

# La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 45, N° 18

27 décembre 2021

ML  
1638

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

En bref : Le vaccin de Pfizer/BioNTech contre la COVID-19 autorisé pour les enfants de 5 à 11 ans .....	p. 137
Doses de rappel des vaccins contre la COVID-19 .....	p. 138
Deux nouveaux vaccins antipneumococciques – <i>Prevnar 20</i> et <i>Vaxneuvance</i> .....	p. 140
Olanzapine/samidorphan ( <i>Lybalvi</i> ) contre la schizophrénie et le trouble bipolaire .....	p. 143

## Message Important à propos du Copyright

Les publications du Medical Letter sont protégées 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° 18 (ML 1638)

27 décembre 2021

ML  
1638

## DANS CE NUMÉRO

En bref : Le vaccin de Pfizer/BioNTech contre la COVID-19 autorisé pour les enfants de 5 à 11 ans .....	p. 137
Doses de rappel des vaccins contre la COVID-19 .....	p. 138
Deux nouveaux vaccins antipneumococciques – <i>Prevnar 20</i> et <i>Vaxneuvance</i> .....	p. 140
Olanzapine/samidorphan ( <i>Lybalvi</i> ) contre la schizophrénie et le trouble bipolaire .....	p. 143

## EN BREF

### Le vaccin de Pfizer/BioNTech contre la COVID-19 autorisé pour les enfants de 5 à 11 ans

La FDA a émis un arrêté d'urgence pour une préparation à faible dose (10 µg/0,2 mL) du vaccin à base d'ARNm contre la COVID-19 de Pfizer/BioNTech (*Comirnaty*) destinée aux enfants de 5 à 11 ans (Santé Canada a homologué cette préparation chez les enfants de 5 à 11 ans)<sup>1</sup>. La préparation originale de *Comirnaty* (30 µg/0,3 mL) est autorisée par la FDA chez les personnes de ≥ 16 ans et est disponible par arrêté d'urgence chez les adolescents de 12 à 15 ans<sup>2,3</sup>. Au Canada, la préparation originale de *Comirnaty* est homologué chez les personnes de ≥ 12 ans.

**ÉTUDES CLINIQUES** – Une étude a comparé l'immunogénicité de *Comirnaty* à 10 µg chez 264 enfants de 5 à 11 ans à celle de la dose de 30 µg chez 253 personnes de 16 à 25 ans. Un mois après la deuxième dose, la moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants anti-SRAS-CoV-2 était comparable dans les deux groupes (1197,6 c. 1146,5), et 99,2 % des sujets de chaque groupe avaient eu une réponse sérologique<sup>4</sup>.

Dans une étude d'efficacité avec observateur à l'insu, 1968 enfants de 5 à 11 ans sans signe d'infection antérieure à SRAS-CoV-2 ont été répartis aléatoirement selon un rapport 2:1 à *Comirnaty* à 10 µg ou à un placebo administrés à 0 et 3 semaines. Trois cas de COVID-19 sont survenus ≥ 7 jours après la deuxième dose chez les enfants qui avaient reçu le vaccin comparativement à 16 cas chez les enfants qui avaient reçu le placebo; le taux d'efficacité du vaccin était de 90,7 %. Aucun cas de COVID-19 grave ou d'hospitalisation due à la COVID-19 n'est survenu dans les deux groupes<sup>4</sup>.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – La dose de 10 µg du vaccin *Comirnaty* semble être mieux tolérée chez les enfants de 5 à 11 ans que la dose de 30 µg ne l'est chez les adolescents de 12 à 15 ans. Dans l'étude d'efficacité, fatigue, céphalées, douleur musculaire ainsi que douleur et rougeur au point d'injection étaient fréquentes après la vaccination. La plupart des effets indésirables étaient légers ou modérés et leur incidence était plus élevée après la deuxième dose. Aucun effet indésirable grave lié au vaccin, y compris myocardite/péricardite ou anaphylaxie, n'a été rapporté<sup>4-6</sup>.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** – La nouvelle préparation de *Comirnaty* est conditionnée en flacons munis de bouchons orange plutôt que violets. Après dilution du contenu avec 1,3 mL de sérum physiologique, chaque flacon contient dix doses de 10 µg/0,2 mL du vaccin. Les enfants de 5 à 11 ans doivent recevoir une série primaire à deux doses du vaccin à 10 µg par voie intramusculaire à 3 semaines d'intervalle<sup>7</sup>. Au Canada, même si la posologie homologuée par Santé Canada est de deux doses primaires de 10 µg i.m. à intervalle de 3 semaines, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) recommande un intervalle de 8 semaines entre la première et la deuxième dose du vaccin. Les doses de rappel de *Comirnaty* ne sont pas autorisées à ce jour chez les enfants. ■

### Contenu supplémentaire à consulter en ligne

Recommandations d'administration des vaccins contre la COVID-19 (en anglais)

[http://medicalletter.org/downloads/1636f\\_table.pdf](http://medicalletter.org/downloads/1636f_table.pdf)

Tableau comparateur des vaccins contre la COVID-19 (en anglais)

[http://medicalletter.org/downloads/1621g\\_table.pdf](http://medicalletter.org/downloads/1621g_table.pdf)

1. FDA News Release. FDA authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine for emergency use in children 5 through 11 years of age. October 29, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3waEUUC>. Consulté le 10 novembre 2021.
2. Santé Canada et la FDA autorisent le vaccin de Pfizer-BioNTech contre la COVID-19. Lettre Médicale 2021; 44:161.
3. En bref – Le vaccin de Pfizer/BioNTech contre la COVID-19 autorisé pour les adolescents de 12 à 15 ans. Lettre Médicale 2021; 45:33.
4. EB Walter et coll. Evaluation of the BNT162b2 COVID-19 vaccine in children 5 to 11 years of age. N Engl J Med 2021 November 9 (epub).
5. 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). For 5-11 years of age. October 29, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3jX9xri>. Consulté le 10 novembre 2021.
6. 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). For 12 years of age and older. October 29, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3bBH5GV>. Consulté le 10 novembre 2021.
7. CDC News Release. CDC recommends pediatric COVID-19 vaccine for children 5-11 years. November 2, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3k1T12T>. Consulté le 10 novembre 2021.

## ► Doses de rappel des vaccins contre la COVID-19

La FDA a élargi les arrêtés d'urgence des vaccins à base d'ARNm contre la COVID-19 de Pfizer/BioNTech (*Comirnaty*) et de Moderna (*Spikevax*) et de celui du vaccin à base d'adénovirus de Johnson & Johnson/Janssen pour inclure une dose de rappel après la primovaccination avec le même vaccin contre la COVID-19 ou un autre. Santé Canada a homologué la dose de rappel du vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech (*Comirnaty*) et de Moderna (*Spikevax*) chez les adultes de  $\geq 18$  ans.

**RECOMMANDATIONS** – Une dose de rappel unique de n'importe quel vaccin contre la COVID-19 peut maintenant être administrée  $\geq 6$  mois après une série primaire d'un vaccin à base d'ARNm chez les personnes de  $\geq 65$  ans ou qui présentent un risque élevé de COVID-19 grave en raison d'une maladie sous-jacente ou de l'exposition institutionnelle ou professionnelle fréquente au SRAS-CoV-2, ou  $\geq 2$  mois après une dose primaire du vaccin de Johnson & Johnson chez tous les adultes (voir le Tableau 1)<sup>1,2</sup>. Au 19 novembre 2021, la FDA a élargi l'arrêté d'urgence des vaccins à ARNm contre la COVID-19 (*Comirnaty* et *Spikevax*) pour inclure une dose de rappel pour tous les adultes de  $\geq 18$  ans après la primovaccination par le même vaccin contre la COVID-19 ou un autre vaccin<sup>19</sup>. Au Canada, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) a recommandé d'offrir la dose de rappel d'un vaccin à base d'ARNm contre la COVID-19 (*Comirnaty*, *Spikevax*)  $\geq 6$  mois après avoir terminé la série primaire du vaccin contre la COVID-19 aux personnes âgées en établissements de soins de longue durée ou autre lieu d'hébergement collectif pour personnes âgées et aux personnes de  $\geq 80$  ans. Le CCNI recommande également d'offrir une dose de rappel d'un vaccin à base d'ARNm contre la COVID-19  $\geq 6$  mois après avoir terminé la série primaire du vaccin contre la COVID-19 aux adultes de 70-79 ans, aux personnes ayant reçu une série vaccinale par un vaccin à vecteur viral exclusivement (p. ex. AstraZeneca [*Vaxzevria*], Johnson & Johnson/Janssen), aux adultes des communautés des Premières Nations, inuites ou métisses, et aux travailleurs de santé de première ligne ayant reçu les vaccins à bref intervalle ( $< 28$  jours).

**DOSE** – La dose de rappel est la même que la dose de primovaccination par *Comirnaty* (30  $\mu\text{g}$  [0,3 mL] i.m.) et le vaccin de Johnson & Johnson (5 x 10<sup>10</sup> particules virales [0,5 mL] i.m.); elle est la moitié de la dose de primovaccination par *Spikevax* (50  $\mu\text{g}$  [0,25 mL] c. 100  $\mu\text{g}$  [0,5 mL] i.m.)<sup>3-5</sup>. Au Canada, la dose de rappel est la même que la dose de primovaccination par *Comirnaty* (30  $\mu\text{g}$ /0,3 mL). Dans le cas de *Spikevax*, la dose de rappel homologuée par Santé Canada est la moitié de celle utilisée pour la primovaccination (50  $\mu\text{g}$ /0,25 mL), mais le CCNI recommande une dose de rappel de 100  $\mu\text{g}$ /0,5 mL (la même que la dose de primovaccination) chez les personnes de  $\geq 70$  ans ou en soins prolongés, et la moitié de la dose de primovaccination (50  $\mu\text{g}$ /0,25 mL) chez les personnes de  $< 70$  ans.

**ÉTUDES CLINIQUES – Déclin de l'immunité** – Dans une étude de cohorte rétrospective menée aux États-Unis auprès d'environ 3,4 millions de personnes de  $\geq 12$  ans, les sujets qui avaient reçu deux doses de *Comirnaty* avaient

significativement moins tendance à être infectés par le SRAS-CoV-2 que les sujets non vaccinés, mais la réduction du risque relatif associé à la vaccination est passée de 88 % à  $\leq 1$  mois à 47 %  $\geq 5$  mois après la deuxième dose. Le vaccin était également associé à un risque plus faible d'hospitalisation due à la COVID-19; la réduction du risque relatif n'a pas varié significativement dans le temps (87 % à  $\leq 1$  mois; 88 % à  $\geq 5$  mois)<sup>6</sup>.

Dans une étude menée en Israël pendant 3 semaines en juillet 2021 sur les résultats positifs d'infection à SRAS-CoV-2 au test PCR, les adultes de  $\geq 60$  ans qui avaient terminé la série primaire à 2 doses du vaccin de Pfizer/BioNTech durant les deux dernières semaines de janvier 2021 ont eu un taux d'infection significativement plus élevé que les adultes qui avaient terminé la série durant les deux dernières semaines de mars 2021 (3,3 c. 1,7 cas/1000 personnes). De même, les adultes de  $\geq 60$  ans qui avaient terminé la série en janvier ont présenté un taux significativement plus élevé de COVID-19 grave que ceux qui avaient terminé la série en mars (0,34 c. 0,15 cas/1000 personnes)<sup>7</sup>.

Dans une étude américaine portant sur le taux d'infection post-vaccinale menée entre le 1<sup>er</sup> juillet et le 27 août 2021 auprès d'environ 26 000 adultes ayant reçu la primovaccination par *Spikevax*, le taux d'infection dans une cohorte vaccinée plus tôt (médiane de 13 mois depuis la première dose) était 36,4 % plus élevé que le taux observé dans une cohorte vaccinée plus tard (médiane de 8 mois depuis la première dose) (77,1 c. 49,0 cas/1000 années-personnes)<sup>8</sup>.

L'efficacité du vaccin de Johnson & Johnson semble se maintenir pendant au moins 6 mois après la dose, mais l'efficacité maximale d'une dose unique du vaccin de Johnson & Johnson semble être inférieure à celle d'une série primaire à 2 doses d'un vaccin à base d'ARNm<sup>9-11</sup>.

**Immunogénicité des rappels** – Des études longitudinales d'immunogénicité (non publiées; résumées sur les fiches signalétiques de la FDA) ont comparé les titres d'anticorps neutralisants anti-SRAS-CoV-2 après une dose de rappel aux titres mesurés après la fin de la primovaccination chez des adultes exempts de tout signe d'infection antérieure à SRAS-CoV-2. Chez 210 adultes de 18 à 55 ans ayant reçu une dose de rappel de *Comirnaty* environ 6 mois après la fin de la série primaire à 2 doses, la moyenne géométrique des titres (MGT) d'anticorps un mois après la dose de rappel était 3,29 fois plus élevée qu'elle ne l'était un mois après la deuxième dose de la série primaire<sup>3</sup>. Chez 149 adultes ayant reçu une dose de rappel de 50  $\mu\text{g}$  de *Spikevax*  $\geq 6$  mois après la fin de la série primaire à 2 doses, la MGT 4 semaines après la dose de rappel de 50  $\mu\text{g}$  était 1,8 fois plus élevée qu'elle ne l'était 4 semaines après la deuxième dose de la série primaire<sup>5</sup>. Chez 38 adultes ayant reçu une dose de rappel du vaccin de Johnson & Johnson 12 semaines après la primovaccination, la MGT 4 semaines après la dose de rappel était 1,6 fois plus élevée qu'elle ne l'était 4 semaines après la primovaccination<sup>4</sup>.

**Efficacité des rappels** – Dans une étude d'un mois menée auprès d'une cohorte d'environ 1,1 million d'Israéliens qui avaient reçu une série primaire à 2 doses du vaccin de Pfizer/BioNTech  $\geq 5$  mois auparavant, le taux d'infection

Tableau 1. Indications et doses des vaccins contre la COVID-19<sup>1</sup>

Indication	Pfizer-BioNTech (Comirnaty)	Moderna (Spikevax)	Johnson & Johnson/ Janssen	AstraZeneca (Vaxzevria)
Primovaccination	≥ 16 ans <sup>4</sup> : 30 µg (0,3 mL) IM à 0 et 3 semaines 12-15 ans : 30 µg (0,3 mL) IM à 0 et 3 semaines	≥ 18 ans <sup>4</sup> : 100 µg (0,5 mL) IM à 0 et 4 semaines	≥ 18 ans : 5 x 10 <sup>10</sup> pv (0,5 mL) IM une fois	≥ 18 ans : 5 x 10 <sup>10</sup> pv (0,5 mL) IM à 0 et 4-12 semaines
Dose primaire supplémentaire chez les personnes immunodéprimées	≥ 12 ans : 30 µg (0,3 mL) IM ≥ 4 sem. après la deuxième dose de la série primaire	≥ 18 ans <sup>4</sup> : 100 µg (0,5 mL) IM ≥ 4 sem. après la deuxième dose de la série primaire	N.A. <sup>5</sup>	N.A. <sup>5</sup>
Dose de rappel chez les adultes à risque <sup>2</sup> après la série primaire par Pfizer BioNTech ou Moderna <sup>3</sup>	30 µg (0,3 mL) IM ≥ 6 mois après la dernière dose de la série primaire	50 µg (0,25 mL) IM ≥ 6 mois après la dernière dose de la série primaire <sup>6</sup>	5 x 10 <sup>10</sup> pv (0,5 mL) IM ≥ 6 mois après la dernière dose de la série primaire <sup>7</sup>	N.A. <sup>7</sup>
Dose de rappel chez les adultes après une dose ou une série primaire par Johnson & Johnson ou AstraZeneca	30 µg (0,3 mL) IM ≥ 2 mois après la dose primaire <sup>8</sup>	50 µg (0,25 mL) IM ≥ 2 mois après la dose primaire <sup>5</sup>	5 x 10 <sup>10</sup> pv (0,5 mL) IM ≥ 2 mois après la dose primaire <sup>7</sup>	N.A. <sup>7</sup>

NA : non autorisé; pv : particules virales.

- Le vaccin de Pfizer/BioNTech est homologué par la FDA comme série primaire à 2 doses chez les patients de ≥ 16 ans. Toutes les autres recommandations sont basées sur l'arrêté d'urgence de la FDA. Au Canada, les vaccins de Pfizer/BioNTech et de Moderna sont homologués en série primaire à 2 doses chez les personnes de ≥ 12 ans. Le vaccin d'AstraZeneca a reçu un arrêté d'urgence en série primaire à 2 doses chez les personnes de ≥ 18 ans. Le vaccin de Johnson & Johnson/Janssen a reçu un arrêté d'urgence en vaccin à 1 dose chez les personnes de ≥ 18 ans. Toutes les autres recommandations sont basées sur les directives du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).
- Agé de ≥ 65 ans ou risque élevé de COVID-19 grave en raison d'une maladie sous-jacente ou d'une exposition institutionnelle ou professionnelle fréquente au SRAS-CoV-2. Au Canada, adultes en établissement de soins de longue durée ou autre lieu d'hébergement collectif pour personnes âgées, personnes de ≥ 70 ans, personnes ayant reçu une série vaccinale par un vaccin à vecteur viral exclusivement (p. ex. AstraZeneca, Johnson & Johnson/Janssen), adultes des communautés des Premières Nations, autochtones ou métisses, et travailleurs de santé de première ligne ayant reçu les vaccins à bref intervalle (< 28 jours).
- Après une série primaire à 2 ou 3 doses. CDC. Considerations for use of a COVID-19 vaccine booster dose. October 25, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3EnjXZ8>. Consulté le 29 octobre 2021.
- Homologué au Canada chez les personnes de ≥ 12 ans.
- Au Canada, les vaccins à vecteur viral ne sont pas recommandés par le CCNI chez les personnes immunodéprimées à moins qu'un vaccin à ARNm contre la COVID-19 soit contre-indiqué ou inaccessible.
- Même si la dose de rappel homologuée par Santé Canada est de 50 µg (0,25 mL) ≥ 6 mois après la primovaccination, le CCNI recommande 100 µg (0,5 mL) i.m. ≥ 6 mois après la primovaccination chez les personnes de ≥ 70 ans et les adultes en établissement de soins de longue durée, et 50 µg (0,25 mL) i.m. ≥ 6 mois après la primovaccination chez les adultes de < 70 ans.
- Non recommandé au Canada par le CCNI.
- La dose de rappel est recommandée au Canada ≥ 6 mois après la primovaccination.

à SRAS-CoV-2 et de COVID-19 grave chez les sujets qui avaient reçu une dose de rappel était significativement plus faible (11,3 fois et 19,5 fois, respectivement) à compter de 12 jours après l'administration comparativement aux sujets qui ne l'avaient pas reçue<sup>12</sup>. Dans une analyse de suivi, la réduction relative du taux de COVID-19 symptomatique et grave associée au vaccin de rappel a persisté jusqu'à environ 2 mois après la dose de rappel, et chez les personnes de ≥ 60 ans, le taux de décès dû à la COVID-19 était 14,7 fois plus faible à compter de 12 jours après l'administration chez les patients qui avaient reçu une dose de rappel par rapport aux patients qui ne l'avaient pas reçue<sup>13</sup>.

Dans une étude à double insu non publiée (ENSEMBLE 2; résumée dans une présentation de la FDA), 31 300 personnes ont été réparties aléatoirement à deux doses du vaccin de Johnson & Johnson ou à un placebo à 8 semaines d'intervalle. Après un suivi médian de 36 jours, le taux d'efficacité du vaccin pour prévenir la COVID-19 modérée à grave à compter de 14 jours après la deuxième dose (paramètre d'évaluation principal) était de 75 % (94 % aux États-Unis). Il n'y a pas eu de cas de COVID-19 grave ou critique chez les personnes vaccinées par rapport à 8 dans le groupe placebo. Cette analyse des données a été effectuée en juin 2021, avant que le variant delta du SRAS-CoV-2 ne devienne prédominant aux États-Unis<sup>11</sup>.

**Rappels hétérologues (vaccins assortis)** – Dans une étude sans répartition aléatoire non publiée (résumée dans une présentation de la FDA), 458 adultes qui avaient reçu la primovaccination avec l'un des trois vaccins contre la COVID-19 autorisés par la FDA ≥ 12 semaines auparavant ont reçu une dose de rappel du même vaccin ou de l'un des deux autres vaccins (pour *Spikevax*, des doses de rappel de 100 µg plutôt que de 50 µg ont été utilisées). Pour toutes les

combinaisons vaccinales, la MGT des anticorps neutralisants anti-SRAS-CoV-2 a augmenté significativement dans les 2 semaines suivant la dose de rappel<sup>14</sup>.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Les effets indésirables de la troisième dose d'un vaccin à base d'ARNm contre la COVID-19 semblent être semblables à ceux rapportés après la deuxième dose de la série primaire<sup>15</sup>. La lymphadénopathie est plus fréquente après la dose de rappel. L'immunisation de rappel par un vaccin à base d'ARNm contre la COVID-19 n'a pas été liée à une hausse du taux de réactions d'hypersensibilité, de paralysie de Bell ou de myocardite/péricardite comparativement à la primovaccination<sup>16,17</sup>.

Les effets indésirables de la dose de rappel du vaccin de Johnson & Johnson semblent être semblables à ceux de la dose primaire. Le vaccin de rappel n'a pas été lié à un taux plus élevé de thrombose avec thrombocytopenie par rapport à la primovaccination avec ce vaccin. Au Royaume-Uni, l'incidence de thrombose avec thrombocytopenie après la deuxième dose du vaccin à base d'adénovirus contre la COVID-19 fabriqué par AstraZeneca (non autorisé aux États-Unis) était inférieure à celle rapportée après la première dose<sup>11,18</sup>.

Aucun effet indésirable grave en relation avec un vaccin n'a été signalé dans l'étude de rappel hétérologue. Les effets indésirables des rappels hétérologues et homologues semblent être comparables<sup>14</sup>.

**CONCLUSION** – Le vaccin de rappel est associé à une baisse du taux d'infection à SRAS-CoV-2 et de COVID-19 grave. La FDA a autorisé une dose de rappel unique d'un vaccin contre la COVID-19 chez tous les adultes ayant reçu une série primaire du vaccin de Pfizer-BioNTech (*Comirnaty*) ou du vaccin de Moderna (*Spikevax*) ≥ 6 mois auparavant, et chez tous les adultes ayant reçu une dose primaire du vaccin

de Johnson & Johnson (Janssen)  $\geq 2$  mois auparavant. Le vaccin utilisé pour la dose de rappel peut être différent de celui utilisé pour la primovaccination. Santé Canada a homologué une dose de rappel unique des vaccins contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech (*Comirnaty*) et de Moderna (*Spikevax*). Le CCNI a recommandé une dose de rappel unique d'un vaccin à base d'ARNm contre la COVID-19 chez certains adultes ayant reçu une primovaccination par le vaccin de Pfizer-BioNTech ou de Moderna  $\geq 6$  mois auparavant et chez tous les adultes ayant reçu une primovaccination par le vaccin d'AstraZeneca (*Vaxzevria*) ou de Johnson & Johnson/Janssen  $\geq 6$  mois auparavant. ■

1. FDA News Release. Coronavirus (COVID-19) update: FDA takes additional actions on the use of a booster dose for COVID-19 vaccines. October 20, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3vJPLy>. Consulté le 29 octobre 2021.
2. CDC News Release. CDC expands eligibility for COVID-19 booster shots. October 21, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3CpoXft>. Consulté le 29 octobre 2021.
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). October 20, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/37fX1NG>. Consulté le 29 octobre 2021.
4. FDA. Fact sheet for healthcare providers administering vaccine (vaccination providers). Emergency Use Authorization (EUA) of the Janssen COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). October 20, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3e6KEaD>. Consulté le 29 octobre 2021.
5. FDA. Fact sheet for healthcare providers administering vaccine (vaccination providers). Emergency Use Authorization (EUA) of the Moderna COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). October 20, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3nosyLA>. Consulté le 29 octobre 2021.
6. SY Tartof et coll. Six-month effectiveness of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in a large US integrated health system: a retrospective cohort study. 2021 August 23 (preprint). Accessible à : <https://bit.ly/3CJwzJ8>. Consulté le 29 octobre 2021.
7. Y Goldberg et coll. Waning immunity after the BNT162b2 vaccine in Israel. *N Engl J Med* 2021 October 27 (epub).
8. LR Baden et coll. COVID-19 in the phase 3 trial of mRNA-1273 during the Delta-variant surge. *medRxiv* 2021 September 22 (preprint). Accessible à : <https://bit.ly/3Gk9q2N>. Consulté le 29 octobre 2021.
9. J Sadoff et coll. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against COVID-19. *N Engl J Med* 2021; 384:2187.
10. JM Polinski et coll. Effectiveness of the single-dose Ad26.COV2.S COVID vaccine. *medRxiv* 2021 September 16 (preprint). Accessible à : <https://bit.ly/3EdYPVv>. Consulté le 29 octobre 2021.
11. R Zhang et T Brennan. FDA review of effectiveness and safety of Janssen COVID-19 vaccine (Ad26.COV2.S) booster dose. Emergency Use Authorization amendment. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting. October 14-15, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3k6a9eD>. Consulté le 29 octobre 2021.
12. YM Bar-On et coll. Protection of BNT162b2 vaccine booster against COVID-19 in Israel. *N Engl J Med* 2021; 385:1393.
13. YM Bar-On et coll. Protection across age groups of BNT162b2 vaccine booster against COVID-19. *medRxiv* 2021 October 7 (preprint). Accessible à : <https://bit.ly/3jy9h1Q>. Consulté le 29 octobre 2021.
14. KE Lyke. DMID 21-0012 – heterologous platform boost study: mix and match. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting. October 14-15, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/2Zk5NcB>. Consulté le 29 octobre 2021.
15. AM Hause et coll. Safety monitoring of an additional dose of COVID-19 Vaccine – United States, August 12– September 19, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70:1379.
16. J Lee. FDA review of effectiveness and safety of COMIRNATY (COVID-19 vaccine, mRNA) booster dose. Biologics License Application supplement. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting. September 17, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/2ZhqsqQ>. Consulté le 29 octobre 2021.
17. T Mongeau. FDA review of effectiveness and safety of Moderna COVID-19 vaccine (mRNA-1273) booster dose. Emergency Use Authorization amendment. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting. October 14, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3Be97mq>. Consulté le 29 octobre 2021.
18. UK Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Coronavirus vaccine – weekly summary of Yellow Card reporting. October 21, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3pFVH01>. Consulté le 29 octobre 2021.
19. Dose de rappel du vaccin de Pfizer/BioNTech contre la COVID-19 (*Comirnaty*). *Lettre Médicale* 2021; 45:113

## ▶ Deux nouveaux vaccins antipneumococciques – *Prevnar 20* et *Vaxneuvance*

La FDA a homologué deux nouveaux vaccins conjugués antipneumococciques (PCV) en prévention des maladies invasives à pneumocoques chez les adultes : *Prevnar 20* (PCV20; Pfizer), qui contient les antigènes de 20 sérotypes de pneumocoques et *Vaxneuvance* (PCV15; Merck), qui contient les antigènes de 15 sérotypes (ni l'un ni l'autre de ces vaccins n'est homologué au Canada). Deux autres vaccins antipneumococciques sont commercialisés au Canada et aux États-Unis : *Prevnar 13* (PCV13; Pfizer), un vaccin conjugué 13-valent homologué pour les personnes de  $\geq 6$  semaines, et *Pneumovax 23* (PPSV23; Merck), un vaccin polysaccharidique antipneumococcique 23-valent homologué pour les personnes de  $\geq 2$  ans<sup>1</sup>.

**Tableau 1. Vaccins antipneumococciques homologués aux États-Unis<sup>1</sup>**

Vaccin	Présentation	Posologie/ calendrier habituel	Coût aux É.-U. <sup>2</sup>	Coût au Canada <sup>6</sup>
<b>Vaccins conjugués<sup>3</sup></b>				
<i>Prevnar 13</i> (PCV13; Pfizer)	susp. de 0,5 mL dans des seringues préremplies	$\geq 6$ semaines : 0,5 mL IM/ 1-4 doses <sup>4</sup>	211,10 \$	104,50 \$
<i>Prevnar 20</i> (PCV20; Pfizer)	susp. de 0,5 mL dans des seringues préremplies	$\geq 18$ ans : 0,5 mL IM/ 1 dose	232,20	N.H.C.
<i>Vaxneuvance</i> (PCV15; Merck)	susp. de 0,5 mL dans des seringues préremplies	$\geq 18$ ans : 0,5 mL IM/ 1 dose	215,30	N.H.C.
<b>Vaccin polysaccharidique</b>				
<i>Pneumovax 23</i> (PPSV23; Merck)	sol. de 0,5 mL dans une fiole à usage unique et seringues préremplies	$\geq 2$ ans : 0,5 mL IM ou SC/1-2 doses <sup>5</sup>	117,10	28,70

susp. : suspension; sol. : solution; N.H.C. : non homologué au Canada

1. Voir le Tableau 3 pour les recommandations de l'ACIP en matière de vaccination antipneumococcique chez les adultes.
2. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour une dose; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 novembre 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. [www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy](http://www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy).
3. Conjugué à un variant non toxique de l'anatoxine diphtérique (CRM<sub>197</sub>).
4. Chez les nourrissons et les bambins, *Prevnar 13* est administré en une série de 4 doses à l'âge de 2, 4, 6 et 12-15 mois. D'autres recommandations posologiques pour les enfants qui tiennent compte de l'âge, des antécédents vaccinaux et des maladies sous-jacentes se trouvent à [cdc.gov](http://cdc.gov) et au Canada à <https://bit.ly/32RHfZE>. Chez les adultes, *Prevnar 13* est administré en dose unique.
5. Les enfants de 2 à 18 ans immunodéprimés ou atteints d'une maladie chronique doivent recevoir 1 ou 2 doses de PPSV23 (voir [cdc.gov](http://cdc.gov) pour les recommandations; au Canada, voir <https://bit.ly/3GmpQad>). Voir le Tableau 3 pour les recommandations sur le PPSV23 chez les adultes.
6. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour une dose en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, novembre 2021).

**MALADIE À PNEUMOCOQUES – *Streptococcus pneumoniae*** est la cause la plus fréquente des pneumonies bactériennes. Les adultes immunodéprimés et ceux de  $\geq 65$  ans présentent un risque accru de maladie invasive à pneumocoque. Au Canada et aux États-Unis, le vaccin antipneumococcique a substantiellement réduit le taux d'infection à *S. pneumoniae*. La vaccination systématique

des enfants a permis de réduire de 90 % les maladies invasives dues aux sérotypes de pneumocoques inclus dans les vaccins et de réduire de 50 % les maladies à pneumocoques en général.

**VACCINS** – Tout comme le PCV13, le PCV20 et le PCV15 contiennent des antigènes polysaccharidiques capsulaires conjugués à une protéine porteuse (protéine CRM<sub>197</sub> non toxique de la diphtérie). Ils sont immunogènes chez les jeunes enfants. Le PPSV23 contient des antigènes polysaccharidiques capsulaires non conjugués. Il est efficace pour prévenir les maladies invasives à pneumocoques chez les adultes, mais n'a pas montré pouvoir prévenir systématiquement la maladie non invasive chez les adultes; il n'est pas immunogène chez les jeunes enfants et il confère une mémoire immunologique plus courte que les vaccins conjugués.<sup>2,3</sup>

**SÉROTYPES** – Le PCV20 contient tous les antigènes de *S. pneumoniae* inclus dans le PCV13 en plus de 7 antigènes supplémentaires. Ces 7 sérotypes représentent environ 30 % des infections invasives à pneumocoques causées par des sérotypes non inclus dans le PCV13 chez les adultes de ≥ 65 ans et les personnes de 19 à 64 ans atteintes d'une maladie chronique ou immunodéprimées.

Le PPSV23 contient 19 des 20 antigènes du PCV20 en plus de 4 antigènes supplémentaires. Ces 4 sérotypes représentent environ 10 % des infections invasives à pneumocoques chez les adultes de ≥ 65 ans et les personnes de 19 à 64 ans atteintes d'une maladie chronique ou immunodéprimées<sup>4</sup>.

Le PCV15 contient tous les antigènes du PCV13 en plus de 2 antigènes supplémentaires. Ces 2 sérotypes représentent environ 15 % des maladies à pneumocoques invasives causées par des sérotypes autres que ceux du PCV13 chez les adultes de ≥ 65 ans et les personnes de 19 à 64 ans atteintes d'une maladie chronique ou immunodéprimées<sup>4</sup>.

**ÉTUDES CLINIQUES – PCV20** – Pour homologuer *Prevnar 20*, la FDA s'est appuyée sur des études cliniques portant sur le PCV13 et des études d'immunogénicité comparative. Dans une étude avec répartition aléatoire et à double insu menée auprès de 84 496 participants de ≥ 65 ans, le PCV13 a été significativement plus efficace qu'un placebo pour prévenir un premier épisode de maladie à pneumocoques<sup>5</sup>.

Dans une étude à double insu et avec contrôle actif, des personnes de ≥ 60 ans n'ayant jamais reçu de vaccin antipneumococcique ont été réparties aléatoirement au PCV20 suivi d'un placebo (solution saline) un mois plus tard ou au PCV13 suivi du PPSV23 un mois plus tard. Les réponses immunitaires (évaluées au moyen des titres d'activité opsonophagocytaire [OPA]) induites par le PCV20 étaient non inférieures à celles induites par le PCV13, et ce, pour les 13 sérotypes appariés. Comparativement au PPSV23, les réponses immunitaires induites par le PCV20 étaient non inférieures pour 6 des 7 sérotypes non contenus dans le PCV13 (la réponse à l'un des sérotypes a manqué de peu le critère prédéfini de non-infériorité)<sup>6</sup>. La FDA exige une étude clinique pour confirmer l'efficacité du vaccin en prévention de la pneumonie causée par les 7 sérotypes non présents dans le PCV13.

Tableau 2. Sérotypes des vaccins antipneumococciques<sup>1</sup>

Sérotypes	PCV13	PCV15	PCV20	PPSV23
1	X	X	X	X
3	X	X	X	X
4	X	X	X	X
5	X	X	X	X
6A	X	X	X	
6B	X	X	X	X
7F	X	X	X	X
9V	X	X	X	X
14	X	X	X	X
18C	X	X	X	X
19A	X	X	X	X
19F	X	X	X	X
23F	X	X	X	X
22F		X	X	X
33F		X	X	X
8			X	X
10A			X	X
11A			X	X
12F			X	X
15B			X	X
2				X
9N				X
17F				X
20				X

PCV13 : vaccin conjugué 13-valent (*Prevnar 13*); PCV15 : vaccin conjugué 15-valent (*Vaxneuvance*; non homologué au Canada); PCV20 : vaccin conjugué 20-valent (*Prevnar 20*; non homologué au Canada); PPSV23 : vaccin polysaccharidique 23-valent (*Pneumovax 23*).

1. Adapté de : Centers for Disease Control (CDC). M Kobayashi. Considerations for age-based and risk-based use of PCV15 and PCV20 among U.S. adults and proposed policy options. ACIP Meeting. October 20, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/2YhkaOi>. Consulté le 10 novembre 2021.

**PCV15** – Pour homologuer *Vaxneuvance*, la FDA s'est appuyée sur 3 études d'immunogénicité comparative, avec répartition aléatoire et à double insu. Dans une étude menée auprès de 1205 adultes de ≥ 50 ans n'ayant jamais reçu de vaccin antipneumococcique, le PCV15 s'est montré être non inférieur au PCV13 pour induire une réponse immunitaire (évaluée par les titres OPA) contre les 13 sérotypes communs; pour les 2 sérotypes non contenus dans le PCV13, le PCV15 a bien entendu induit des réponses immunogènes significativement plus marquées<sup>7</sup>. Dans deux autres études (l'une publiée, l'autre résumée sur la notice d'emballage), les sujets ont reçu soit le PCV15, soit le PCV13 suivi du PPSV23 (injecté 6 mois plus tard dans une étude et 1 an plus tard dans l'autre). La réponse immunitaire pour les 15 sérotypes du PCV15 était comparable dans les 2 groupes<sup>8</sup>.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Douleur et enflure au point d'injection, douleur musculaire, fatigue, céphalées et arthralgie sont courantes avec tous les vaccins antipneumococciques. Comme c'est le cas pour le PCV13, le PCV20 et le PCV15 sont contre-indiqués chez les personnes gravement allergiques à l'anatoxine diphtérique.

Les effets indésirables du PCV15 étaient semblables lorsqu'il était administré seul ou en concomitance avec un vaccin antigrippal quadrivalent inactivé.

Tableau 3. Recommandations de l'ACIP en matière de vaccination chez les adultes aux É.-U.<sup>11</sup>

Population de patients	Anciennes recommandations <sup>1</sup> (2019)	Nouvelles recommandations <sup>2-4</sup> (2021)
≥ 65 ans	▶ PPSV23 <sup>5</sup> OU ▶ PCV13, suivi du PPSV23 <sup>5</sup>	▶ PCV20 OU ▶ PCV15, suivi du PPSV23 <sup>6</sup>
19-64 ans avec fuite du LCR ou implant cochléaire	▶ PCV13, suivi de 1 dose du PPSV23 <sup>7</sup>	▶ PCV20
19-64 ans immunodéprimée <sup>8</sup>	▶ PCV13, suivi de 2 doses du PPSV23 <sup>9</sup>	OU
19-64 ans; fumeur ou maladie chronique <sup>10</sup>	▶ PPSV23 (1 dose)	▶ PCV15, suivi du PPSV23 <sup>6</sup>

PCV13 : vaccin conjugué 13-valent (*Prenvar 13*); PCV15 : vaccin conjugué 15-valent (*Vaxneuvance*); PCV20 : vaccin conjugué 20-valent (*Prenvar 20*); PPSV23 : vaccin polysaccharidique 23-valent (*Pneumovax 23*).

1. ACIP. Pneumococcal ACIP vaccine recommendations. Accessible à : <https://bit.ly/3bGhEUW>. Consulté le 10 novembre 2021.

2. Pour les personnes n'ayant jamais reçu de vaccin antipneumococcique conjugué ou dont les antécédents de vaccination sont inconnus.

3. M Kobayashi. Considerations for age-based and risk-based use of PCV15 and PCV20 among U.S. adults and proposed policy options. ACIP Meeting. October 20, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/2YhkaOi>. Consulté le 10 novembre 2021.

4. L'ACIP a voté en faveur de ces recommandations, mais elles ne sont pas encore approuvées par les CDC.

5. Si une dose de PPSV23 a été administrée avant 65 ans, une dose finale du vaccin doit être administrée à 65 ans ou après, mais au moins 5 ans après la dose précédente. Le PPSV23 doit être administré au moins un an après le PCV13.

6. Aucun intervalle précisé par les CDC.

7. Le PPSV23 doit être administré au moins 8 semaines après le PCV13.

8. L'immunosuppression désigne l'insuffisance rénale chronique ou le syndrome néphrotique, l'immunodéficience, l'immunosuppression iatrogène, le cancer généralisé, le VIH, la maladie de Hodgkin, la leucémie, les lymphomes, le myélome multiple, les greffes d'organe solide, l'asplénie congénitale ou acquise, la drépanocytose et les autres hémoglobinopathies.

9. La première dose du PPSV23 doit être injectée ≥ 8 semaines après le PCV13 et la seconde ≥ 5 ans après la première dose de PPSV23.

10. Les maladies chroniques désignent les troubles de consommation d'alcool, les maladies cardiaques, hépatiques ou pulmonaires chroniques et le diabète.

11. Au Canada, les directives du CCNI sur la vaccination antipneumococcique sont accessibles à : <https://bit.ly/31zmd1x>. Consulté le 12 novembre 2021.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** – Il n'existe pas de données quant à l'utilisation du PCV20 ou du PCV15 chez les femmes enceintes. Aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé dans les études animales portant sur ces vaccins. L'*American College of Obstetricians and Gynecologists* recommande de différer la vaccination par PCV13 chez la femme enceinte, à moins qu'elle ne présente un risque accru de maladie à pneumocoque et que les bienfaits soient supérieurs aux risques<sup>9</sup>. Il n'existe pas de données relatives à la présence du PCV20 ou du PCV15 dans le lait maternel ni à leurs effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** – *Prenvar 20* est administré en une seule dose intramusculaire de 0,5 mL. Le vaccin est conditionné en seringues unidoses préremplies à conserver au réfrigérateur. Le produit doit être remis en suspension avant l'administration; l'entreposage des seringues à la verticale réduit au minimum le temps nécessaire pour la remise en suspension. Le vaccin doit être administré le plus rapidement possible après être sorti du réfrigérateur; la durée totale hors réfrigération ne doit pas dépasser 96 heures.

*Vaxneuvance* est administré en une seule dose intramusculaire de 0,5 mL. Le vaccin est conditionné en seringues unidoses préremplies à conserver au réfrigérateur. Le produit doit être remis en suspension immédiatement avant l'administration.

**NOUVELLES RECOMMANDATIONS** – L'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practice*) recommande aux CDC que les personnes de ≥ 65 ans et celles de 19 à 64 ans atteintes d'une maladie sous-jacente ou immunodéprimées qui n'ont jamais reçu un vaccin antipneumococcique conjugué ou dont les antécédents de vaccination sont inconnus reçoivent une dose de PCV20 ou de PCV15. Si le PCV15 est utilisé, il doit être suivi (aucun intervalle n'est précisé) d'une dose de PPSV23 (voir le Tableau 3). Ces recommandations ne sont pas encore approuvées

par les CDC. Au Canada, puisque les nouveaux vaccins antipneumococciques ne sont pas homologués, les recommandations de 2016 du CCNI n'ont pas été mises à jour.

**CONCLUSION** – Les nouveaux vaccins conjugués 20-valent *Prenvar 20* et 15-valent *Vaxneuvance* (ni l'un ni l'autre n'est homologué au Canada) semblent être au moins aussi efficaces pour induire une réponse immunitaire que *Prenvar 13* et, pour *Prenvar 20*, au moins aussi immunogènes que *Pneumovax 23* pour la plupart des sérotypes. L'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) les recommande pour protéger les adultes à risque contre les maladies à pneumocoques. ■

1. Immunisation chez les adultes. Lettre Médicale 2018; 42:25.
2. S Tomczyk et coll. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63:822.
3. MEPichichero. Protein carriers of conjugate vaccines: characteristics, development, and clinical trials. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9:2505.
4. M Kobayashi. Considerations for age-based and risk-based use of PCV15 and PCV20 among U.S. adults and proposed policy options. ACIP Meeting. October 20, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/2YhkaOi>. Consulté le 10 novembre 2021.
5. MJM Bonten et coll. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; 372:1114.
6. D Hurley et coll. Safety, tolerability, and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20) in adults 60 to 64 years of age. *Clin Infect Dis* 2021; 73:e1489.
7. HL Platt et coll. A phase 3 trial of safety, tolerability, and immunogenicity of V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 years of age and older (PNEU-AGE). *Vaccine* 2021 September 7 (epub).
8. JY Song et coll. Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by sequential PPSV23 vaccination in healthy adults aged ≥50 years: a randomized phase III trial (PNEU-PATH). *Vaccine* 2021; 39:6422.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 741: maternal immunization. *Obstet Gynecol* 2018; 131:e214.

## ► Olanzapine/samidorphan (*Lybalvi*) contre la schizophrénie et le trouble bipolaire

La FDA a homologué *Lybalvi* (Alkermes; non homologué au Canada), une association à dose fixe de l'antipsychotique de deuxième génération olanzapine (*Zyprexa* et génériques) et du nouvel antagoniste des récepteurs opioïdes samidorphan (non homologué au Canada) chez les adultes atteints de schizophrénie ou qui présentent des épisodes maniaques ou mixtes du trouble bipolaire de type I. L'ajout de samidorphan vise à atténuer la prise pondérale causée par l'olanzapine<sup>1</sup>. Il s'agit de la première homologation du samidorphan par la FDA.

**TRAITEMENT STANDARD** – Les antipsychotiques de deuxième génération sont utilisés en première intention pour le traitement de la schizophrénie. Ils sont également utilisés chez les patients atteints du trouble bipolaire pour traiter les symptômes psychotiques aigus ou en traitement d'appoint lorsque les stabilisateurs de l'humeur sont inefficaces. L'olanzapine est très efficace, mais son emploi est limité par la prise pondérale extrême, parfois accompagnée de diabète de type 2 et d'autres troubles métaboliques, qui survient chez une forte proportion de patients sous ce médicament.

**MODE D'ACTION** – L'olanzapine est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques ( $D_{1-4}$ ) et sérotoninergiques ( $5-HT_2$ ). Le samidorphan est un antagoniste des récepteurs opioïdes mu et un agoniste partiel des récepteurs opioïdes kappa et delta. Son mode d'action pour atténuer la prise pondérale induite par l'olanzapine est inconnu; la naltrexone, un autre antagoniste des récepteurs opioïdes mu, a montré réduire l'appétit et entraîner une perte pondérale.

**ÉTUDES CLINIQUES** – L'homologation par la FDA de l'association olanzapine/samidorphan pour le traitement de la schizophrénie reposait sur deux études avec répartition aléatoire et à double insu (ENLIGHTEN-1 et ENLIGHTEN-2). Son homologation pour le traitement du trouble bipolaire de type I reposait sur des études antérieures portant sur l'olanzapine en monothérapie. Aucune étude clinique n'a pour le moment porté sur l'association olanzapine/samidorphan pour le traitement du trouble bipolaire.

L'étude de 4 semaines ENLIGHTEN-1 a eu lieu auprès de 401 patients atteints d'une exacerbation aiguë de la schizophrénie. Le traitement par l'association olanzapine/samidorphan s'est montré être supérieur au placebo et d'efficacité comparable à l'olanzapine en monothérapie pour améliorer les scores aux échelles PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) et CGI-S (*Clinical Global Impression-Severity of Illness*)<sup>2</sup>.

L'étude de 24 semaines ENLIGHTEN-2 portait sur 561 patients schizophréniques. Le traitement par l'association olanzapine/samidorphan a entraîné une prise pondérale significativement moins marquée que l'olanzapine en monothérapie (voir le Tableau 1). L'efficacité antipsychotique et les issues métaboliques

### Points clés : Olanzapine/samidorphan (*Lybalvi*)

- Association à dose fixe de l'antipsychotique de deuxième génération olanzapine et du nouvel antagoniste des récepteurs opioïdes samidorphan, homologuée par la FDA pour le traitement de la schizophrénie et du trouble bipolaire de type I (épisodes maniaques ou mixtes).
- Non homologué au Canada.
- Le samidorphan est ajouté pour atténuer la prise pondérale causée par l'olanzapine.
- Dans le cadre des études cliniques menées auprès de patients schizophréniques, l'efficacité de l'association olanzapine/samidorphan était comparable à celle de l'olanzapine en monothérapie et l'association a entraîné une prise pondérale significativement moins marquée. Il n'existe à ce jour aucune donnée relative à son efficacité chez les patients atteints du trouble bipolaire de type I.
- Les effets indésirables fréquents de l'association sont somnolence, sécheresse buccale et céphalées.
- La prise concomitante d'opioïdes est contre-indiquée.
- Un approvisionnement de 30 jours de *Lybalvi* coûte environ 1390 \$ US.

(diabète, maladie cardiovasculaire) étaient semblables dans les 2 groupes de traitement<sup>3</sup>. Dans une prolongation en mode ouvert de l'étude ENLIGHTEN-2, le poids est en général demeuré stable au cours des 52 semaines supplémentaires de traitement par l'association olanzapine/samidorphan<sup>4</sup>.

Une méta-analyse de 4 études avec répartition aléatoire et contrôlées totalisant 1195 patients a montré que les variations pondérale et métabolique (p. ex. hausse de la glycémie et de la triglycéridémie) à court terme ( $\leq 24$  semaines) ne différaient pas significativement entre l'association olanzapine/samidorphan et l'olanzapine en monothérapie<sup>5</sup>.

Reste à déterminer si l'ajout de la metformine à l'olanzapine serait aussi efficace que l'association olanzapine/samidorphan pour atténuer la prise pondérale et apporterait plus de bienfaits métaboliques, comme l'ont suggéré certains experts-cliniciens<sup>6</sup>.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Dans les études cliniques, les effets indésirables les plus fréquents de l'association olanzapine/samidorphan étaient prise pondérale, somnolence, sécheresse buccale et céphalées. L'olanzapine cause l'hyperglycémie, la dyslipidémie, l'hyperprolactinémie et des symptômes extrapyramidaux; à forte dose, elle cause la constipation. Dans des études cliniques, la somnolence,

Tableau 1. Résultats de l'étude ENLIGHTEN-2 à 24 semaines<sup>1</sup>

Traitement	Variation pondérale <sup>2</sup>	Prise pondérale $\geq 10\%$ <sup>3</sup>
Olanzapine/samidorphan à 10/10, 20/10 mg (n = 266)	4,2 %* (3,2 kg)	17,8 %*
Olanzapine à 10, 20 mg (n = 272)	6,6 % (5,1 kg)	29,8 %

\* Différence statistiquement significative c. olanzapine.

1. CU Correll et coll. Am J Psychiatry 2020; 177:1168.

2. Variation pondérale moyenne en pourcentage selon la méthode des moindres carrés à la semaine 24 (coparamètre d'évaluation principal).

3. Proportion de patients ayant pris  $\geq 10\%$  du poids corporel à la semaine 24 (coparamètre d'évaluation principal).

Tableau 2. Quelques produits à base d'olanzapine orale

Médicament	Préparation	Posologie initiale (adultes)	Posologie d'entretien (adultes)	Coût aux É.-U. <sup>1</sup>	Coût au Canada <sup>7</sup>
Olanzapine <sup>2-4</sup> – générique Zyprexa (Lilly) dissolution orale – générique Zyprexa Zydis	co. à 2,5, 5, 7,5, 10, 15, 20 mg	Schizophrénie : 5-10 mg 1 f.p.j. <sup>5</sup>	Schizophrénie : 10-20 mg 1 f.p.j. <sup>5</sup>	7,60 \$ 671,10	10,60 \$ 131,00
	co. à diss. orale à 5, 10, 15, 20 mg	Bipolaire I : 10-15 mg 1 f.p.j. <sup>5</sup>	Bipolaire I : 5-20 mg 1 f.p.j. <sup>5</sup>	50,80 700,50	10,70 130,30
Olanzapine/samidorphan <sup>3</sup> – Lybalvi (Alkermes)	co. à 5/10, 10/10, 15/10, 20/10 mg	Schizophrénie : 5/10-10/10 mg 1 f.p.j. <sup>5,6</sup> Bipolaire I : 10/10-15/10 mg 1 f.p.j. <sup>5,6</sup>	Schizophrénie : 10/10- 20/10 mg 1 f.p.j. <sup>5,6</sup> Bipolaire I : 5/10-20/10 mg 1 f.p.j. <sup>5,6</sup>	1390,00	N.H.C.

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 traitement de 30 jours à la posologie d'entretien la plus faible chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 novembre 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. [www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy](http://www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy).
- Aussi commercialisé en présentation pour administration parentérale.
- Les préparations orales sont homologuées par la FDA pour le traitement de la schizophrénie (traitement aigu et d'entretien) et du trouble bipolaire de type I (traitement aigu des épisodes maniaques ou mixtes en monothérapie et en appoint au lithium ou au valproate, et monothérapie d'entretien).
- Homologué par la FDA en association avec la fluoxétine pour le traitement aigu des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I et pour le traitement aigu de la dépression réfractaire (indication non homologuée au Canada).
- Lorsque l'association est administrée avec le lithium ou le valproate, la dose initiale est de 10 mg/jour et la dose d'entretien recommandée est de 10 à 20 mg/jour. La dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg/jour par paliers de 5 mg à intervalles hebdomadaires pour la schizophrénie et lorsqu'elle est administrée avec le lithium ou le valproate, ou à intervalles  $\geq 24$  heures lorsqu'elle est administrée en monothérapie pour le trouble bipolaire de type I.
- Les comprimés ne doivent pas être divisés et leurs concentrations ne doivent pas être combinées. L'instauration de Lybalvi doit être retardée d'au moins 7 jours après la dernière prise d'un opioïde à courte durée d'action et de 14 jours après la dernière prise d'un opioïde à longue durée d'action.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie d'entretien la plus faible chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, novembre 2021).

les nausées, la constipation et des étourdissements ont été associés au samidorphan administré en appoint pour d'autres indications psychiatriques<sup>7</sup>.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** – La clairance de l'olanzapine est environ 40 % plus élevée chez les fumeurs en raison de l'induction du CYP1A2. Les inhibiteurs puissants du CYP1A2 comme la fluvoxamine pourraient augmenter les concentrations sériques de l'olanzapine. Le samidorphan est principalement métabolisé par le CYP3A4; les inducteurs puissants du CYP3A4, tels que la carbamazépine, pourraient en réduire l'efficacité<sup>8</sup>. L'association olanzapine/samidorphan est contre-indiquée chez les patients sous opioïdes ou qui présentent un sevrage aigu des opioïdes.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** – Il n'existe pas de données relatives à l'emploi de l'association olanzapine/samidorphan chez les femmes enceintes ou qui allaitent. L'exposition à des antipsychotiques au troisième trimestre de la grossesse, y compris à l'olanzapine, peut causer des symptômes extrapyramidaux ou de sevrage chez le nouveau-né. Dans des études animales, aucun effet indésirable sur le développement embryofœtal n'a été observé sous des doses de samidorphan environ 80 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'humain. L'olanzapine est présente dans le lait maternel et peut causer la sédation, l'irritabilité, des difficultés à téter et des effets extrapyramidaux chez le nourrisson allaité. Le samidorphan a été détecté dans le plasma des rats allaités.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** – La posologie initiale recommandée de l'association olanzapine/samidorphan est de 5/10 ou 10/10 mg une fois par jour pour la schizophrénie et de 10/10 ou 15/10 mg une fois par jour pour le trouble bipolaire de type I. La posologie quotidienne maximale est de 20/10 mg. Les comprimés ne doivent être ni divisés ni combinés; le mélange de comprimés fera dépasser la dose maximale quotidienne de 10 mg de samidorphan. L'instauration du traitement par l'olanzapine/samidorphan

doit être retardée d'au moins 7 jours après la dernière prise d'un opioïde à courte durée d'action et de 14 jours après la dernière prise d'un opioïde à longue durée d'action.

**CONCLUSION** – Lybalvi (non homologué au Canada), l'association d'olanzapine et de l'antagoniste des récepteurs opioïdes samidorphan semble causer une prise pondérale moins marquée que l'olanzapine en monothérapie chez les patients schizophréniques, mais l'association augmente considérablement le coût du traitement. Aucune étude clinique n'a évalué l'association olanzapine/samidorphan pour le traitement du trouble bipolaire. On ignore si le passage à l'association chez des patients déjà sous l'olanzapine permettrait d'atténuer la prise pondérale ou améliorerait les issues cardiovasculaires ou métaboliques. L'efficacité et l'innocuité prolongées du samidorphan sont inconnues. ■

- J Paik. Olanzapine/samidorphan: first approval. *Drugs* 2021;81:1431.
- SG Potkin et coll. Efficacy and safety of a combination of olanzapine and samidorphan in adult patients with an acute exacerbation of schizophrenia: outcomes from the randomized phase 3 ENLIGHTEN-1 study. *J Clin Psychiatry* 2020; 81:19m12769.
- CU Correll et coll. Efficacy of olanzapine combined with samidorphan on weight gain in schizophrenia: a 24-week phase 3 study. *Am J Psychiatry* 2020; 177:1168.
- RS Kahn et coll. A phase 3, multicenter study to assess the 1-year safety and tolerability of a combination of olanzapine and samidorphan in patients with schizophrenia: results from the ENLIGHTEN-2 long-term extension. *Schizophr Res* 2021; 232:45.
- M Srisurapanont et coll. A meta-analysis comparing short-term weight and cardiometabolic changes between olanzapine/samidorphan and olanzapine. *Sci Rep* 2021; 11:7583.
- VA De Silva et coll. Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2016; 16:341.
- AMD Chaudhary et coll. A review of samidorphan: a novel opioid antagonist. *Cureus* 2019; 11:e5139.
- Inhibitors and inducers of CYP enzymes, P-glycoprotein, and other transporters. *Med Lett Drugs Ther* 2021 October 20 (epub). Accessible : [medicalletter.org/downloads/CYP\\_PGP\\_Tables.pdf](http://medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf).

# The Medical Letter®

## Continuing Medical Education Program

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

### Earn up to 52 Credits per Year for Free

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

- ▶ **Free Individual Exams** – Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Answer 10 questions per issue and submit answers online. Earn 2 credits/exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam.
- ▶ **Comprehensive Exam** – Available online or in print to Medical Letter subscribers, this 130 question exam enables you to earn 26 credits immediately upon successful completion of the test. A score of 70% or greater is required to pass the exam. Our comprehensive exams allow you to test at your own pace in the comfort of your home or office. Comprehensive exams are offered every January and July enabling you to earn up to 52 credits per year. \$79.50/exam.
- ▶ **Paid Individual Exams** – Available to non-subscribers. Answer 10 questions per issue and submit answers online. Earn 2 credits/exam. \$15/exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam.

#### 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 1638.

**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. Successful completion of the post-test is required to earn AAPA Category 1 CME credit. Successful completion is defined as a cumulative score of at least 70 percent correct.

**ACPE:** The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education as a provider of continuing pharmacy education. This exam is acceptable for 2.0 hour(s) of knowledge-based continuing education credit (0.2 CEU).

**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 Viscusi, Pharm.D., Associate Editor: no disclosure or potential conflict of interest to report.  
Susan Daron, Pharm.D., Associate Editor: no disclosure or potential conflict of interest to report.  
Ericka L. Crouse, Pharm.D., B.C.P.P., C.G.P., F.A.S.H.P., F.A.S.C.P., Contributing Editor: has disclosed that she is a paid consultant for Wolters-Kluwer and on the Board of Directors for the College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists.

#### LEARNING OBJECTIVES FOR THIS ACTIVITY:

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

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

1. Discuss the evidence supporting the FDA Emergency Use Authorization of the Pfizer/BioNTech COVID-19 vaccine (*Comirnaty*) in children 5-11 years old.
2. Review the recommendations for use of COVID-19 vaccine booster doses based on level of risk and previous vaccination history.
3. Review the efficacy and safety of the two newly-licensed pneumococcal conjugate vaccines, PCV15 (*Vaxneuvance*) and PCV20 (*Prevnar 20*).
4. Review the efficacy and safety of the fixed-dose combination of olanzapine and samidorphan (*Lybalvi*) for treatment of schizophrenia and bipolar disorder.

#### CREDIT:

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

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

**IT Requirements:** Windows 7/8/10, Mac OS X+; current version of Microsoft IE/Edge, Mozilla Firefox, Google Chrome, Safari, or any other compatible web browser; high-speed connection.

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

## Questions on next page

# The Medical Letter®

## Online Continuing Medical Education

DO NOT FAX OR MAIL THIS PAGE

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

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 1638 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #101-110 in Comprehensive Activity #85, available January 2022)

<p><b>Pfizer/BioNTech COVID-19 Vaccine Authorized for Children 5-11 Years Old</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>Compared to the dose of the Pfizer/BioNTech COVID-19 vaccine (Comirnaty) authorized for adolescents and adults, the authorized dose in children 5-11 years old is:<ol style="list-style-type: none"><li>the same</li><li>50% lower</li><li>two-thirds lower</li><li>twice as high</li></ol></li><li>In an observer-blind trial in children 5-11 years old, the efficacy rate of the Pfizer/BioNTech COVID-19 vaccine was:<ol style="list-style-type: none"><li>75.5%</li><li>84.9%</li><li>90.7%</li><li>95.3%</li></ol></li></ol> <p><b>Booster Doses of COVID-19 Vaccines</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>Which of the following vaccines is recommended for booster immunization in a 74-year-old man with diabetes who completed the two-dose primary series with the Pfizer/BioNTech vaccine 7 months ago?<ol style="list-style-type: none"><li>Pfizer/BioNTech</li><li>Moderna</li><li>Johnson and Johnson</li><li>any of the above can be used</li></ol></li><li>Which of the following doses of the Moderna COVID-19 vaccine is the recommended booster dose for a 50-year-old woman who received a single primary dose of the Johnson &amp; Johnson vaccine 5 months ago?<ol style="list-style-type: none"><li>a single 100-mcg dose</li><li>a single 50-mcg dose</li><li>two 100-mcg doses 4 weeks apart</li><li>the Moderna vaccine is not recommended for this patient</li></ol></li><li>Which of the following persons who received a single primary dose of the Johnson &amp; Johnson COVID-19 vaccine ≥2 months previously is currently eligible for a booster dose?<ol style="list-style-type: none"><li>a 45-year-old woman with hypertension who works as a nurse at a long-term care facility</li><li>a 24-year-old man with no underlying medical conditions who works from home</li><li>a 69-year-old woman with COPD who volunteers at the library</li><li>all of the above</li></ol></li></ol>	<p><b>Two New Pneumococcal Vaccines – Prevna 20 and Vaxneuvance</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>The unconjugated capsular polysaccharide vaccine PPSV23:<ol style="list-style-type: none"><li>is less immunogenic in young children than conjugated pneumococcal vaccines</li><li>confers a shorter immunological memory than conjugated pneumococcal vaccines</li><li>is effective in preventing invasive pneumococcal disease in adults</li><li>all of the above</li></ol></li><li>The 2 antigens contained in PCV15 but not in PCV13 account for approximately what percentage of invasive pneumococcal disease caused by non-PCV13 serotypes in adults ≥65 years old and those 19-64 years old with chronic medical or immunocompromising conditions?<ol style="list-style-type: none"><li>1%</li><li>5%</li><li>15%</li><li>25%</li></ol></li><li>Which of the following has the ACIP recommended as an appropriate choice for persons ≥65 years old who have not previously received a pneumococcal conjugate vaccine?<ol style="list-style-type: none"><li>PCV15 alone</li><li>PCV20 alone</li><li>PPSV23 alone</li><li>all of the above</li></ol></li></ol> <p><b>Olanzapine/Samidorphan (Lybalvi) for Schizophrenia and Bipolar Disorder</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>Addition of samidorphan to olanzapine is intended to:<ol style="list-style-type: none"><li>improve the efficacy of olanzapine</li><li>mitigate the weight gain that occurs with olanzapine</li><li>reduce the risk of extrapyramidal effects of olanzapine</li><li>delay the absorption of olanzapine</li></ol></li><li>Samidorphan is a:<ol style="list-style-type: none"><li>dopamine-2 (D<sub>2</sub>) antagonist</li><li>mu-opioid antagonist</li><li>serotonin-3 (5-HT<sub>3</sub>) antagonist</li><li>norepinephrine reuptake inhibitor</li></ol></li></ol>
---	---

ACPE UPN: Per Issue Exam: 0379-0000-21-638-H01-P; Release: November 18, 2021, Expire: November 17, 2022  
Comprehensive Exam 85: 0379-0000-22-085-H01-P; Release: January 2022, Expire: January 2023

**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.L.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:** Elise 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; 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](mailto:custserv@medicalletter.org)  
[www.medicalletter.org](http://www.medicalletter.org)

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

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

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

Connectez-vous:  

Copyright 2021. ISSN 1544-6576

