassium et, dans certains cas, des antagonistes des minéralocorticoïdes tels que la spironolactone pourraient être nécessaires.

Résumé : Osilodrostat *(Isturisa)*

- Premier inhibiteur de la synthèse du cortisol à recevoir l'homologation de la FDA pour le traitement de la maladie de Cushing; d'autres inhibiteurs de la stéroïdogenèse tels que le kétoconazole et la métyrapone sont utilisés hors indication depuis des années.
- Non homologué au Canada.
- Dans une étude clinique, significativement plus de patients ont maintenu un taux urinaire normal de cortisol libre sous l'osilodrostat comparativement au placebo.
- Peut causer l'insuffisance surrénalienne, l'allongement de l'intervalle QT, l'hypokaliémie, l'œdème, la hausse de la tension artérielle et (chez les femmes) l'hirsutisme et l'acné.
- Administré deux fois par jour par voie orale; il est nécessaire d'ajuster la posologie lors de la coadministration d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du CYP3A4 ou d'inducteurs du CYP2B6
- Le prix d'achat en gros pour un approvisionnement de 30 jours à la dose d'entretien habituelle la plus faible est de 14 388 $ US.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – La maladie de Cushing non maîtrisée est elle-même associée à la mortalité maternelle et fœtale. L'osilodrostat n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Chez les lapines, de fortes doses du médicament administrées pendant la gestation étaient associées à une réduction de la viabilité fœtale. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant un traitement par l'osilodrostat et pendant une semaine après l'arrêt du médicament.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Les inhibiteurs du CYP3A4 tels que le kétoconazole augmentent les concentrations sériques d'osilodrostat et le risque de toxicité; la dose d'osilodrostat doit être réduite de moitié lors de la prise concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4. Les inducteurs des CYP3A4 et 2B6 (p. ex. la carbamazépine) diminuent les concentrations sériques de l'osilodrostat et son efficacité. Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose d'osilodrostat si un inducteur puissant des CYP3A4 ou 2B6 est administré en concomitance, ou de la diminuer à l'arrêt de l'inducteur[8].

L'osilodrostat est un inhibiteur des CYP1A2 et 2C19 et pourrait augmenter les concentrations sériques des médicaments métabolisés par ces isoenzymes (p. ex. théophylline et phénytoïne).

La prise d'osilodrostat avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT pourrait avoir des effets additifs[9].

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – La dose initiale recommandée d'osilodrostat est de 2 mg deux fois par jour avec ou sans nourriture. La dose doit être réduite à 1 mg deux fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) et à 1 mg une fois par jour le soir dans les cas d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). Il faut sauter une dose

Tableau 2. Inhibiteurs de la stéroïdogenèse par voie orale contre la maladie de Cushing

Médicament	Posologie d'entretien habituelle	Coût aux É.-U.[1]	Coût au Canada[5]
Kétoconazole[2,6] – générique	400-1200 mg/jour répartis en 2-3 doses[3]	104,50 $	56,40 $
Métyrapone[2,4] – *Metopirone* (Laboratoire HRA)	500-4500 mg/jour répartis en 2-4 doses	1758,30	N.H.C.
Mitotane[2,4,6] – *Lysodren* (Laboratoire HRA)	4000-8000 mg/jour répartis en 3 doses	2213,00	2478,80
Osilodrostat[4] – *Isturisa* (Recordati)	2-7 mg 2 f.p.j. (max. 30 mg 2 f.p.j.)[3]	14 388,00	N.H.C.

N.H.C. : non homologué au Canada; f.p.j. : fois par jour
1. 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 d'entretien habituelle la plus faible; 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.
2. Non homologué par la FDA dans cette indication.
3. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose dans les cas d'insuffisance hépatique.
4. Accessible exclusivement dans certaines pharmacies spécialisées.
5. 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 d'entretien habituelle la plus faible en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, janvier 2021).
6. Non homologué par Santé Canada dans cette indication.

oubliée. Si nécessaire, la dose peut être augmentée toutes les deux semaines par paliers de 1 à 2 mg jusqu'à 10 mg deux fois par jour, puis par paliers de 5 mg jusqu'à un maximum de 30 mg deux fois par jour.

Le taux urinaire de cortisol libre sur 24 heures doit être mesuré au moins deux fois toutes les 1 à 2 semaines après l'instauration de l'osilodrostat jusqu'au maintien de la réponse clinique adéquate, et au moins 1 à 2 fois par mois ensuite. Si le taux de cortisol sérique ou plasmatique passe sous l'intervalle cible et que des symptômes d'insuffisance surrénalienne se manifestent, il faut stopper le médicament et entreprendre une glucocorticothérapie. Il faudra probablement mettre fin au traitement si le patient est hospitalisé en raison d'une atteinte grave ou s'il doit subir une intervention chirurgicale ou recevoir une anesthésie générale. Après une interruption, il faut reprendre le traitement par l'osilodrostat à une dose plus faible.

CONCLUSION – L'osilodrostat (*Isturisa*; non homologué au Canada), le premier inhibiteur de la synthèse du cortisol à avoir reçu l'homologation de la FDA pour le traitement de la maladie de Cushing, semble être efficace lorsque l'exérèse chirurgicale de l'adénome hypophysaire n'est pas indiquée, souhaitée ni efficace. Il cause des effets indésirables graves, notamment l'insuffisance surrénalienne et les arythmies cardiaques, et il interagit avec de nombreux médicaments. On ignore comment l'osilodrostat se compare aux inhibiteurs de la stéroïdogenèse moins coûteux tels que le kétoconazole et la métyrapone, qui sont utilisés hors indication depuis des années pour le traitement de la maladie de Cushing. ■

1. S Melmed. Pituitary-tumor endocrinopathies. N Engl J Med 2020; 382:937.
2. RA Feelders. et coll. Advances in the medical treatment of Cushing's syndrome. Lancet Diabetes Endocrinol 2018 ;7:300.
3. NA Tritos et BMK Biller. Current management of Cushing's disease. J Intern Med 2019; 286:526.
4. M Theodoropoulou et MJ Reincke. Tumor-directed therapeutic targets in Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104:925.
5. LK Nieman et coll. Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100:2807.
6. JA Dougherty et coll. Osilodrostat: a novel steroidogenesis inhibitor to treat Cushing's disease. Ann Pharmacother 2020 November 3 (epub).
7. R Pivonello et coll. Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8:748.
8. 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.
9. RL Woosley et coll. QT drugs list. Accessible à : www.crediblemeds.org. Consulté le 21 janvier 2021.

Avapritinib (*Ayvakit*) contre les TSGI

La FDA a homologué l'inhibiteur de la tyrosine kinase par voie orale avapritinib (*Ayvakit* – Blueprint Medicines; non homologué au Canada) pour le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (TSGI) non résécables ou métastatiques exprimant une mutation D842V du gène codant le récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA) ou une autre mutation de l'exon 18 du PDGFRA. L'avapritinib est le premier médicament à recevoir l'homologation dans cette indication aux États-Unis.

TRAITEMENT STANDARD – Les TSGI sont les lésions malignes les plus courantes du mésenchyme du tube digestif. Environ 80 % des TSGI sont causées par des mutations du récepteur KIT de la tyrosine kinase et environ 5 à 10 % par des mutations du PDGFRA[1]. La mutation D842V du PDGFRA est la mutation de l'exon 18 la plus courante.

L'inhibiteur de la tyrosine kinase par voie orale imatinib (*Gleevec* et génériques) est le traitement de première intention standard des TSGI avancées ou métastatiques. Il permet de prolonger la survie sans progression et la survie globale chez jusqu'à 85 % des patients, mais une résistance apparaît chez la plupart des sujets dont l'atteinte est métastatique. Le sunitinib (*Sutent*), un autre inhibiteur oral de la tyrosine kinase, et le régorafénib (*Stivarga*), un inhibiteur de la multikinase, sont homologués par Santé Canada et la FDA en deuxième et troisième intention, respectivement. Les TSGI exprimant des mutations D842V du PDGFRA sont réfractaires aux traitements standards[2-4].

MODE D'ACTION – L'avapritinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase qui cible de multiples mutations du PDGFRA, y compris la mutation D842V et les mutations KIT; il empêche

Résumé : Avapritinib *(Ayvakit)*

- Inhibiteur de la tyrosine kinase par voie orale homologué par la FDA pour le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (TSGI) non résécables ou métastatiques exprimant une mutation D842V du gène codant le récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA) ou une autre mutation de l'exon 18 du PDGFRA chez les adultes.
- Non homologué au Canada.
- Dans une étude clinique, environ 60 % des patients sous l'avapritinib ont obtenu une réponse d'une durée de ≥ 6 mois.
- Des effets indésirables graves sont survenus chez plus de 50 % des patients sous le médicament.

l'autophosphorylation et l'activation des récepteurs PDGFRA et KIT ainsi que la prolifération des cellules tumorales.

ÉTUDES CLINIQUES – L'homologation de l'avapritinib était basée sur les résultats d'une étude de phase I (NAVIGATOR) menée en mode ouvert auprès de 43 patients atteints de TSGI non résécables exprimant une mutation de l'exon 18 du PDGFRA (38 avaient une mutation D842V). La durée médiane du suivi était de 10,6 mois. Le taux de réponse global était de 84 % (7 % de réponses complètes) chez les patients dont la tumeur exprimait une mutation de l'exon 18 du PDGFRA, et de 89 % (8 % de réponses complètes) chez les patients dont la tumeur exprimait une mutation D842V. La durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte, mais 61 % des patients dont la tumeur exprimait une mutation de l'exon 18 du PDGFRA et 59 % des patients dont la tumeur exprimait une mutation D842V ont obtenu une réponse d'une durée ≥ 6 mois[5].

EFFETS INDÉSIRABLES – Les effets indésirables fréquemment liés à l'avapritinib durant l'étude NAVIGATOR (n = 204) étaient œdème (72 %), nausées (64 %), fatigue (61 %), troubles cognitifs (48 %), larmoiement accru (33 %) et changement de la couleur des cheveux (21 %). Des effets indésirables graves sont survenus chez 52 % des patients sous le médicament; l'anémie (9 %) était l'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté. Une hémorragie intracrânienne a été observée chez 1 % des patients atteints de TSGI sous l'avapritinib.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Les femmes enceintes ne doivent pas prendre l'avapritinib. Dans des études animales, le médicament s'est montré être tératogène et embryotoxique à des expositions environ 2,7 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose recommandée. Les femmes en âge de procréer et leur partenaire masculin doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par l'avapritinib et pendant les 6 semaines qui suivent la dernière dose.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – *In vitro*, l'avapritinib est métabolisé principalement par le CYP3A4 et dans une moindre mesure par le CYP2C9. L'emploi concomitant d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A doit être évité; la dose d'avapritinib doit être réduite à 100 mg une fois par jour s'il est nécessaire d'administrer un inhibiteur modéré du CYP3A en concomitantce[6].

Il n'existe pas de données relatives à la présence d'avapritinib dans le lait maternel ni à ses effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait. Les femmes ne doivent pas allaiter durant le traitement ni pendant les deux semaines qui suivent la dernière dose.

POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT – L'avapritinib est présenté en comprimés de 100, 200 et 300 mg. La dose recommandée est de 300 mg une fois par jour, au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas. Il faut poursuivre le traitement jusqu'à ce que la maladie progresse ou qu'une toxicité inacceptable se manifeste. La monographie précise un certain nombre d'ajustements posologiques nécessaires si des effets indésirables surviennent. Le prix pour un traitement de 30 jours est de 32 000 $ US[7].

CONCLUSION – L'inhibiteur de la tyrosine kinase par voie orale avapritinib (*Ayvakit*; non homologué au Canada) semble être efficace pour le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (TSGI) non résécables ou métastatiques exprimant une mutation D842V du gène codant le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA) qui ne répondent généralement pas à l'imatinib (*Gleevec* et génériques), au sunitinib (*Sutent*) ni au régorafénib (*Stivarga*). Des effets indésirables graves sont survenus chez plus de 50 % des patients ayant pris le médicament. ■

1. V Indio et coll. Integrated molecular characterization of gastrointestinal stromal tumors (GIST) harboring the rare D842V mutation in PDGFRA gene. Int J Mol Sci 2018; 19:732.
2. K Akahoshi et coll. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. World J Gastroenterol 2018; 24:2806.
3. S Farag et coll. Revolutions in treatment options in gastrointestinal stromal tumours (GISTs): the latest updates. Curr Treat Options Oncol 2020; 21:55.
4. Regorafenib (Stivarga) for metastatic colon cancer and GIST. Med Lett Drugs Ther 2013; 55:36.
5. MC Heinrich et coll. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumors (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol 2020; 21:935.
6. 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.
7. 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
- Comprimés de sulfate de sodium *(Sutab)* pour se préparer à la coloscopie
- Olicéridine *(Olinvyk)* – Un nouvel opioïde contre la douleur intense
- Colchicine à faible dose pour la maladie coronarienne

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 01/01/2021. 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:
Michael P. Viscusi, Pharm.D., Associate Editor: no disclosure or potential conflict of interest to report.

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 *Twirla*, the transdermal contraceptive patch containing levonorgestrel and ethinyl estradiol.
2. Review the efficacy and safety of pitolisant *(Wakix)* for treatment of narcolepsy.
3. Review the efficacy and safety of osilodrostat *(Isturisa)* for treatment of Cushing's disease.
4. Review the efficacy and safety of avapritinib *(Ayvakit)* for treatment of gastrointestinal stromal tumors harboring a PDGFRA exon 18 mutation.

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

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 1617 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #21-30 in Comprehensive Activity #84, available July 2021)

***Twirla* — A New Contraceptive Patch**

1. Which of the following contraceptive methods is the most effective?
   a. etonogestrel implant
   b. combination oral contraceptive
   c. hormonal vaginal ring
   d. diaphragm

2. The *Twirla* contraceptive patch:
   a. is most effective in women with a BMI <25 kg/m^2
   b. was associated with venous thromboembolism in women with a BMI ≤30 kg/m^2 in the SECURE trial
   c. produces 60% higher ethinyl estradiol exposure than the same dose of oral ethinyl estradiol
   d. all of the above

3. Which of the following is a candidate for the *Twirla* patch?
   a. a 40-year-old woman with a BMI of 28 kg/m^2 who smokes
   b. a 24-year-old woman with a BMI of 32 kg/m^2 and a history of seizures
   c. a 37-year-old woman with a BMI of 25 kg/m^2 and a history of migraine headaches with aura
   d. a 27-year-old woman with a BMI of 24 kg/m^2 and dysmenorrhea

Pitolisant *(Wakix)* for Narcolepsy

4. Pitolisant improves narcolepsy symptoms by:
   a. increasing orexin production
   b. increasing histamine levels
   c. decreasing serotonin reuptake
   d. decreasing melatonin production

5. The efficacy of pitolisant was evaluated in two 8-week clinical trials in patients with excessive daytime sleepiness due to narcolepsy. The drug:
   a. was significantly more effective than modafinil in reducing scores on a sleepiness scale in one trial but not the other
   b. produced statistically significant reductions in sleepiness scores compared to placebo in one trial but not the other
   c. met the prespecifed criteria for clinically significant improvement compared to placebo in one trial but not the other
   d. reduced scores on a sleepiness scale from baseline by about 10 points in both trials

6. Which of the following statements about use of pitolisant with other drugs is true?
   a. pitolisant should not be used with other drugs that also prolong the QT interval
   b. centrally acting antihistamines may reduce the effectiveness of pitolisant
   c. the dosage of pitolisant should be increased in patients taking a strong CYP3A4 inducer
   d. all of the above

Osilodrostat *(Isturisa)* for Cushing's Disease

7. The treatment of choice for most patients with Cushing's disease is:
   a. surgical resection of the pituitary adenoma
   b. radiation of the pituitary adenoma
   c. pharmacotherapy with a cortisol synthesis inhibitor
   d. pharmacotherapy with mifepristone

8. FDA approval of osilodrostat was based on the results of a clinical trial:
   a. comparing it to surgical resection for initial treatment
   b. comparing it to ketoconazole in patients with an inadequate response to surgical resection
   c. comparing it to placebo in patients who responded to the drug during the open-label phase of the trial
   d. comparing it to placebo as adjunctive treatment in patients undergoing surgical resection

9. Osilodrostat can cause:
   a. adrenal insufficiency
   b. hypokalemia
   c. QT-interval prolongation
   d. all of the above

Avapritinib *(Ayvakit)* for GIST

10. In an open-label trial in patients with unresectable GIST who were treated with avapritinib, the overall response rate in patients with tumors harboring a D842V mutation was:
    a. 36%
    b. 54%
    c. 69%
    d. 89%

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-21-617-H01-P; Release: January 28, 2021, Expire: January 28, 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 avertissement:*The Medical Letter* est une organisation à but non lucratif qui fournit des recommendations 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 dommage-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
Télec.: 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 special pour les groupes d'abonnement.

Connectez-vous:

Copyright 2021. ISSN 1532-8120