

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 45, N° 3

31 mai 2021

ML
1623

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

En bref – Expansion de l'indication de sacubitril/valsartan (<i>Entresto</i>)	p. 17
Évinacumab (<i>Evkeeza</i>) pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote	p. 18
Vibégron (<i>Gemtesa</i>) contre la vessie hyperactive.....	p. 19
Fluvoxamine pour le traitement de la COVID-19?.....	p. 21
Onguent de tirbanibuline à 1 % (<i>Klisyri</i>) contre les kératoses actiniques	p. 22
En bref – Nouvelles recommandations américaines pour les infections gonococciques ..	p. 24

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 45, N° 3 (ML 1623)

31 mai 2021

ML
1623

DANS CE NUMÉRO

En bref – Expansion de l'indication de sacubitril/valsartan (<i>Entresto</i>)	p. 17
Évinacumab (<i>Evkeeza</i>) pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote	p. 18
Vibégron (<i>Gemtesa</i>) contre la vessie hyperactive	p. 19
Fluvoxamine pour le traitement de la COVID-19?	p. 21
Onguent de tirbanibuline à 1 % (<i>Klisyri</i>) contre les kératoses actiniques	p. 22
En bref – Nouvelles recommandations américaines pour les infections gonococciques	p. 24

EN BREF

Expansion de l'indication de sacubitril/valsartan (*Entresto*)

En 2015, la FDA a homologué l'association à dose fixe de l'inhibiteur de la néprilysine sacubitril et de l'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) valsartan (*Entresto* – Novartis) par voie orale pour réduire le risque de décès d'origine cardiovasculaire et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (IC) chez les adultes atteints d'IC chronique (classes II-IV de la NYHA) avec fraction d'éjection réduite (ICFER; FEVG < 40 %); au Canada, *Entresto* est homologué pour le traitement de l'IC de classe II ou III selon la NYHA avec fraction d'éjection réduite pour diminuer l'incidence des décès d'origine cardiovasculaire et des hospitalisations pour IC¹. L'indication est maintenant élargie aux É.U. pour inclure les patients atteints d'IC chronique, quelle que soit la FEVG; la monographie précise que les bienfaits sont les plus clairement évidents chez les patients dont la FEVG est inférieure à la normale. *Entresto* est le premier médicament à avoir reçu l'homologation de la FDA pour cette indication.

TYPES D'IC – Près de la moitié des patients atteints d'IC sont atteints d'ICFER, près de la moitié sont atteints d'IC à fraction d'éjection préservée (ICFEP; FEVG ≥ 50 %); le reste des patients sont atteints d'IC à fraction d'éjection moyenne (ICFEM; FEVG 41-49 %).

ÉTUDE CLINIQUE – L'homologation par la FDA de l'expansion de l'indication d'*Entresto* reposait sur une étude à double insu (PARAGON-HF) menée auprès de 4822 patients atteints d'IC de classe II-IV selon la NYHA, avec FEVG ≥ 45 %, taux élevé de peptides natriurétiques et cardiopathie structurelle. Le paramètre d'évaluation principal était composé du nombre total d'hospitalisations pour IC et de décès d'origine cardiovasculaire. Après un suivi médian de 35 mois, on a observé 894 événements du paramètre d'évaluation principal chez les 526 patients répartis aléatoirement à l'association sacubitril/valsartan à 97/103 mg deux fois par jour, et 1009 événements chez les 557 patients répartis aléatoirement au

valsartan à 160 mg deux fois par jour (RR : 0,87; IC à 95 % : 0,75-1,01)². Bien que la signification statistique ait été frôlée de peu, les analyses de sous-groupes pointaient vers un bienfait chez les patients sous le sacubitril/valsartan de sexe féminin et ceux dont la FEVG se situait entre 45 et 57 %.

POSOLOGIE – La dose initiale recommandée de sacubitril/valsartan chez les adultes est de 49/51 mg deux fois par jour. La dose doit être doublée toutes les 2 à 4 semaines selon la tolérabilité jusqu'à une dose finale de 97/103 mg. Le traitement par un inhibiteur de l'ECA doit être interrompu 36 heures avant d'instaurer *Entresto*. Chez les patients qui ne recevaient pas un inhibiteur de l'ECA ni un ARA, ou qui sont atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) ou d'insuffisance hépatique modérée, la posologie initiale recommandée d'*Entresto* est de 24/26 mg deux fois par jour. *Entresto* n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. Un traitement d'un mois à la posologie cible coûte 583 \$ US³ (234,60 \$ CA⁴). ■

Contenu additionnel à consulter en ligne

Tableau comparateur : Quelques médicaments pour traiter l'ICFER (en anglais)

<http://medicalletter.org/TML-article-1619e>

1. Sacubitril/valsartan pour traiter l'insuffisance cardiaque. Lettre Médicale 2015; 39:65.
2. Solomon SD et coll. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2019; 381:1609.
3. 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 avril 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank, Inc. Tous droits réservés. ©2021.
4. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes en dollars canadiens obtenu après d'un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, avril 2021).

▶ Évinacumab (*Evkeeza*) pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote

La FDA a homologué l'évinacumab-dgnb (*Evkeeza* – Regeneron; non homologué au Canada), un inhibiteur de l'angiopoïétine de type 3 (ANGPTL3), pour le traitement d'appoint de l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) par voie intraveineuse (i.v.) chez les patients de ≥ 12 ans. L'évinacumab est le premier inhibiteur de l'ANGPTL3 à recevoir l'homologation aux États-Unis.

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

HFHo – L'hypercholestérolémie familiale est le plus souvent due à des anomalies du gène du récepteur des lipoprotéines de faible densité (LDL). L'HFHo est la forme la plus grave de la maladie; en l'absence de traitement, le taux de cholestérol LDL (C-LDL) peut atteindre 13 à 26 mmol/L (500 à 1000 mg/dL) et des maladies cardiovasculaires ainsi que des décès peuvent survenir, même durant l'enfance. Aux États-Unis, la prévalence d'HFHo est d'environ 1 cas sur 250 000 personnes^{1,2}.

TRAITEMENT STANDARD – Un traitement d'intensité élevée par statine (atorvastatine à 40-80 mg/jour ou rosuvastatine à 20-40 mg/jour) et les interventions liées au mode de vie sont les traitements de première intention de l'HFHo, mais la plupart des patients nécessitent un traitement supplémentaire. L'inhibiteur de l'absorption du cholestérol ézétimibe (*Ezetrol* [Zetia aux É.-U.] et génériques) et les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) alirocumab (*Praluent*) et évolocumab (*Repatha*) permettent d'abaisser davantage le taux de C-LDL chez les patients sous traitement maximal par statine et sont généralement bien tolérés. L'inhibiteur de protéine de transfert des triglycérides microsomaux lomitapide (*Juxtapid*) peut être envisagé chez les patients qui nécessitent une réduction supplémentaire du C-LDL malgré des doses maximales des traitements susmentionnés; en raison du risque d'hépatotoxicité, le lomitapide n'est accessible aux États-Unis que par l'entremise du programme REMS (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*). Les options non pharmacologiques sont l'aphérèse du LDL et la greffe du foie²⁻⁵.

MODE D'ACTION – L'évinacumab inhibe l'ANGPTL3, une protéine principalement exprimée dans le foie, qui régule le métabolisme des lipides en inhibant la lipoprotéine lipase et la lipase endothéliale. L'inhibition de l'ANGPTL3 abaisse le taux de C-LDL indépendamment de la présence des récepteurs LDL, en favorisant la transformation et la clairance des lipoprotéines de très faible densité (VLDL). L'ANGPTL3 réduit également le taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) et de triglycérides.

ÉTUDE CLINIQUE – Pour homologuer l'évinacumab, la FDA s'est appuyée sur une étude à double insu (ELIPSE HoFH)

Résumé : Évinacumab (*Evkeeza*)

- ▶ Homologué par la FDA pour le traitement d'appoint de l'hypercholestérolémie familiale homozygote chez les patients de ≥ 12 ans.
- ▶ Non homologué au Canada.
- ▶ Premier inhibiteur de l'angiopoïétine de type 3 (ANGPTL3) à recevoir l'homologation pour toute indication aux États-Unis.
- ▶ Administré en perfusion i.v. mensuelle.
- ▶ Dans une petite étude clinique, baisse d'environ 50 % du taux moyen de cholestérol LDL après 24 semaines par rapport au placebo.
- ▶ L'effet sur les résultats cardiovasculaires est inconnu.
- ▶ Généralement bien toléré; l'anaphylaxie a été rapportée.

menée auprès de 65 patients atteints de HFHo diagnostiquée cliniquement ou génétiquement qui prenaient d'autres hypolipémiants (C-LDL initial moyen : 6,6 mmol/L [255 mg/dL]). Les patients ont été répartis aléatoirement à des perfusions i.v. d'évinacumab à raison de 15 mg/kg ou d'un placebo toutes les 4 semaines. La variation selon la méthode des moindres carrés du taux de C-LDL entre l'inclusion et la semaine 24 (paramètre d'évaluation principal) était significativement plus importante sous l'évinacumab que sous le placebo (-47,1 c. +1,9 %). La réduction du C-LDL sous le médicament actif était apparente 2 semaines après la première dose. L'évinacumab a également abaissé le taux moyen de C-HDL à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales (-29,6 c. +0,8 % sous le placebo)⁶.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans les études cliniques, les effets indésirables les plus fréquents liés à l'évinacumab (survenus chez ≥ 5 % des patients et plus fréquemment que sous le placebo) étaient rhinopharyngite, symptômes d'allure grippale, réactions liées à la perfusion, étourdissements, rhinorrhée et nausées. L'anaphylaxie est survenue chez un patient sous le médicament.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – L'évinacumab a été associé à des malformations fœtales dans les études animales. Les femmes en âge de procréer doivent subir un test de grossesse avant d'entreprendre le traitement par l'évinacumab, puis utiliser une méthode de contraception durant le traitement et pendant au moins 5 mois après la dernière dose. Il n'existe aucune donnée relative à la présence d'évinacumab dans le lait maternel, ni à ses effets sur l'enfant allaité ou la production de lait.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – La dose recommandée d'évinacumab est de 15 mg/kg en perfusion i.v. sur 60 minutes toutes les 4 semaines.

Avant son administration, l'évinacumab doit être dilué dans un maximum de 250 mL de solution saline ou de dextrose à 5 % jusqu'à une concentration finale de 0,5 à 20 mg/mL. La solution doit être utilisée immédiatement après la dilution;

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Inhibiteur de l'ANGPTL3
Présentation	Flacons à usage unique de 345 mg/2,3 mL et 1200 mg/8 mL
Voie d'administration	Intraveineuse
Métabolisme	Protéolyse
Demi-vie	Proportionnelle à la concentration

Tableau 2. Quelques médicaments pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote

Médicament	Posologie d'entretien habituelle	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ³
Statines			
Atorvastatine – générique <i>Lipitor</i> (Pfizer)	40-80 mg PO 1 f.p.j.	6,40 \$ 493,50	7,00 \$ 77,90
Rosuvastatine – générique <i>Crestor</i> (AstraZeneca) <i>Ezallor Sprinkle</i> (Sun)	20-40 mg PO 1 f.p.j.	6,30 276,60 85,50	5,10 55,30 N.H.C.
Inhibiteur de l'absorption du cholestérol			
Ézétimibe – générique <i>Ezetrol</i> ; <i>Zetia</i> aux É.-U. (Merck)	10 mg PO 1 f.p.j.	36,80 345,00	5,40 61,50
Inhibiteurs de la PCSK9			
Alirocumab – <i>Praluent</i> (Sanofi/Regeneron)	150 mg SC q2 semaines ou 300 mg SC q4 semaines	450,00	540,60
Évolocumab – <i>Repatha</i> (Amgen)	140 mg SC q2 semaines ou 420 mg SC 1 f.p.m.	476,60	540,60
Inhibiteur de l'ANGPTL3			
Évinacumab-dgnb – <i>Evkeeza</i> (Regeneron)	15 mg/kg IV 1 f.p.m.	37 500,00 ²	N.H.C.
Inhibiteur de protéine de transfert des triglycérides microsomaux			
Lomitapide – <i>Juxtapid</i> (Amryt)	60 mg PO 1 f.p.j.	44 713,50	31 200,00 ⁴

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

- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 1 mois ou 4 semaines 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 avril 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Prix chez un patient de jusqu'à 80 kg.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 1 mois ou 4 semaines 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, avril 2021).
- Prix obtenu auprès de la liste de médicaments de la RAMQ (Québec). Accessible à : <https://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/media/11421>. Consulté le 15 avril 2021.

si nécessaire, elle peut être réfrigérée pendant 24 heures au maximum ou conservée à température ambiante pendant 6 heures au maximum, temps de perfusion compris.

CONCLUSION – L'inhibiteur de l'angiopoïétine de type 3 (ANGPTL3) évinacumab (*Evkeeza*; non homologué au Canada) constitue une option pharmacologique de plus pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) chez les patients de ≥ 12 ans qui nécessitent une réduction supplémentaire du cholestérol LDL, et ce, malgré un traitement maximal avec d'autres médicaments. Son effet sur les résultats cardiovasculaires reste à déterminer. L'évinacumab est généralement bien toléré, mais l'anaphylaxie a été rapportée, et il est très coûteux. ■

- FDA News Release. FDA approves add-on therapy for patients with genetic form of severely high cholesterol. Accessible à : <https://bit.ly/3fQV1jS>. Consulté le 15 avril 2021.
- FJ Raal et coll. Familial hypercholesterolemia treatments: guidelines and new therapies. *Atherosclerosis* 2018; 277:483.
- Hypolipémiants. *Lettre Médicale* 2019; 42:177.
- DJ Blom et coll. Efficacy and safety of alirocumab in adults with homozygous familial hypercholesterolemia: the ODYSSEY HoFH trial. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76:131.

- RD Santos et coll. Long-term evolocumab in patients with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75:565.
- FJ Raal et coll. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 383:711.

Vibégron (*Gemtesa*) contre la vessie hyperactive

La FDA a homologué l'agoniste sélectif des récepteurs bêta-3-adrénergiques vibégron (*Gemtesa* – Urovant Sciences; non homologué au Canada) pour le traitement de la vessie hyperactive chez les adultes qui présentent des symptômes d'incontinence urinaire impérieuse, d'impériosité et de pollakiurie. Il s'agit du deuxième agoniste des récepteurs bêta-3 à recevoir l'homologation aux États-Unis; il a été précédé du mirabégron (*Myrbetriq*)¹.

TRAITEMENT STANDARD – La vessie hyperactive cause l'impériosité, la pollakiurie, la nycturie et l'incontinence. Elle survient le plus souvent chez les femmes d'âge avancé. Il faut d'abord tenter la prise en charge par modification du comportement, y compris entraîner la vessie, supprimer les impériosités, entraîner les muscles du plancher pelvien et éviter les irritants alimentaires tels que l'alcool et la caféine.

Les anticholinergiques, comme la toltérodine (*Detrol* et génériques) et la solifénacine (*Vesicare* et génériques) atténuent les symptômes d'hyperactivité vésicale en inhibant les contractions involontaires de la vessie et en relâchant le muscle lisse détrusor, mais ils causent sécheresse buccale et constipation, et leur emploi prolongé est associé à une augmentation proportionnelle à la dose du risque de démence². L'efficacité du mirabégron semble être semblable à celle des anticholinergiques et le mirabégron semble être mieux toléré, mais il est associé à de légères hausses de la tension artérielle³.

Un traitement qui associe un anticholinergique et un agoniste des récepteurs bêta-3 peut être envisagé lorsque la monothérapie est inefficace; le mirabégron est homologué par la FDA en monothérapie et en association avec la solifénacine; au Canada, le mirabégron est homologué

Résumé : Vibégron (*Gemtesa*)

- ▶ Homologué par la FDA pour le traitement de la vessie hyperactive chez les adultes qui manifestent des symptômes d'incontinence urinaire impérieuse, d'impériosité et de pollakiurie.
- ▶ Non homologué au Canada.
- ▶ Deuxième agoniste des récepteurs bêta-3 à être homologué pour le traitement de la vessie hyperactive; il a été précédé du mirabégron (*Myrbetriq*).
- ▶ Dans une étude clinique à double insu, a réduit le nombre moyen de mictions quotidiennes par rapport au placebo et a semblé avoir une efficacité semblable à celle de l'anticholinergique toltérodine.
- ▶ Contrairement au mirabégron, le vibégron n'est pas associé à la hausse de la tension artérielle.
- ▶ Se prend une fois par jour avec un verre d'eau; les comprimés peuvent être avalés entiers ou écrasés et mélangés à de la compote de pommes.

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Agoniste des récepteurs bêta-3-adrénergiques
Présentation	Comprimés à 75 mg
Voie d'administration	Orale
T _{max} (médiane)	1-3 heures
Métabolisme	CYP3A4 (mineur)
Élimination	Selles (59 %; 54 % sous forme inchangée); urine (20 %)
Demi-vie (moyenne)	30,8 heures

pour le traitement de la vessie hyperactive. Les options thérapeutiques pour les patients aux prises avec une vessie hyperactive réfractaire sont la stimulation du nerf tibial périphérique, la neuromodulation sacrale et l'injection de toxine botulinique (*Botox*) dans le détrusor^{1,4}.

MODE D'ACTION – Tout comme le mirabégron, le vibégron active les récepteurs bêta-3-adrénergiques dans la vessie, ce qui relâche le muscle lisse détrusor pendant la phase d'entreposage du cycle remplissage-vidange et augmente la capacité vésicale. Bien qu'il n'existe aucune comparaison directe, le vibégron semble être plus sélectif que le mirabégron *in vitro* pour les récepteurs bêta-3 par rapport aux récepteurs bêta-1 et bêta-2^{5,6}.

ÉTUDES CLINIQUES – L'homologation du vibégron par la FDA reposait sur une étude à double insu de 12 semaines (EMPOWUR) menée auprès de 1518 patients atteints de vessie hyperactive symptomatique ayant été répartis aléatoirement à un traitement unique quotidien par le vibégron à 75 mg, la toltérodine à libération prolongée à 4 mg (témoin actif) ou un placebo. À 12 semaines, la réduction par rapport au placebo du coparamètre d'évaluation principal du nombre moyen de mictions quotidiennes était significativement plus marquée sous le vibégron, mais pas sous la toltérodine (-1,8 sous le vibégron, -1,6 sous la toltérodine et -1,3 sous le placebo). La réduction du nombre moyen d'épisodes quotidiens d'incontinence urinaire impérieuse, l'autre coparamètre d'évaluation principal, était significativement plus marquée sous le vibégron et la toltérodine que sous le placebo (-2,0 et -1,8 c. -1,4). Par rapport aux patients du groupe placebo, les patients du groupe vibégron ont également obtenu une amélioration significative du volume évacué par miction, de la fréquence des épisodes d'impériosité et de la qualité de vie⁷⁻⁹.

EFFETS INDÉSIRABLES – Les effets indésirables les plus fréquents survenus plus souvent sous le vibégron que sous le placebo dans l'étude EMPOWUR étaient céphalées (4,0 c. 2,4 %) et rhinopharyngite (2,8 c. 1,7 %). L'incidence d'hypertension était de 1,7 % chez les patients du groupe vibégron, de 1,7 % chez les patients du groupe placebo et de 2,6 % chez les patients du groupe toltérodine. La rétention urinaire a été rapportée chez 0,6 % des patients sous le vibégron et 0,4 % des patients sous le placebo⁷.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Il n'existe aucune donnée relative à l'utilisation du vibégron chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Aucun effet indésirable n'a été observé chez les petits d'animaux gravides exposés au vibégron à une dose 89 fois plus forte que la dose recommandée chez

Tableau 3. Agonistes des récepteurs bêta-3-adrénergiques

	Mirabégron (Myrbetriq)	Vibégron (Gemtesa)
Présentations	co. ER à 25, 50 mg	co. à 75 mg
Posologie d'entretien habituelle	25-50 mg 1 f.p.j.	75 mg 1 f.p.j.
Posologie dans les cas d'insuffisance hépatique	Classe B de Child-Pugh : 25 mg 1 f.p.j. Classe C de Child-Pugh : non recommandé	Classe C de Child-Pugh : non recommandé
Posologie dans les cas d'insuffisance rénale	DFGe 15-29 mL/min/1,73 m ² : 25 mg 1 f.p.j. DFGe < 15 mL/min/1,73 m ² : non recommandé	DFGe < 15 mL/min/1,73 m ² : non recommandé
Administration	Les comprimés doivent être avalés entiers et pris avec de l'eau	Les comprimés peuvent être avalés entiers ou écrasés et mélangés à de la compote de pommes; doivent être pris avec de l'eau
Interactions avec le cytochrome P450	Inhibiteur modéré du CYP2D6 Substrat des CYP3A4 et 2D6 (mineur)	Substrat du CYP3A4 (mineur)
Effet sur la tension artérielle	Peut l'augmenter de jusqu'à 3,5/1,5 mm Hg	Aucun effet cliniquement significatif
Coût aux É.-U. ¹	417,20 \$	458,40 \$
Coût au Canada ²	46,20 \$	N.H.C.

DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; ER : libération prolongée; N.H.C. : non homologué au Canada

- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un approvisionnement de 30 jours à la posologie d'entretien habituelle; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnallySource® Monthly 5 avril 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un approvisionnement de 30 jours à la posologie d'entretien habituelle en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, avril 2021).

l'humain. Une radioactivité a été détectée dans le lait de rates qui allaitaient auxquelles on avait administré des doses de vibégron radiomarqué.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – La prise de vibégron avec un anticholinergique pourrait augmenter le risque de rétention urinaire. L'emploi concomitant de vibégron a augmenté la C_{max} et l'aire sous la courbe de la digoxine de respectivement 21 et 11 %.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – La posologie recommandée de vibégron est de 75 mg par voie orale pris une fois par jour avec un verre d'eau. Les comprimés doivent être avalés entiers ou écrasés et mélangés à une cuillerée à soupe de compote de pommes et consommés immédiatement. Le vibégron n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (DFGe < 15 mL/min/1,73 m²) ni chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).

CONCLUSION – Durant une étude de 12 semaines, l'agoniste sélectif des récepteurs bêta-3-adrénergiques vibégron (*Gemtesa*; non homologué au Canada) s'est avéré être plus efficace que le placebo et a semblé avoir une efficacité semblable à celle de l'anticholinergique toltérodine pour le traitement de la vessie hyperactive. Au contraire du

mirabégron (*Myrbetriq*), l'autre agoniste des récepteurs bêta-3 homologué pour le traitement de la vessie hyperactive, le vibégron n'a pas montré hausser la tension artérielle, mais aucune comparaison directe n'a été réalisée entre les deux médicaments. La modification du comportement reste préférable pour le traitement initial de la vessie hyperactive, mais le mirabégron et le vibégron, qui interagissent avec peu de médicaments et n'ont pas d'effets indésirables anticholinergiques, constituent des choix raisonnables pour les patients qui nécessitent un traitement pharmacologique. ■

1. DJ Lightner et coll. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment 2019. *J Urol* 2019; 202:558.
2. SL Gray et coll. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015; 175:401.
3. Mirabégron (*Myrbetriq*) pour traiter la vessie hyperactive. *Lettre Médicale* 2013; 36:93.
4. Botox pour traiter la vessie hyperactive. *Lettre Médicale* 2013; 37:7.
5. J Di Salvo et coll. Pharmacological characterization of a novel beta 3 adrenergic agonist, vibegron: evaluation of antimuscarinic receptor selectivity for combination therapy for overactive bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 2017; 360:346.
6. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Betmiga. Accessible à : <https://bit.ly/31TDy1Z>. Consulté le 15 avril 2021.
7. D Staskin et coll. International phase III, randomized, double-blind, placebo and active controlled study to evaluate the safety and efficacy of vibegron in patients with symptoms of overactive bladder: EMPOWUR. *J Urol* 2020; 204:316.
8. J Frankel et coll. Vibegron improves quality-of-life measures in patients with overactive bladder: patient-reported outcomes from the EMPOWUR study. *Int J Clin Pract* 2020 December 17 (epub).
9. S Varano et coll. Efficacy and safety of once-daily vibegron for treatment of overactive bladder in patients aged ≥ 65 and ≥ 75 Years: subpopulation analysis from the EMPOWUR randomized, international, phase III Study. *Drugs Aging* 2021; 38:137.

► Fluvoxamine pour le traitement de la COVID-19?

Un récent article paru dans *JAMA* et une entrevue avec son auteur principal durant l'émission *60 Minutes* ont éveillé l'intérêt pour l'emploi hors indication de l'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) fluvoxamine (*Luvox* et génériques) par voie orale pour le traitement de la COVID-19.

MÉDICAMENTS CONTRE LA COVID-19 – De nombreux médicaments ont été envisagés pour traiter la COVID-19¹, et plusieurs anticorps monoclonaux ont reçu un arrêté d'urgence à cette fin, mais seul le remdésivir (*Veklury*), un antiviral i.v. qui inhibe l'ARN polymérase, a reçu l'homologation de Santé Canada et de la FDA, et il n'est homologué que chez les patients hospitalisés².

FLUVOXAMINE – La fluvoxamine n'est pas structurellement apparentée aux autres ISRS. En plus de son activité modulatrice de la sérotonine, elle est un agoniste puissant

des récepteurs sigma 1 dans le réticulum endoplasmique. L'agonisme des récepteurs sigma 1 a montré pouvoir inhiber la réplication du SRAS-CoV-2 et moduler la réponse inflammatoire à la septicémie chez les animaux; la fluvoxamine pourrait ainsi théoriquement prévenir le choc cytokinique potentiellement mortel et le syndrome de détresse respiratoire aiguë dans les cas de COVID-19^{3,4}. Il est peu probable qu'une brève monothérapie par la fluvoxamine puisse causer des effets indésirables significatifs, mais elle inhibe les CYP1A2, 2C9 et 3A4, ce qui pourrait ralentir le métabolisme et hausser les concentrations sériques des médicaments métabolisés par ces isoenzymes⁵.

ÉTUDES CLINIQUES – Dans une étude à double insu, 152 patients atteints de la COVID-19 légère ont été répartis aléatoirement à un traitement de 15 jours par la fluvoxamine (dose cible de 100 mg trois fois par jour) ou à un placebo. Le paramètre d'évaluation principal de détérioration clinique (essoufflement et hypoxémie) n'est survenu chez aucun des 80 patients sous fluvoxamine et est survenu chez 6 des 72 personnes sous le placebo (différence absolue de 8,7 %; IC à 95 % : 1,8-16,4 %). Les événements indésirables sont survenus plus fréquemment sous le placebo⁶.

Une étude de cohorte prospective a été menée en novembre et décembre 2020 durant une éclosion massive de COVID-19 chez 113 employés qui partageaient leurs quartiers dans un hippodrome en Californie. Un traitement par la fluvoxamine a été proposé aux personnes chez qui la maladie était confirmée (dose d'attaque de 50 à 100 mg, puis 50 mg deux fois par jour pendant 14 jours). Au 14^e jour, aucun symptôme résiduel n'était présent chez les 65 patients qui avaient accepté le traitement alors que des symptômes étaient toujours présents chez 29 des 48 patients qui l'avaient refusé; parmi ceux qui avaient refusé le traitement par la fluvoxamine, 6 ont été hospitalisés, 2 ont été intubés et un est décédé. Les patients qui ont choisi de prendre la fluvoxamine avaient plus tendance à être symptomatiques et à ne pas être de race blanche⁷.

Une étude multicentrique, entièrement à distance, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo en cours porte sur la fluvoxamine à 100 mg deux fois par jour pendant 15 jours pour le traitement précoce de la COVID-19. Les Américains de ≥ 30 ans qui obtiennent un résultat positif au test diagnostique et manifestent des symptômes légers de COVID-19 depuis < 7 jours peuvent poser leur candidature pour participer à cette étude sur internet (<https://stopcovidtrial.wustl.edu>). Les médicaments à l'étude et l'équipement d'auto-surveillance sont expédiés au domicile des patients. L'étude devrait se terminer en septembre 2021⁸.

POSOLOGIE ET COÛT – La posologie optimale de fluvoxamine pour le traitement de la COVID-19 n'a pas été établie. Un approvisionnement de 30 comprimés à 100 mg de fluvoxamine générique coûte environ 18 \$ US⁹ (11,30 \$ CA¹⁰).

CONCLUSION – La fluvoxamine, un médicament oral relativement sûr et commercialisé sous forme générique, s'est avérée être prometteuse pour prévenir la détérioration clinique chez les patients atteints de la COVID-19, mais on ne dispose d'aucune donnée probante étayant son utilisation. Une étude d'envergure est en cours. ■

1. Treatments considered for COVID-19. *Med Lett Drugs Ther* 2021 March 15 (epub). Accessible à : https://secure.medicalletter.org/downloads/1595e_table.pdf
2. Remdésivir (Veklury) contre la COVID-19. *Lettre Médicale* 2020; 45:138.
3. K Hashimoto. Repurposing of CNS drugs to treat COVID-19 infection: targeting the sigma-1 receptor. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2021; 271:249.
4. DA Rosen et coll. Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Sci Transl Med* 2019; 11:eaau5266.
5. Drug interactions from The Medical Letter. Accessible à : www.medicalletter.org/subDIO.
6. EJ Lenze et coll. Fluvoxamine vs placebo and clinical deterioration in outpatients with symptomatic COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324:2292.
7. D Seftel et DR Boulware. Prospective cohort of fluvoxamine for early treatment of coronavirus disease 19. *Open Forum Infect Dis* 2021 February 1 (epub).
8. NIH. Fluvoxamine for early treatment of Covid-19 (Stop Covid 2). Accessible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04668950>. Consulté le 15 avril 2021.
9. 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 avril 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank, Inc. Tous droits réservés. ©2021.
10. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes en dollars canadiens obtenu auprès d'un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, avril 2021).

▶ Onguent de tirbanibuline à 1 % (Klisyri) contre les kératoses actiniques

L'onguent à 1 % de tirbanibuline (*Klisyri* – Almirall; non homologué au Canada), un inhibiteur des microtubules, a reçu l'homologation de la FDA pour le traitement topique des kératoses actiniques du visage ou du cuir chevelu.

KÉRATOSSES ACTINIQUES – Fréquentes chez les personnes d'âge avancé à la peau claire avec un long passé d'exposition au soleil, les kératoses actiniques sont des macules, des papules ou des plaques érythémateuses, granuleuses et squameuses causées par la prolifération anormale des kératinocytes induite par les rayons UV. Les kératoses actiniques régressent et réapparaissent et, bien que la plupart soient bénignes, elles peuvent évoluer vers un carcinome épidermoïde.

TRAITEMENT STANDARD – Peu d'études ont directement comparé les différents traitements des kératoses actiniques¹. La cryochirurgie à l'azote liquide est la technique la plus fréquemment utilisée pour traiter les lésions; elle est efficace, mais peut causer des cicatrices et l'hypopigmentation. Le traitement local par fluorouracile topique (5-FU; *Efudex*, *Fluoroplex*, *Carac* et génériques; *Efudex* et *Tolak* au Canada) ou l'imiquimod (*Aldara*, *Zyclara* et génériques; *Aldara P*, *Zyclara* et génériques au Canada) est efficace, mais il nécessite des semaines, voire des mois

Résumé : Onguent de tirbanibuline à 1 % (*Klisyri*)

- ▶ Homologué par la FDA pour le traitement topique des kératoses actiniques du visage ou du cuir chevelu.
- ▶ Non homologué au Canada.
- ▶ Appliqué une fois par jour pendant 5 jours.
- ▶ Dans 2 études cliniques, la disparition complète ou partielle des lésions est survenue significativement plus souvent sous la tirbanibuline que sous le véhicule seul.
- ▶ Aucune étude ayant comparé la tirbanibuline à d'autres traitements des kératoses actiniques n'a été publiée.
- ▶ L'érythème léger à modéré et la desquamation sont fréquents.

de traitement; et cause un inconfort prolongé ainsi qu'un érythème, des vésicules et des ulcérations défigurants. Dans une petite étude avec répartition aléatoire et à double insu, le 5-FU topique associé au dérivé de la vitamine D calcipotriène (hors indication) deux fois par jour pendant 4 jours a réduit le nombre de kératoses actiniques; à l'exception de l'érythème, aucune toxicité sévère n'a été rapportée². Le gel de diclofénac (non homologué au Canada pour le traitement des kératoses actiniques) est bien toléré, mais n'est que modestement efficace, et il nécessite des mois d'application. Le gel topique de mébutate d'ingénol (*Picato*) a été abandonné par le fabricant en raison de problèmes d'innocuité, notamment un risque accru de carcinome épidermoïde.

La thérapie photodynamique à l'aide d'une solution topique du photosensibilisateur acide aminolévulinique (*Levulan Kerastick*) et la photothérapie à lumière bleue (*BLU-U*) sont très efficaces et bien tolérées. Un gel d'acide aminolévulinique (*Ameluz*; non homologué au Canada) associé à la photothérapie à lumière rouge est une autre option qui s'est avérée être efficace et mieux tolérée que le 5-FU ou l'imiquimod³.

MODE D'ACTION – La tirbanibuline inhibe la polymérisation de la tubuline et la signalisation par la kinase Src. Elle induit l'expression de la protéine p53 de suppression des tumeurs, stoppe la division cellulaire et la mitose dans les populations de cellules en prolifération, et induit l'apoptose. L'inhibition de la croissance des kératinocytes humains primaires a été rapportée *in vitro*⁴.

ÉTUDES CLINIQUES – L'homologation de la FDA reposait sur deux études à double insu de conception identique totalisant 702 patients qui présentaient des kératoses actiniques sur le visage ou le cuir chevelu. Les patients ont été répartis aléatoirement pour appliquer l'onguent de tirbanibuline ou son véhicule seul une fois par jour pendant 5 jours consécutifs sur une surface de 25 cm² comportant 4 à 8 lésions. Au jour 57, la proportion de patients présentant une disparition complète (100 %) ou partielle (≥ 75 %) des lésions était significativement plus importante sous la tirbanibuline que sous le véhicule seul (voir le Tableau 2). À un an, selon les estimations de Kaplan-Meier, 47 % des patients dont les lésions étaient complètement disparues au jour 57 présenteraient une récurrence des lésions et 73 % auraient une récurrence des lésions ou de nouvelles lésions dans la zone d'application⁵.

Aucune étude ayant comparé la tirbanibuline à d'autres traitements des kératoses actiniques n'est disponible.

Tableau 1. Quelques médicaments topiques contre les kératoses actiniques

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ⁷
Diclofénac – générique	gel à 3 % (100 g)	2 f.p.j. x 60-90 jours	410,90 \$	N.H.C.
Fluorouracile (5-FU) ^{2,3} – générique	crème à 5 % (40 g) solution à 2 % (10 mL) solution à 5 % (10 mL)	2 f.p.j. x 2-4 semaines	191,80 52,90 77,90	N.H.C. N.H.C. N.H.C.
<i>Efudex</i> (Bausch Health)	crème à 5 % (40 g)		60,00	40,10 \$
<i>Fluoroplex</i> (Almirall)	crème à 1 % (30 g)	2 f.p.j. x 2-6 semaines	928,00	N.H.C.
<i>Carac</i> (Bausch Health)	crème à 0,5 % (30 g)	1 f.p.j. (max. 4 semaines)	2497,70	N.H.C.
<i>Tolak</i> (Hills Dermaceuticals)	crème à 4 % (40 g)	1 f.p.j. x 4 semaines	N.D.	37,50
Fluorouracile (5-FU) + acide salicylique – <i>Actikerall</i> (Cipher)	fluorouracile à 0,5 % + sol. d'acide salicylique à 10 % (25 mL)	1 f.p.j. (max. 12 semaines)	N.D.	44,50
Imiquimod – générique	crème à 5 % (0,25 g x 24 sachets) ⁸	2 f.p.j. x 16 semaines	232,00	325,80
<i>Aldara P</i> ; <i>Aldara</i> aux É.-U. (Bausch Health)	crème à 5 % (0,25 g x 12 sachets) ⁸		85,00	449,40
<i>Zyclara</i> (Bausch Health)	crème à 2,5 %, 3,75 % (0,25 g x 28 sachets; pompe de 7,5 g) ⁶	1 f.p.j. x 4 semaines ⁴	1232,205	331,80
Tirbanibuline – <i>Klisyri</i> (Almirall)	onguent à 1 % (250 mg x 5 sachets)	1 f.p.j. x 5 jours	990,00	N.H.C.

N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non commercialisé aux États-Unis; f.p.j. : fois par jour

- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un tube, un flacon ou une boîte de tubes ou de sachets à usage unique; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly 5 avril 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Il a été utilisé (hors indication) en association avec l'onguent de calcipotriène à 0,005 % 2 fois par jour pendant 4 jours (TJ Cunningham et coll. J Clin Invest 2017; 127:106). Le prix d'un tube de 60 g de calcipotriène à 0,005 % est de 297,60 \$.
- Certains experts-cliniciens prescrivent un corticostéroïde topique avec le fluorouracile pour en améliorer la tolérabilité.
- Deux cycles de traitement de 2 semaines séparés d'un cycle sans traitement de 2 semaines.
- Le prix des sachets ou de la pompe est le même pour les deux concentrations.
- La crème à 2,5 % n'est présentée qu'en pompe de 7,5 g. Commercialisé au Canada en crème à 3,75 % dans une pompe de 7,5 g.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un tube, un flacon ou une boîte de tubes ou de sachets à usage unique en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, avril 2021).
- Commercialisé au Canada en pompe de 7,5 g.

EFFETS INDÉSIRABLES – Érythème et desquamation, le plus souvent légers à modérés, sont apparus chez la plupart des patients sous la tirbanibuline dans le cadre des études cliniques. Prurit et douleur au point d'application ont également été signalés. Des réactions modérées ou sévères telles que vésiculation, pustulation, érosion ou ulcération sont survenues, mais ont été le plus souvent transitoires. Aucun événement indésirable grave ayant nécessité l'arrêt du traitement n'a été signalé avec la tirbanibuline ou son véhicule.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – *Klisyri* est conditionné en sachets à usage unique contenant 250 mg d'onguent de

tirbanibuline à 1 %. L'onguent d'un sachet doit être appliqué uniformément pour couvrir une zone de jusqu'à 25 cm² du visage ou du cuir chevelu une fois par jour pendant 5 jours. Il ne faut pas laver la zone pendant 8 heures après l'application. Il faut éviter d'appliquer l'onguent sur les lèvres et autour de la bouche et il faut prendre garde de ne pas transférer l'onguent dans la région périoculaire.

CONCLUSION – L'onguent de tirbanibuline à 1 % (*Klisyri*; non homologué au Canada) appliqué une fois par jour pendant seulement 5 jours sur les zones du visage ou du cuir chevelu présentant de multiples kératoses actiniques semble être efficace et bien toléré. Il est une solution de rechange aux traitements locaux prolongés et parfois défigurants, tels que le fluorouracile (*Efudex* et autres) ou l'imiquimod (*Aldara* et autres). On ne dispose d'aucune étude comparative ni de données à long terme. ■

Tableau 2. Résultats des études cliniques sur la tirbanibuline¹

Traitement ²	Disparition complète ³	Disparition partielle ⁴
Étude 1		
Tirbanibuline à 1 % (n = 175)	44 %*	68 %*
Véhicule (n = 176)	5 %	16 %
Étude 2		
Tirbanibuline à 1 % (n = 178)	54 %*	76 %*
Véhicule (n = 173)	13 %	20 %

*Différence statistiquement significative c. véhicule

- A Blauvelt et coll. N Engl J Med 2021; 384:512.
- L'onguent était appliqué une fois par jour pendant 5 jours consécutifs sur une zone contiguë de 25 cm² du visage ou du cuir chevelu comportant 4 à 8 lésions.
- Pourcentage de patients ayant obtenu une réduction de 100 % du nombre de lésions dans la zone d'application au jour 57 (paramètre d'évaluation principal).
- Pourcentage de patients ayant obtenu une réduction de ≥ 75 % du nombre de lésions dans la zone d'application au jour 57 (paramètre d'évaluation secondaire).

- MHE Jansen et coll. Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis. N Engl J Med 2019; 380:935.
- TJ Cunningham et coll. Randomized trial of calcipotriol combined with 5-fluorouracil for skin cancer precursor immunotherapy. J Clin Invest 2017; 127:106.
- Ameluz pour traiter les kératoses actiniques. Lettre Médicale 2017; 40:117.
- S Kempers et coll. Tirbanibulin ointment 1% as a novel treatment for actinic keratosis: phase 1 and 2 results. J Drugs Dermatol 2020; 19:1093.
- A Blauvelt et coll. Phase 3 trials of tirbanibulin ointment for actinic keratosis. N Engl J Med 2021; 384:512.

EN BREF

Nouvelles recommandations américaines pour les infections gonococciques

Les CDC ont publié de nouvelles recommandations pour le traitement des infections gonococciques. Une dose i.m. unique de 500 mg (1000 mg chez les patients de ≥ 150 kg) de la céphalosporine de troisième génération ceftriaxone est dorénavant le traitement de choix chez les patients atteints de gonorrhée urogénitale, rectale ou pharyngée non compliquée¹. Au Canada, les lignes directrices actuelles recommandent toujours une dose unique d'azithromycine à 1000 mg par voie orale plus la ceftriaxone à 250 mg i.m. ou le céfixime à 800 mg par voie orale dans les cas de gonorrhée non compliquée⁴.

CONTEXTE – Les directives précédentes des CDC recommandaient d'administrer 250 mg de ceftriaxone par voie i.m. et une dose unique de 1000 mg du macrolide azithromycine par voie orale pour le traitement de la gonorrhée non compliquée². Les lignes directrices actuellement en vigueur au Canada recommandent une dose unique de ceftriaxone à 250 mg i.m. plus une dose unique d'azithromycine à 1000 mg PO, ou une dose unique de céfixime à 800 mg PO plus une dose unique d'azithromycine à 1000 mg PO. La coadministration d'azithromycine était recommandée pour empêcher la résistance à la ceftriaxone et pour traiter une éventuelle co-infection à chlamydia, mais la persistance de faibles taux de résistance à la ceftriaxone et l'augmentation de la résistance à l'azithromycine ont conduit à la réévaluation de ces directives. L'emploi de la plus forte dose de ceftriaxone prolonge la durée à laquelle le taux de médicament libre reste supérieur à la concentration inhibitrice minimale de *Neisseria gonorrhoeae*.

TRAITEMENTS DE RECHANGE– Si la ceftriaxone i.m. n'est pas disponible, une dose orale unique de la céphalosporine de troisième génération céfixime à 800 mg peut être utilisée, mais son efficacité contre la gonorrhée pharyngée est limitée.

Si une infection à chlamydia n'a pas été exclue, les patients traités par une céphalosporine doivent également recevoir 100 mg de doxycycline orale deux fois par jour pendant 7 jours ou, en cas de grossesse, une dose unique de 1000 mg d'azithromycine orale.

Les patients allergiques aux céphalosporines atteints de gonorrhée non compliquée doivent recevoir une dose i.m. de 240 mg de l'aminoglycoside gentamicine et une dose orale de 2000 mg d'azithromycine. Les fortes doses orales d'azithromycine peuvent causer des nausées et des vomissements¹.

TAP – Le traitement accéléré des partenaires (TAP) par une dose unique de 800 mg de céfixime par voie orale peut être envisagé chez les partenaires sexuels du patient de référence. La doxycycline (100 mg deux fois par jour pendant 7 jours) doit être ajoutée si une co-infection à chlamydia n'a pas été exclue^{1,3}.

TEST DE GUÉRISON – Un test de guérison n'est pas nécessaire chez les patients atteints de gonorrhée urogénitale ou rectale non compliquée sous un traitement recommandé ou un traitement de rechange; en revanche, un test de guérison 7-14 jours après le traitement est recommandé dans les cas de gonorrhée pharyngée¹. ■

1. S St. Cyr et coll. Update to CDC's treatment guidelines for gonococcal infection, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69:1911.
2. KA Workowski et coll. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 2015; 64:1.
3. Médicaments pour traiter les infections transmises sexuellement. Lettre Médicale 2017; 41:57.
4. Agence de la santé publique du Canada. Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement, chapitre sur les infections gonococciques. Juillet 2013. Accessible à : <https://bit.ly/3eS7wt7>. Consulté le 15 avril 2021.

PRÉSIDENT: Mark Abramowicz, M.D.; **VICE-PRÉSIDENT/DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA RÉDACTION :** Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School; **RÉDACTRICE EN CHEF :** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.; **RÉDACTEURS ADJOINTS:** Susan M. Daron, Pharm.D., Amy Faucard, MLS, Corinne Z. Morrison, Pharm.D., Michael P. Viscusi, Pharm.D.; **RÉDACTEURS CONSULTATIFS:** Joanna Esterow, PA-C, Mordechai Sacks, DMSc, PA-C, Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D.; **RÉDACTRICE CANADIENNE:** Sandra R. Knowles, BScPhm; Sharon Yamashita, Pharm.D., FCSHP, Sunnybrook Health Sciences Centre; **TRADUCTRICE:** Élise Parent, Déjà Vu Translation Services

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

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

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

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

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

Services d'abonnement

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

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

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

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

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

Connectez-vous:  

Copyright 2021. ISSN 1532-8120

La Lettre Médicale

The Medical Letter®

Continuing Medical Education Program

medicalletter.org/cme-program

Earn up to 52 Credits per Year for Free

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

- ▶ **Issue-based CME** – Each activity is based on a single issue of *The Medical Letter*. Read the issue, answer 10 post-activity questions, and submit answers online. Earn 2 credits/activity. Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Nonsubscribers: \$15/2 credits.
- ▶ **Comprehensive Activities** – Available online or in print to Medical Letter subscribers. Earn 26 credits upon successful completion of a 130-question post-activity exam. Comprehensive activities are offered every January and July (total 52 credits per year). \$79.50/activity or \$74.50/activity with AutoRenew.

ACCREDITATION INFORMATION:

ACCME: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education to provide continuing medical education for physicians. The Medical Letter designates this enduring material for a maximum of 2 AMA PRA Category 1 Credits™. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. This CME activity was planned and produced in accordance with the ACCME Essentials and Policies.

ABIM MOC: Successful completion of this CME activity, which includes participation in the evaluation component, enables the participant to earn up to 2 MOC points in the American Board of Internal Medicine's (ABIM) Maintenance of Certification (MOC) program. Participants will earn MOC points equivalent to the amount of CME credits claimed for the activity. It is the CME activity provider's responsibility to submit participant completion information to ACCME for the purpose of granting ABIM MOC credit. Your participation information will be shared with ABIM through PARS.

AAFP: The AAFP has reviewed The Medical Letter Continuing Education Program, and deemed it acceptable for AAFP credit. Term of approval is from 01/01/2021 to 12/31/2021. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. Credit approval includes the following session(s): 2.00 Enduring Materials, Self-Study AAFP Prescribed Credit(s) – The Medical Letter Continuing Education Program - Issue 1623.

AAPA: This activity has been reviewed by the AAPA Review Panel and is compliant with AAPA CME Criteria. Term of approval begins 01/01/2021. Term of approval is for one year from this date. Approval for 2021 is pending at this time. This activity is designated for 52.00 AAPA Category 1 CME credits. 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.

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.
Corinne Z. Morrison, Pharm.D., Associate Editor: has disclosure that her spouse is an employee of Pfizer, Inc.

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. Explain the evidence supporting the expanded indication for sacubitril/valsartan (*Entresto*) to patients with heart failure and any ejection fraction.
2. Review the efficacy and safety of evinacumab (*Evkeeza*) for treatment of homozygous familial hypercholesterolemia.
3. Review the efficacy and safety of vibegron (*Gemtesa*) for treatment of overactive bladder.
4. Discuss the clinical evidence indicating a possible role for fluvoxamine in treating COVID-19.
5. Review the efficacy and safety of tirbanibulin 1% ointment (*Klisyri*) for treatment of actinic keratosis.
6. Discuss the new recommendations for treatment of gonococcal infection.

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](https://www.medicalletter.org/CMEstatus)

Note: The participant should read the post-activity questions prior to beginning the activity. After careful review of the text, tables, and cited references, the participant should take time to reflect on how the newly acquired knowledge will be applied to clinical practice, affect patient care, and improve outcomes.

Issue 1623 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #81-90 in Comprehensive Activity #84, available July 2021)

Evinacumab (*Evkeeza*) for Homozygous Familial Hypercholesterolemia

1. In the ELIPSE HoFH trial, compared to placebo, treatment with evinacumab:
 - a. decreased LDL-C levels
 - b. increased HDL-C levels
 - c. reduced the rate of cardiovascular death
 - d. all of the above

Vibegron (*Gemtesa*) for Overactive Bladder

2. In the EMPOWUR trial, mean daily micturitions at 12 weeks in the vibegron group were reduced by how much from baseline?
 - a. 1.8
 - b. 2.5
 - c. 3.8
 - d. 4.5
3. Unlike mirabegron, vibegron has not been associated with:
 - a. dementia
 - b. constipation
 - c. blood pressure elevations
 - d. narrow-angle glaucoma

Fluvoxamine for COVID-19?

4. The only drug that has been approved by the FDA to date for treatment of COVID-19 is:
 - a. hydroxychloroquine
 - b. fluvoxamine
 - c. remdesivir
 - d. dexamethasone
5. In a small double-blind clinical trial in patients with COVID-19, compared to placebo, use of fluvoxamine reduced the likelihood of:
 - a. emergence of SARS-CoV-2 variants
 - b. clinical deterioration
 - c. death
 - d. all of the above

Tirbanibulin 1% Ointment (*Klisyri*) for Actinic Keratosis

6. Tirbanibulin 1% ointment is applied:
 - a. once daily for 5 days
 - b. three times daily for 10 days
 - c. twice daily for 4 weeks
 - d. twice weekly for 16 weeks
7. In clinical trials, approximately what percentage of patients treated with tirbanibulin 1% ointment had complete clearing of actinic keratosis lesions?
 - a. 25-35%
 - b. 45-55%
 - c. 65-75%
 - d. 85-95%
8. In clinical trials in patients with actinic keratosis lesions on the face or scalp, topical use of tirbanibulin 1% ointment was superior to which of the following treatments?
 - a. fluorouracil
 - b. liquid nitrogen
 - c. imiquimod
 - d. its vehicle

In Brief: New Recommendations for Gonococcal Infection

9. Which of the following is recommended for treatment of uncomplicated urogenital gonococcal infection (chlamydial infection has not been excluded) in a nonpregnant 23-year-old woman who weighs 65 kg and has no drug allergies?
 - a. single doses of ceftriaxone 250 mg IM and azithromycin 1000 mg PO
 - b. a single dose of ceftriaxone 1000 mg IM
 - c. a single dose of ceftriaxone 500 mg IM plus doxycycline 100 mg PO bid x 7 days
 - d. a single dose of azithromycin 2000 mg PO
10. A test of cure is recommended after treatment for which of the following types of uncomplicated gonorrhea?
 - a. urogenital
 - b. rectal
 - c. pharyngeal
 - d. all of the above

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-21-623-H01-P; Release: April 22, 2021, Expire: April 21, 2022
Comprehensive Activity 84: 0379-0000-21-084-H01-P; Release: July 2021, Expire: July 2022