

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 45, N° 5

28 juin 2021

ML
1625

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

En bref – Le vaccin de Pfizer/BioNTech contre la COVID-19 autorisé pour les adolescents de 12 à 15 ans	p. 33
Cabotégavir/rilpivirine (<i>Cabenuva</i>) contre l'infection à VIH-1	p. 33
Solution orale de tramadol (<i>Qdolo</i>) contre la douleur	p. 35
Mannitol par inhalation (<i>Bronchitol</i>) pour le traitement de la fibrose kystique	p. 37
Téprotumumab (<i>Tepezza</i>) pour l'orbitopathie thyroïdienne	p. 39

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° 5 (ML 1625)

28 juin 2021

ML
1625

DANS CE NUMÉRO

En bref – Le vaccin de Pfizer/BioNTech contre la COVID-19 autorisé pour les adolescents de 12 à 15 ans	p. 33
Cabotégravir/rilpivirine (<i>Cabenuva</i>) contre l'infection à VIH-1	p. 33
Solution orale de tramadol (<i>Qdolo</i>) contre la douleur	p. 35
Mannitol par inhalation (<i>Bronchitol</i>) pour le traitement de la fibrose kystique	p. 37
Téprotumumab (<i>Tepezza</i>) pour l'orbitopathie thyroïdienne	p. 39

EN BREF

Le vaccin de Pfizer/BioNTech contre la COVID-19 autorisé pour les adolescents de 12 à 15 ans

Le 10 mai 2021, la FDA a étendu aux adolescents de 12 à 15 ans l'arrêté d'urgence pour le vaccin contre la COVID-19 à base d'ARNm de Pfizer/BioNTech¹. Santé Canada en a autorisé l'usage chez les adolescents de 12 à 15 ans le 5 mai 2021⁵. Le vaccin était autorisé depuis décembre 2020 pour les personnes de ≥ 16 ans².

L'extension de l'arrêté d'urgence est fondée sur une étude avec observateur à l'insu (résumée sur la fiche signalétique de la FDA) menée auprès de 2260 adolescents de 12 à 15 ans qui ont été répartis aléatoirement selon un rapport 1:1 au vaccin de Pfizer/BioNTech ou à un placebo à 0 et 3 semaines. On a compté 0 cas de COVID-19 apparu ≥ 7 jours après la deuxième dose parmi les sujets jamais infectés par le SRAS-CoV-2 ayant reçu le vaccin comparativement à 16 cas parmi les sujets ayant reçu le placebo. Comparativement aux personnes de 16 à 25 ans ayant reçu le vaccin de Pfizer/BioNTech, les adolescents vaccinés de 12 à 15 ans présentaient des moyennes géométriques des titres d'anticorps neutralisants du SRAS-CoV-2 numériquement plus élevées (1239,5 c. 705,1) et des effets indésirables semblables³.

Avec l'extension de l'arrêté d'urgence, la FDA a ajouté un avertissement à la fiche signalétique du vaccin concernant un risque de syncope après l'injection; ce risque est plus élevé chez les adolescents que chez les adultes³. Des études cliniques qui évaluent le vaccin chez les enfants de 6 mois à 11 ans sont en cours⁴. ■

1. FDA News Release. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine for emergency use in adolescents in another important action in fight against pandemic. May 10, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3y4KYhO>. Consulté le 11 mai 2021.
2. La FDA autorise le vaccin de Pfizer-BioNTech contre la COVID-19. Lettre Médicale 2021; 44:161.
3. FDA. Fact sheet for health care providers administering vaccine (vaccination providers). Emergency Use Authorization (EUA) of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease

2019 (COVID-19). Accessible à : <https://bit.ly/37fX1NG>. Consulté le 11 mai 2021.

4. Pfizer Press Release. Pfizer-BioNTech announce positive topline results of pivotal COVID-19 vaccine study in adolescents. March 31, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3h3i1MT>. Consulté le 11 mai 2021.
5. Pfizer Press Release. Pfizer and BioNTech receive Health Canada authorization of COVID-19 vaccine in adolescents. May 5, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3yelkz>. Consulté le 11 mai 2021.

Cabotégravir/rilpivirine (*Cabenuva*) contre l'infection à VIH-1

Santé Canada et la FDA ont homologué *Cabenuva* (ViiV Healthcare), une préparation à libération prolongée du nouvel inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase (ITBI) cabotégravir conditionné avec une préparation à libération prolongée de l'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) rilpivirine pour le traitement mensuel complet de l'infection à VIH-1 par voie intramusculaire (i.m.) chez les adultes pour lesquels la suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) est maintenue par un schéma antirétroviral (ARV) stable, sans antécédent d'échec thérapeutique ni de résistance connue ou soupçonnée à l'un ou l'autre des médicaments. Le cabotégravir oral (*Vocabria*) est également homologué par Santé Canada et la FDA en association avec la rilpivirine orale (*Edurant*) en traitement initial avant d'instaurer l'association i.m. mensuelle. *Cabenuva* est le premier schéma thérapeutique complet à action prolongée à recevoir l'homologation de Santé Canada et de la FDA pour le traitement de l'infection à VIH-1.

OPTIMISATION DU TRAITEMENT – Les patients séropositifs pour le VIH-1 ayant obtenu une suppression virologique sous un schéma ARV stable peuvent passer à d'autres schémas thérapeutiques pour simplifier le traitement, améliorer la tolérabilité, réduire au minimum la toxicité et les interactions médicamenteuses, éliminer les contraintes alimentaires ou liquidiennes, optimiser le traitement périnatal et/ou réduire le coût. Selon les lignes directrices actuelles, il est raisonnable de passer à l'association cabotégravir et rilpivirine chez les patients, à l'exception des femmes enceintes, pour lesquels la suppression virologique est maintenue depuis au moins 3 mois sous un schéma ARV stable, sans résistance initiale à l'un ou l'autre des médicaments et sans antécédents d'échec virologique^{1,2}.

ÉTUDES CLINIQUES – Pour homologuer *Cabenuva*, Santé Canada et la FDA se sont appuyés sur deux études de non-infériorité avec répartition aléatoire (FLAIR et ATLAS), menées en mode ouvert auprès d'adultes séropositifs pour le VIH-1 qui étaient exempts d'antécédents d'échec virologique et avaient obtenu une suppression virologique sous un schéma ARV.

Dans l'étude FLAIR, 631 adultes **n'ayant jamais reçu de traitement ARV** avec un taux d'ARN du VIH-1 ≥ 1000 copies/mL ont reçu un traitement oral à base de dolutégravir pendant 20 semaines. Après 16 semaines, les 566 adultes qui avaient obtenu la suppression virologique ont été répartis aléatoirement pour passer à l'association cabotégravir et rilpivirine ou pour poursuivre leur traitement ARV oral actuel pendant au moins 100 semaines. Dans l'étude ATLAS, 616 adultes **ayant déjà reçu un traitement ARV** et qui avaient obtenu la suppression virologique sous un schéma ARV oral standard pendant au moins 6 mois ont été répartis aléatoirement à l'association cabotégravir et rilpivirine ou à la poursuite du traitement ARV oral actuel pendant 52 semaines. Dans les deux études, les injections i.m. mensuelles de cabotégravir et de rilpivirine se sont révélées être non inférieures aux schémas ARV quotidiens par voie orale pour maintenir la suppression du VIH-1 (voir le Tableau 1)^{3,4}.

Dans une étude de 96 semaines (ATLAS-2M) menée auprès de 1045 adultes **ayant déjà reçu un traitement ARV**, dont certains qui avaient participé à l'étude ATLAS, l'injection i.m. de 600 mg de cabotégravir et de 900 mg de rilpivirine toutes les 8 semaines (schéma posologique non homologué par la FDA) s'est montré être non inférieure à l'injection i.m. de 400 mg de cabotégravir et de 600 mg de rilpivirine toutes les 4 semaines pour maintenir la suppression virologique (ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL; 2,1 c. 1,1 %). On a confirmé 9 échecs virologiques sous l'administration toutes les 8 semaines par rapport à 2 sous l'administration toutes les 4 semaines; de ceux-là, 6 sujets du groupe administration toutes les 8 semaines et aucun du groupe administration toutes les 4 semaines étaient initialement porteurs de mutations associées à une résistance à la rilpivirine seule ou à la rilpivirine associée au cabotégravir^{5,6}.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans les études FLAIR et ATLAS, des réactions au point d'injection ont été signalées par > 80 % des patients sous l'association cabotégravir et rilpivirine;

Tableau 1. Résultats de quelques études sur l'association cabotégravir/rilpivirine

Schéma thérapeutique	ARN du VIH-1	
	≥ 50 copies/mL ¹	< 50 copies/mL
Aucun traitement ARV antérieur		
FLAIR (N = 566)²		
Cabotégravir et rilpivirine ³	2,1 %	93,6 %
Schéma à base de dolutégravir par voie orale	2,5 %	93,3 %
Traitement ARV antérieur		
ATLAS (N = 616)⁴		
Cabotégravir et rilpivirine ³	1,6 %	92,5 %
Schéma ARV par voie orale standard	1,0 %	95,5 %

ARV : antirétroviral

- Proportion de patients avec ≥ 50 copies/mL d'ARN du VIH-1 à 48 semaines ou à l'arrêt du traitement, paramètre d'évaluation principal.
- Les patients ont reçu un traitement d'induction quotidien par voie orale par dolutégravir/abacavir/lamivudine, ou par dolutégravir et 2 autres inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) pendant 20 semaines s'ils étaient porteurs du gène HLA-B*5701. Les patients avec < 50 copies/mL d'ARN du VIH-1 après un traitement de 16 semaines ont été répartis aléatoirement à l'association cabotégravir et rilpivirine ou à la poursuite du traitement ARV actuel par voie orale pendant au moins 100 semaines. C Orkin et coll. N Engl J Med 2020; 382:1124.
- Traitement initial par voie orale composé du cabotégravir à 30 mg et de la rilpivirine à 25 mg une fois par jour pendant 4 semaines, suivi d'une dose i.m. de cabotégravir à 600 mg et de rilpivirine à 900 mg. Les patients ont ensuite reçu 400 mg de cabotégravir et 600 mg de rilpivirine en injections i.m. tous les 21 à 35 jours.
- Les patients ayant obtenu la suppression virologique pendant au moins 6 mois sous un traitement ARV oral standard ont été répartis aléatoirement à l'association cabotégravir et rilpivirine ou à la poursuite du traitement ARV actuel par voie orale (2 nucléosides ou INTI et l'un des médicaments suivants : un ITBI, un INNTI, un inhibiteur de la protéase rehaussé ou l'atazanavir non rehaussé) pendant 52 semaines. S Swindells et coll. N Engl J Med 2020; 382:1112.

la plupart étaient d'intensité légère, mais 1 % des patients ont mis fin au traitement en raison de ces réactions. Fièvre, hépatotoxicité, troubles du sommeil et dépression se sont également produits sous le traitement d'association.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – La **rilpivirine** est principalement métabolisée par le CYP3A; l'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A comme la carbamazépine ou la rifampine pourrait significativement réduire les concentrations sériques de rilpivirine et elle est par conséquent contre-indiquée. L'emploi concomitant d'un inhibiteur du CYP3A pourrait augmenter les concentrations sériques de la rilpivirine⁷. La rilpivirine allonge l'intervalle QT; elle doit être utilisée avec prudence avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT⁸. L'administration concomitante d'inducteurs de l'uridine diphosphate

Tableau 2. Cabenuva et ses composants

Médicament	Présentations	Posologie d'entretien habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ⁶
Cabotégravir – <i>Vocabria</i> (ViiV Healthcare)	co. à 30 mg	30 mg PO 1 f.p.j. avec des aliments ²	Voir référence 3	856,00 \$
Rilpivirine – <i>Edurant</i> (Janssen)	co. à 25 mg	25 mg PO 1 f.p.j. avec des aliments ²	Voir référence 3	515,50
Cabotégravir et rilpivirine – <i>Cabenuva</i> (ViiV Healthcare)	foies à dose unique de 400 et 600 mg, 600 et 900 mg ⁴	600/900 mg IM une fois, puis 400/600 mg 1 f.p.m. ⁵	3960,00 \$	1301,40

f.p.m. : fois par mois

1. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement d'entretien de 30 jours; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly 5 mai 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

2. Le cabotégravir et la rilpivirine doivent être pris ensemble en traitement initial par voie orale pendant au moins 28 jours avant d'administrer la première dose de *Cabenuva*.

3. *Vocabria* n'est pas présenté séparément. *Cabenuva* comprend l'approvisionnement nécessaire pour le traitement initial de 28 jours par voie orale.

4. Le cabotégravir et la rilpivirine sont présentés dans des flacons séparés, mais ils sont conditionnés ensemble.

5. La première dose de *Cabenuva* doit être administrée le dernier jour du traitement oral par le cabotégravir et la rilpivirine.

6. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement d'entretien de 30 jours en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, mai 2021).

Résumé : Cabotégravir/rilpivirine (*Cabenuva*)

- ▶ Préparation à libération prolongée du nouvel inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase (ITBI) cabotégravir conditionné avec une préparation à libération prolongée de l'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) rilpivirine.
- ▶ Homologué par Santé Canada et la FDA pour le traitement i.m. mensuel de l'infection à VIH-1 chez les adultes pour lesquels la suppression virologique est maintenue par un schéma antirétroviral stable, sans antécédent d'échec thérapeutique ni de résistance connue ou soupçonnée à l'un ou l'autre des médicaments.
- ▶ Un traitement initial quotidien par voie orale d'au moins 4 semaines par le cabotégravir (*Vocabria*) et la rilpivirine (*Edurant*) est nécessaire avant d'instaurer *Cabenuva*.
- ▶ Dans deux études cliniques, *Cabenuva* s'est montré être non inférieur aux traitements antirétroviraux quotidiens standards par voie orale pour maintenir la suppression du VIH-1.
- ▶ Des réactions au point d'injection, la fièvre, l'hépatotoxicité, des troubles du sommeil et la dépression peuvent survenir.

glucuronosyltransférase (UGT) 1A, comme le phénobarbital, abaisse les concentrations sériques de rilpivirine et de cabotégravir et n'est donc pas recommandée.

GROSSESSE – Dans les études animales, le cabotégravir par voie orale était associé à un risque accru de décès néonatal. Lorsqu'elle est utilisée pendant la grossesse, la rilpivirine ne semble pas être associée à un risque accru de malformations congénitales.

RÉSISTANCE – L'existence préalable de mutations induites par les INNTI et d'une résistance initiale à la rilpivirine augmente la probabilité d'échec virologique sous *Cabenuva*⁹. La résistance apparaît rapidement si les INNTI sont inclus dans des associations qui ne suppriment pas complètement la réplication virale. Les mutations conférant une résistance à la rilpivirine induiront probablement une résistance croisée à tous les autres INNTI.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Un traitement initial oral par 30 mg de cabotégravir et 25 mg de rilpivirine pris une fois par jour avec un repas est requis pendant au moins 28 jours avant d'instaurer *Cabenuva*. La dose initiale recommandée de *Cabenuva*, administrée le dernier jour du traitement initial oral, est d'une injection de 600 mg de cabotégravir et d'une injection de 900 mg de rilpivirine, administrées dans les deux cas par voie i.m. dans la fesse à deux endroits différents distants d'au moins 2 cm. Les injections suivantes (400 mg de cabotégravir et 600 mg de rilpivirine) sont administrées une fois par mois. *Cabenuva* doit être administré par un professionnel de santé.

La monographie précise un certain nombre d'ajustements posologiques nécessaires en cas d'oubli de doses. Des concentrations résiduelles de cabotégravir et de rilpivirine pourraient rester dans la grande circulation pendant 12 mois ou plus. En cas d'échec virologique, un traitement ARV entièrement suppressif doit être instauré dans le mois suivant la dernière dose de *Cabenuva* afin de prévenir la réactivation virale et l'apparition d'une résistance médicamenteuse.

CONCLUSION – *Cabenuva*, une préparation injectable à libération prolongée du nouvel inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase (ITBI) cabotégravir conditionné avec une présentation injectable à libération prolongée de l'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

(INNTI) rilpivirine, est la première bithérapie complète à recevoir l'homologation de Santé Canada et de la FDA pour le traitement mensuel de l'infection à VIH-1. Dans deux études cliniques, *Cabenuva* s'est montré être non inférieur aux traitements antirétroviraux standard quotidiens par voie orale pour maintenir la suppression du VIH-1. ■

1. Panel of Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Accessible à : <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines>. Consulté le 11 mai 2021.
2. HHS adults and adolescents antiretroviral guidelines panel recommendation for the long-acting injectable antiretroviral regimen of cabotegravir and rilpivirine. Accessible à : <https://bit.ly/3umXRRZ>. Consulté le 11 mai 2021.
3. C Orkin et coll. Long-acting cabotegravir and rilpivirine after oral induction for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2020; 382:1124.
4. S Swindells et coll. Long-acting cabotegravir and rilpivirine for maintenance of HIV-1 suppression. *N Engl J Med* 2020; 382:1112.
5. ET Overton et coll. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet* 2021; 396:1994.
6. H Jaeger et coll. Week 96 efficacy and safety of cabotegravir + rilpivirine every 2 months: ATLAS-2M. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); Virtual; June 3-November 3, 2021. Abstract 401.
7. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and p-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2020 September 10 (epub). Accessible à : medcalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.
8. RL Woosley et KA Romero. QT drugs list. Accessible à : www.crediblemeds.org. Consulté le 11 mai 2021.
9. AG Cutrell et coll. Predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis across three phase 3 studies. *AIDS* 2021 April 9 (epub).

Solution orale de tramadol (*Qdolo*) contre la douleur

L'agoniste des récepteurs opioïdes tramadol est désormais commercialisé aux États-Unis en solution orale (*Qdolo* – Athena Bioscience; non homologué au Canada) pour le traitement de la douleur suffisamment intense pour nécessiter un opioïde et pour lesquelles les autres options thérapeutiques sont inadéquates. Le tramadol est commercialisé depuis des années en comprimés et capsules à libération immédiate, en capsules à libération prolongée (*Durela* et autres; *Ultram* et autres aux É.-U.) ainsi qu'en comprimés d'association à dose fixe avec l'acétaminophène (*Ultracet* et génériques; génériques seulement au Canada).

MODE D'ACTION – Le tramadol est un agoniste faible des récepteurs opioïdes et un inhibiteur faible de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline¹. Il est métabolisé par le CYP2D6 en O-desméthyltramadol, son métabolite actif plus puissant. Les métaboliseurs lents du CYP2D6 qui prennent ce médicament pourraient ne pas ressentir d'effet analgésique et les métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6 pourraient présenter davantage d'effets indésirables.

ÉTUDES CLINIQUES – Pour homologuer *Qdolo*, la FDA s'est basée sur des études cliniques antérieures ayant porté sur les comprimés de tramadol ainsi que sur des études ayant montré que l'exposition générale (C_{max} et ASC) et le temps

Tableau 1. Pharmacologie de *Qdolo*¹

Classe	Agoniste des récepteurs opioïdes/ inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
Présentation	Solution orale à 5 mg/mL
C _{max}	Tramadol : 180,2 ng/mL M1 ² : 47,8 ng/mL
T _{max}	Tramadol : 1,5 heure M1 ² : 2,0 heures
Demi-vie	Tramadol : 7,7 heures M1 ² : 7,94 heures
1. Après une dose unique de 50 mg chez des sujets sains à jeun. 2. O-desméthyltramadol, un métabolite actif.	

nécessaire pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) étaient semblables avec le comprimé à libération immédiate de 50 mg et la solution orale de 50 mg.

EFFETS INDÉSIRABLES – Tout comme les autres opioïdes, le tramadol cause la sédation, des étourdissements, des nausées, des vomissements, le prurit, des sudations et la constipation. Des cas d'hypoglycémie ont également été signalés à l'emploi du médicament.

Il faut surveiller les patients afin de détecter une dépression respiratoire, surtout au cours des 24 à 72 premières heures du traitement par le tramadol ainsi qu'après une augmentation de la dose. La FDA a émis une mise en garde sur le risque de dépression respiratoire potentiellement mortelle et de décès chez les enfants sous le tramadol².

Des crises convulsives ont également été signalées à l'emploi du tramadol; les patients qui présentent des antécédents d'épilepsie et ceux qui prennent en concomitance un antidépresseur tricyclique, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), un autre opioïde ou un antipsychotique pourraient être exposés à un risque accru. L'administration de naloxone en cas de surdose de tramadol pourrait augmenter le risque de convulsions.

Aux États-Unis, le tramadol est inscrit à l'annexe IV des substances contrôlées. Le mauvais usage et l'usage abusif du médicament sont possibles, mais ils sont moins fréquents qu'avec d'autres opioïdes³. Au Canada, le tramadol est actuellement considéré être un médicament contrôlé en vertu de la *Loi de 2010 sur la sécurité et la sensibilisation en matière de stupéfiants*; le 31 mars 2022, le tramadol sera reclassifié comme narcotique inscrit à l'annexe 1 de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Les patients sous inhibiteurs du CYP2D6 en concomitance avec le tramadol pourraient ne pas ressentir d'effet analgésique. L'emploi concomitant de tramadol et d'inhibiteurs des CYP2D6 ou 3A4 pourrait augmenter le taux de tramadol et le risque de convulsions. La coadministration d'un inducteur du CYP3A4 abaisserait les concentrations sériques du tramadol et donc pourrait en réduire l'effet analgésique⁴. L'emploi d'IMAO avec ou dans les 14 jours avant ou suivant le tramadol est contre-indiqué.

La solution orale de tramadol ne doit pas être utilisée avec des agonistes/antagonistes mixtes des récepteurs

Tableau 2. Posologie de *Qdolo*

Posologie initiale
▶ Analgésie rapide non nécessaire : 25 mg/jour
▶ Analgésie rapide nécessaire : 50-100 mg toutes les 4-6 heures au besoin (max. 400 mg/jour)
Augmentation progressive de la dose
▶ Par paliers de 25 mg en doses séparées tous les 3 jours jusqu'à un maximum de 25 mg 4 f.p.j.; ensuite, la dose quotidienne totale peut être augmentée par paliers de 50 mg tous les 3 jours selon la tolérabilité jusqu'à 50 mg 4 f.p.j. Après l'ajustement posologique, on peut passer à la dose d'entretien.
Dose d'entretien
▶ 50-100 mg toutes les 4-6 heures au besoin (max. 400 mg/jour)
Insuffisance hépatique
▶ 50 mg toutes les 12 heures
Insuffisance rénale
▶ < 30 mL/min : 50-100 mg toutes les 12 heures (max. 200 mg/jour)
> 75 ans
▶ Maximum 300 mg/jour

opioïdes ni avec des analgésiques agonistes partiels des récepteurs opioïdes. L'emploi concomitant d'opioïdes, y compris de tramadol, et de benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC entraîne la sédation, la dépression respiratoire, le coma et la mort. L'emploi concomitant de tramadol et d'autres médicaments sérotoninergiques peut causer un syndrome sérotoninergique potentiellement mortel.

POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT – La posologie de tramadol doit être ajustée progressivement jusqu'à la dose analgésique efficace la plus faible (voir le Tableau 2). La longue augmentation de la dose réduit l'incidence des nausées et vomissements. Toutes les préparations de tramadol sont contre-indiquées chez les enfants de < 12 ans et chez tous les enfants ayant subi une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie. Le tramadol doit être évité chez les enfants de 12 à 18 ans qui sont obèses ou qui présentent un risque accru de problèmes respiratoires graves ainsi que chez les femmes qui allaitent. Un flacon de 480 mL de *Qdolo* coûte 617 \$ US⁵.

CONCLUSION – L'agoniste des récepteurs opioïdes/inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline tramadol est maintenant commercialisé en solution orale (*Qdolo*; non homologué au Canada). L'ajustement posologique, qui doit être long, limite l'utilité du médicament pour le traitement de la douleur aiguë. Si un opioïde est nécessaire pour traiter la douleur, les autres opioïdes sont préférables. ■

1. Opioïdes contre la douleur. Lettre Médicale 2018; 42:9.
2. Mise en garde de la FDA contre l'emploi de codéine et de tramadol chez les enfants et les femmes qui allaitent. Lettre Médicale 2017; 41:38.
3. JL Green et coll. Real-world data on nonmedical use of tramadol from patients evaluated for substance abuse treatment in the NAVIPRO addiction severity index-multimedia version (ASI-MV®) network. Drug Saf 2021; 44:235.
4. 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.
5. Prix au détail chez CVS.

► Mannitol par inhalation (*Bronchitol*) pour le traitement de la fibrose kystique

La FDA a homologué la poudre de mannitol pour inhalation orale (*Bronchitol* – Chiesi; non homologué au Canada) en traitement d'entretien d'appoint pour améliorer la fonction respiratoire chez les adultes atteints de fibrose kystique (FK). Ce produit est commercialisé en Europe dans la même indication depuis 2012. Une autre préparation de mannitol en poudre pour inhalation (*Aridol*) est homologuée au Canada et aux États-Unis pour évaluer l'hyperactivité bronchique.

AGENTS INHALÉS POUR DÉGAGER LES VOIES RESPIRATOIRES – La désoxyribonucléase (DNase) recombinante humaine dornase alfa (*Pulmozyme*) qui réduit la viscosité des expectorations par hydrolyse de l'ADN, et la solution saline hypertonique (non homologuée par la FDA pour traiter la FK, mais homologuée au Canada dans cette indication) qui agit par osmose pour attirer l'eau dans le liquide de surface des voies respiratoires sont recommandées chez la plupart des patients atteints de FK. Elles améliorent la fonction respiratoire et réduisent les exacerbations, mais elles nécessitent un nébuliseur¹⁻³.

MODE D'ACTION – Lorsqu'il est inhalé, le mannitol agit comme agent osmotique et cause le mouvement de l'eau dans les voies respiratoires, ce qui augmente l'hydratation des sécrétions, qui sont alors plus faciles à déloger. Le mannitol est un irritant bronchique; il cause la toux après l'inhalation, ce qui pourrait également contribuer à l'élimination des sécrétions.

Tableau 1. Pharmacologie

Présentation	Capsules de poudre sèche à 40 mg
Voie d'administration	Inhalation orale par inhalateur à main
T _{max}	1,5 heure
Métabolisme	Déshydrogénation en fructose
Élimination	Urine : 55 % sous forme inchangée ¹
Demi-vie	4,7 heures

1. Après inhalation d'une dose de 635 mg.

ÉTUDES CLINIQUES – L'homologation par la FDA du mannitol en poudre pour inhalation était fondée sur trois études à double insu de 26 semaines (CF-301, CF-302 et étude 303) menées auprès de patients atteints de FK ayant été répartis aléatoirement à 400 mg de mannitol deux fois par jour ou à une dose infrathérapeutique de mannitol (50 mg deux fois par jour) comme témoin. À l'exception de la solution saline hypertonique, les médicaments standard de la FK (y compris la dornase alfa) ont été poursuivis tout au long des études. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la variation moyenne du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) entre le départ et la semaine 26.

Les études CF-301 et CF-302 ont réparti un total de 642 patients de ≥ 6 ans. Une différence statistiquement significative de l'augmentation du VEMS par rapport

Tableau 2. Résultats des études cliniques sur la poudre de mannitol pour inhalation

Étude	Mannitol ¹	Témoin ¹	Différence
CF-301 (≥ 6 ans; N = 324)²			
Variation du VEMS ³	118,9 mL	26,0 mL	92,9 mL *
CF-302 (≥ 6 ans; N = 318)⁴			
Variation du VEMS ⁵	106,5 mL	52,4 mL	54,1 mL
Étude 303 (≥ 18 ans; N = 423)⁶			
Variation du VEMS ⁵	63 mL	8 mL	55 mL *

*Différence statistiquement significative c. témoin. VEMS : volume expiratoire maximal seconde

1. La dose thérapeutique de mannitol était de 400 mg 2 fois par jour. Une dose infrathérapeutique de mannitol (50 mg 2 fois par jour) a servi de témoin.

2. D Bilton et coll. Eur Respir J 2011; 38:1071.

3. Variation moyenne entre l'inclusion et la semaine 26.

4. ML Aitken et coll. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185:645.

5. Variation moyenne entre l'inclusion et la semaine 26.

6. PA Flume et coll. J Cyst Fibros 2021 March 11 (epub)

aux valeurs initiales a été observée dans le groupe sous traitement actif par rapport au groupe témoin de l'étude CF-301, mais pas de l'étude CF-302 (voir le Tableau 2)^{4,5}.

Dans une analyse de sous-groupe des données groupées de CF-301 et CF-302, des améliorations statistiquement significatives du VEMS ont été observées chez les adultes, mais pas chez les enfants ni les adolescents. L'incidence des exacerbations pulmonaires était réduite de façon statistiquement significative dans le groupe sous traitement⁶.

L'étude 303 a réparti 423 patients de ≥ 18 ans. La variation moyenne du VEMS entre le départ et la semaine 26 était significativement plus marquée du point de vue statistique chez les patients sous la dose thérapeutique de mannitol que chez les patients sous la dose infrathérapeutique (voir le Tableau 2). On n'a observé aucune différence statistiquement significative entre les groupes pour ce qui est des paramètres d'évaluation secondaires du délai avant la première exacerbation, des jours d'utilisation d'antibiotiques, des jours d'hospitalisation en raison d'une exacerbation ou du taux d'exacerbation⁷.

Aucune étude avec répartition aléatoire et contrôlée n'a directement comparé le mannitol par inhalation à une solution saline hypertonique ni à la dornase alfa⁸.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans les 3 études cliniques, toux hémoptysies et douleur oropharyngée sont survenues chez respectivement 15,0, 10,4 et 7,0 % des adultes sous la dose thérapeutique de mannitol, par rapport à 10,7, 9,5 et 4,3 % des adultes du groupe témoin. Des vomissements, des bactéries dans les expectorations, la fièvre et l'arthralgie ont également été rapportés à l'emploi du mannitol.

Le mannitol en poudre pour inhalation cause le bronchospasme. Des exacerbations de la FK classées comme des effets indésirables graves sont survenues chez 13 % (55/414) des adultes du groupe sous traitement actif et 11 % (39/347) des adultes du groupe témoin. Le pourcentage d'adultes ayant arrêté le médicament en raison d'effets indésirables (principalement la toux) était de 12,3 % dans le groupe sous traitement actif et de 8,6 % dans le groupe témoin.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Il n'existe aucune donnée adéquate relative à l'utilisation de *Bronchitol* chez les femmes enceintes. Le mannitol administré par voie orale à des rates et à des souris gravides pendant l'organogenèse à des doses supérieures à la dose quotidienne maximale en inhalation recommandée chez l'homme n'était pas associé à des altérations structurelles chez le fœtus. Les femmes enceintes atteintes de FK présenteraient un risque accru d'accouchement prématuré.

Il n'existe pas de données relatives à la présence de mannitol dans le lait maternel après l'inhalation orale.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Avant de commencer à prendre *Bronchitol*, les patients doivent subir un test de tolérance au mannitol sous la supervision d'un professionnel de la santé formé et équipé pour prendre en charge le bronchospasme aigu. Les patients qui présentent un bronchospasme ou une baisse du VEMS ou de la saturation d'oxygène pendant le test sont considérés avoir échoué et ils ne doivent pas recevoir le mannitol en inhalation. Les patients qui réussissent le test de tolérance pourraient néanmoins développer un bronchospasme durant les expositions ultérieures.

Les capsules de *Bronchitol* contiennent chacune 40 mg de poudre de mannitol pour inhalation et sont présentées dans des plaquettes alvéolées de 140 ou 560 capsules conditionnées avec respectivement 1 ou 4 inhalateurs à main. La posologie recommandée est de 400 mg (10 capsules) par inhalation orale deux fois par jour, administrée le matin et le soir 2 à 3 heures avant le coucher. Un bronchodilatateur à action brève par voie orale doit être administré 5 à 15 minutes avant chaque dose de mannitol.

Pour chaque dose, une seule capsule de *Bronchitol* est placée dans la chambre de l'inhalateur. La capsule est percée en

Résumé : Poudre de mannitol pour inhalation (*Bronchitol*)

- ▶ Homologuée par la FDA en traitement d'entretien d'appoint pour améliorer la fonction respiratoire chez les adultes atteints de fibrose kystique (FK).
- ▶ Non homologué au Canada.
- ▶ Le contenu de 10 capsules est administré en inhalation orale deux fois par jour à l'aide d'un inhalateur à main.
- ▶ Agit à titre d'agent osmotique attirant l'eau dans le liquide de surface des voies respiratoires, ce qui facilite l'élimination des sécrétions.
- ▶ Dans les études cliniques, a significativement augmenté le VEMS par rapport aux valeurs initiales chez les adultes.
- ▶ N'a pas été directement comparé à la solution saline hypertonique (non homologuée par la FDA pour traiter la FK), dont le mode d'action est semblable.
- ▶ Cause le bronchospasme; un test de tolérance au mannitol doit être effectué avant d'instaurer le traitement et un bronchodilatateur à action brève doit être administré 5 à 15 minutes avant chaque dose.

appuyant et relâchant simultanément les deux boutons situés sur les côtés de l'inhalateur. Le patient inhale alors le contenu de la capsule en inspirant profondément et régulièrement dans l'embout buccal. Cette procédure est répétée jusqu'à ce qu'un total de 10 capsules ait été administrées. Après 7 jours, il faut jeter l'inhalateur et en utiliser un nouveau.

CONCLUSION – La poudre de mannitol pour inhalation orale (*Bronchitol*; non homologué au Canada) améliore la fonction respiratoire chez les adultes atteints de fibrose kystique (FK). Contrairement à la dornase alfa (*Pulmozyme*) et à la solution saline hypertonique en nébulisation, *Bronchitol* est administré par inhalateur à main qui est plus pratique, mais il pourrait être difficile pour certains patients d'y insérer 10 capsules, l'une après l'autre deux fois par jour et d'inspirer profondément et régulièrement à chaque inhalation. Tout comme d'autres agents par inhalation, le mannitol cause le bronchospasme; un test de tolérance doit être effectué avant d'instaurer le traitement et un bronchodilatateur à action brève par voie orale doit être utilisé avant chaque dose. La solution saline hypertonique, dont le mode d'action est semblable, est commercialisée depuis plus longtemps et est beaucoup moins coûteuse, mais elle n'est pas homologuée par la FDA pour le traitement de la FK (homologuée au Canada pour la FK) et il n'existe aucune étude comparative. ■

Tableau 3. Quelques médicaments pour dégager les voies respiratoires dans les cas de fibrose kystique

Médicament	Présentation	Dosage	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ⁵
Dornase alfa – <i>Pulmozyme</i> (Genentech)	ampoules de 2,5 mg pour nébulisation	2,5-5 mg 1 f.p.j.	3217,80 \$	1289,40 \$
Solution saline hypertonique ² , 3 % ou 7 % ⁵	fioles de 4 mL pour nébulisation ⁷	4 mL 2 f.p.j. ³	18,50	61,60
Mannitol – <i>Bronchitol</i> (Chiesi)	caps. à 40 mg pour inhalation ⁴	400 mg (10 caps.) 2 f.p.j. ³	3482,00	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 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 mai 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
2. Non homologuée par la FDA pour le traitement de la fibrose kystique; homologuée au Canada pour le traitement de la FK.
3. Un bronchodilatateur à action brève par voie orale doit être administré avant chaque dose.
4. Le contenu des capsules est administré par inhalateur à main (conditionné avec les capsules).
5. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 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, mai 2021).
6. Au Canada, solution saline hypertonique à 7 % *Nebusal* (Sterimax).
7. Au Canada, ampoules de 4 mL pour nébulisation.

1. KW Southern et coll. Aerosolized agents for airway clearance in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54:858.
2. C Yang et M Montgomery. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 9:CD001127.
3. P Wark et VM McDonald. Nebulized hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 9:CD001506.
4. D Bilton et coll. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur Respir J* 2011; 38:1071.
5. ML Aitken et coll. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:645.
6. D Bilton et coll. Pooled analysis of two large randomised phase III inhaled mannitol studies in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013; 12:367.
7. PA Flume et coll. Efficacy and safety of inhaled dry-powder mannitol in adults with cystic fibrosis: an international, randomized controlled study. *J Cyst Fibros* 2021 March 11 (epub).
8. SJ Nevitt et coll. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;5:CD008649.

▶ Téprotumumab (*Tepezza*) pour l'orbitopathie thyroïdienne

L'inhibiteur des récepteurs du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1R) téprotumumab-trbw (*Tepezza* – Horizon; non homologué au Canada) a reçu l'homologation de la FDA pour le traitement i.v. de l'orbitopathie thyroïdienne. Il s'agit du premier médicament à recevoir l'homologation aux États-Unis dans cette indication.

Le suffixe à quatre lettres « trbw » 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.

TRAITEMENT STANDARD – L'orbitopathie thyroïdienne (orbitopathie de Graves) est une maladie auto-immune caractérisée par l'inflammation oculaire et la proptose (protrusion), habituellement bilatérale, pouvant entraîner douleur, sécheresse, rougeur et gonflement oculaires, diplopie et, dans les cas graves, perte de la vision. La prise en charge comprend le traitement de l'hyperthyroïdie (souvent présente) ou le maintien de l'euthyroïdie, l'abandon du tabac et la corticothérapie (prednisone orale ou méthylprednisolone i.v.); les corticostéroïdes réduisent l'inflammation, mais ne diminuent que très peu la proptose et la diplopie. Les symptômes légers pourraient répondre à un traitement local comme les larmes artificielles, les lubrifiants et le port de verres fumés ou d'un cache-œil. L'immunosuppresseur mycophénolate mofétil (*Cellcept* et génériques), l'antagoniste des récepteurs de l'interleukine-6 (IL-6) tocilizumab (*Actemra*) et l'anticorps anti-CD20 rituximab (*Rituxan* et autres) ont été utilisés hors indication pour réduire l'inflammation, mais ils sont inefficaces à long terme et leurs effets indésirables en limitent l'usage. Les patients dont l'atteinte menace la vue nécessitent parfois une chirurgie de décompression orbitaire d'urgence^{1,2}.

MODE D'ACTION – L'IGF-1R est surexprimé par les fibroblastes orbitaires chez les patients atteints d'orbitopathie thyroïdienne. Le téprotumumab est un anticorps monoclonal IgG1 entièrement humain qui se lie à l'IGF-1R pour bloquer son activation et sa voie de signalisation ainsi que les réponses immunitaires pathologiques dans les cas d'orbitopathie thyroïdienne évolutive.

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Inhibiteur de l'IGF-1R
Présentation	Poudre lyophilisée en flacons à dose unique de 500 mg
Voie d'administration	Intraveineuse
Métabolisme	Protéolyse
Demi-vie	~ 20 jours

ÉTUDES CLINIQUES – L'homologation du téprotumumab par la FDA reposait sur deux études à double insu totalisant 170 patients atteints d'orbitopathie thyroïdienne

Résumé : Téprotumumab-trbw (*Tepezza*)

- ▶ Inhibiteur des récepteurs du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1R) homologué par la FDA pour le traitement i.v. de l'orbitopathie thyroïdienne.
- ▶ Non homologué au Canada.
- ▶ Administration de 8 doses au total en perfusion i.v., une fois toutes les 3 semaines.
- ▶ Dans deux petites études cliniques, réduction de la proptose et de l'inflammation, et réduction de la diplopie chez les patients atteints d'orbitopathie thyroïdienne récente. La réduction de la proptose s'est maintenue pendant 51 semaines après la dernière perfusion chez ~70 % des patients des deux études.
- ▶ Peut causer des spasmes musculaires, des nausées, l'alopécie, la diarrhée, l'hyperglycémie et des réactions liées à la perfusion.

apparue récemment; ils ont été répartis aléatoirement au téprotumumab ou à un placebo, sans corticostéroïdes, une fois toutes les 3 semaines pour un total de 8 perfusions. À la semaine 24, le pourcentage de patients ayant obtenu des réductions par rapport aux valeurs initiales de ≥ 2 mm de la proptose et de ≥ 2 points au score d'activité clinique (échelle de 7 points, où un score de 0 ou 1 indique une inflammation nulle ou minime) dans l'œil le plus gravement atteint (l'œil étudié) sans aggravation de l'œil controlatéral était significativement plus élevé sous le téprotumumab que sous le placebo (69 c. 20 % dans l'étude 1 et 78 c. 7 % dans l'étude 2). Dans les deux études, la réduction de la proptose s'est maintenue pendant 51 semaines après la dernière perfusion de téprotumumab chez quelque 70 % des patients. Le soulagement de la douleur, de l'enflure et de l'érythème orbitaires ainsi que de la diplopie était également plus marqué sous le téprotumumab que sous le placebo. Une réduction du volume des muscles extraoculaires et de la graisse orbitaire a été observée chez certains patients³⁻⁵.

Une phase de prolongation ouverte de l'étude est en cours auprès de patients dont la proptose n'a pas répondu au téprotumumab ou qui ont obtenu une réponse, mais ont rechuté après 24 semaines de traitement.

Il n'existe pour l'heure aucune étude ayant directement comparé le téprotumumab aux corticostéroïdes.

EFFETS INDÉSIRABLES – Les effets indésirables du téprotumumab dans les études cliniques étaient spasmes musculaires (25 %), nausées (17 %), alopécie (13 %), diarrhée (12 %), hyperglycémie (10 %) et réactions liées à la perfusion (4 %). L'exacerbation de la maladie inflammatoire de l'intestin (MII) préexistante a été rapportée à l'emploi du médicament; il faut arrêter de prendre le téprotumumab si la MII s'aggrave.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Le téprotumumab n'a pas été étudié chez les femmes enceintes. Chez des animaux ayant reçu le médicament pendant la gestation, des anomalies externes et squelettiques ainsi que des avortements sont survenus à des expositions 2,8 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace avant d'entreprendre le traitement, pendant celui-ci et encore 6 mois après la dernière dose.

Il n'existe pas de données relatives à la présence du téprotumumab dans le lait maternel ni à son effet sur le nourrisson allaité ou la production de lait.

POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT – *Tepezza* est conditionné en flacons à dose unique contenant 500 mg de téprotumumab. La posologie recommandée est de 10 mg/kg i.v. pour la première dose, suivie de 20 mg/kg toutes les 3 semaines pour les 7 doses suivantes. Les 2 premières doses doivent être perfusées en 90 minutes; les doses suivantes peuvent s'administrer en 60 minutes si elles sont tolérées. Le prix de 8 doses de *Tepezza* est de 342 700 \$ US⁶.

CONCLUSION – Dans deux petites études cliniques, l'inhibiteur des récepteurs du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1R) téprotumumab-trbw (*Tepezza*; non homologué au Canada) a réduit la proptose et l'inflammation et a réduit la diplopie chez les patients atteints d'orbitopathie thyroïdienne. Dans les deux études, la réduction de la proptose s'est maintenue pendant 51 semaines après la perfusion finale de téprotumumab chez environ 70 % des patients. Reste à déterminer si ces améliorations se maintiendront à long terme après seulement 8 perfusions de ce médicament extrêmement coûteux. ■

1. A Patel et coll. A new era in the treatment of thyroid eye disease. *Am J Ophthalmol* 2019; 208:281.
2. JM Pouso-Diz et coll. Thyroid eye disease: current and potential medical management. *Int Ophthalmol* 2020; 40:1035.
3. TJ Smith et coll. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2017; 376:1748.
4. RS Douglas et coll. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *N Engl J Med* 2020; 382:341.
5. GJ Kahaly et coll. Teprotumumab for patients with active thyroid eye disease: a pooled data analysis, subgroup analyses, and off-treatment follow-up results from two randomised, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021 April 15 (epub).
6. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un patient de 70 kg; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source: AnalySource® Monthly. 5 mai 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank, Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/drug-pricing-policy.

À venir sous peu

- Médicaments contre l'insuffisance cardiaque
- Dasiglucagon (*Zegalogue*) pour le traitement du diabète
- Viloxazine (*Qelbree*) contre le TDAH
- Setmélanotide (*Imcivree*) pour l'obésité

Nous voulons savoir

Y a-t-il des sujets que vous aimeriez voir traités dans un prochain numéro? Vos suggestions sont les bienvenues à : articles@medicalletter.org

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, M.S., 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 INTÉRIMAIRE:** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.

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

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

Services d'abonnement

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

Service à la clientèle:
Tél: 800-211-2769 ou 914-235-0500
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

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 1625.

AAPA: This activity has been reviewed by the AAPA Review Panel and is compliant with AAPA CME Criteria. This activity is designated for 52 AAPA Category 1 CME credits. Approval is valid from 5/2/2021 to 12/31/2022. PAs should only claim credit commensurate with the extent of their participation. AAPA reference number: CME-202250. 

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

LEARNING OBJECTIVES FOR THIS ACTIVITY:

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

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

1. Review the efficacy and safety of the Pfizer/BioNTech mRNA-based COVID-19 vaccine in adolescents 12-15 years old.
2. Review the efficacy and safety of Cabenuva, injectable extended-release formulations of cabotegravir and rilpivirine, for treatment of HIV-1 infection.
3. Review the efficacy and safety of tramadol oral solution (*Qdolo*) for treatment of pain.
4. Review the efficacy and safety of inhaled mannitol (*Bronchitol*) for treatment of cystic fibrosis.
5. Review the efficacy and safety of teprotumumab (*Tepezza*) for treatment of thyroid eye disease.

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

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 1625 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #101-110 in Comprehensive Activity #84, available July 2021)

Cabotegravir/Rilpivirine (*Cabenuva*) for HIV-1 Infection

- Which of the following statements about the combined use of injectable cabotegravir and rilpivirine is correct?
 - it is indicated for treatment of adults with HIV-1 infection who are virologically suppressed on a stable antiretroviral regimen and have no history of treatment failure and no known or suspected resistance to either drug
 - it is injected once monthly
 - an oral lead-in regimen of cabotegravir and rilpivirine is required for at least 28 days before starting *Cabenuva*
 - all of the above
- Which of the following best describes the effectiveness of IM cabotegravir plus IM rilpivirine in maintaining HIV-1 suppression in clinical trials?
 - it was significantly less effective than placebo
 - it was significantly less effective than a daily standard oral antiretroviral regimen
 - it was noninferior to a daily standard oral antiretroviral regimen
 - it was significantly more effective than a daily standard oral antiretroviral regimen
- Use of cabotegravir plus rilpivirine has been associated with:
 - hepatotoxicity
 - depression
 - sleep disturbances
 - all of the above

Tramadol Oral Solution (*Qdolo*) for Pain

- Which of the following statements about tramadol is true?
 - it is classified as a Schedule IV controlled substance
 - it is contraindicated in all children <12 years old
 - concomitant use of tramadol and a CYP2D6 inhibitor can result in a reduced analgesic effect
 - all of the above
- Which of the following can occur with use of tramadol?
 - seizures
 - respiratory depression
 - hypoglycemia
 - all of the above

Inhaled Mannitol (*Bronchitol*) for Cystic Fibrosis

- In the clinical trial in adults with cystic fibrosis (Study 303), inhaled mannitol 400 mg twice daily was significantly more effective than a subtherapeutic control dose of mannitol in:
 - increasing FEV₁
 - increasing time to first exacerbation
 - decreasing exacerbation rates
 - all of the above
- Which of the following statements about use of orally inhaled mannitol for treatment of cystic fibrosis is true?
 - a tolerance test is required before starting treatment
 - hemoptysis occurred in about 10% of adults treated with the therapeutic dose in clinical trials
 - an inhaled short-acting bronchodilator should be used before each dose
 - all of the above
- Inhaled mannitol and inhaled hypertonic saline:
 - are both administered with a nebulizer
 - have similar mechanisms of action
 - have been found to be similarly effective for treatment of cystic fibrosis in a comparative trial
 - all of the above

Teprotumumab (*Tepezza*) for Thyroid Eye Disease

- Which of the following statements about teprotumumab is correct?
 - it is administered IV once monthly for a total of 12 infusions
 - in clinical trials, it was significantly less effective than corticosteroid therapy in inducing a proptosis response
 - in clinical trials, proptosis responses were maintained for 51 weeks after the final infusion in ~70% of patients
 - all of the above
- Use of teprotumumab has been associated with:
 - muscle spasms
 - liver enzyme elevations
 - seizures
 - Stevens-Johnson syndrome

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-21-625-H01-P; Release: May 20, 2021, Expire: May 19, 2022
Comprehensive Activity 84: 0379-0000-21-084-H01-P; Release: July 2021, Expire: July 2022