

# Semper

LUXEMBOURG



## Regulatory

Quand la santé et l'économie regardent dans la même direction

## CONGRESS

EASD 56<sup>th</sup> Annual Meeting  
ESMO 2020 Virtual Congress

## COVID-19

MSF au cœur de la pandémie

## ORTHODONTIE



Technologie 3D  
et digitalisation

### MEETINGS

Porphyrie hépatique aigüe  
Post-EULAR 2020

### RECHERCHE

Amorti des chaussures et course à pied

### HISTOIRE

Les trains sanitaires 1914/18



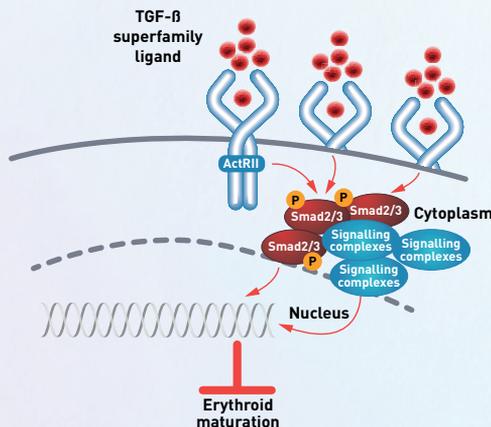
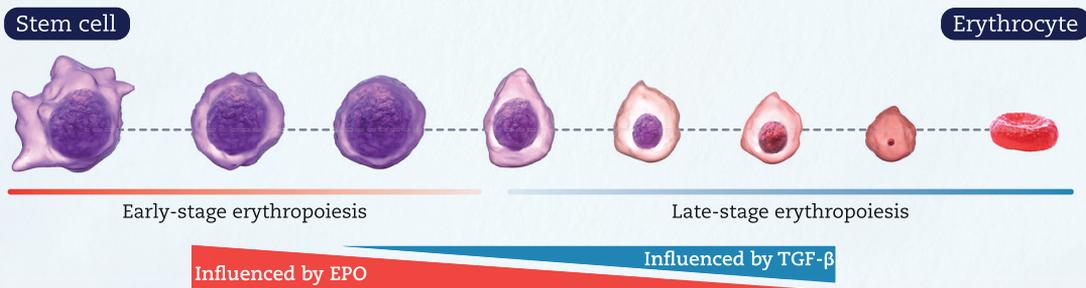
**Jyseleca**<sup>®</sup>  
filgotinib



# Unfortunately, things don't always come this naturally...

Erythropoiesis is a vital, complex, life-long process where haematopoietic stem cells proliferate, differentiate and mature into red blood cells.

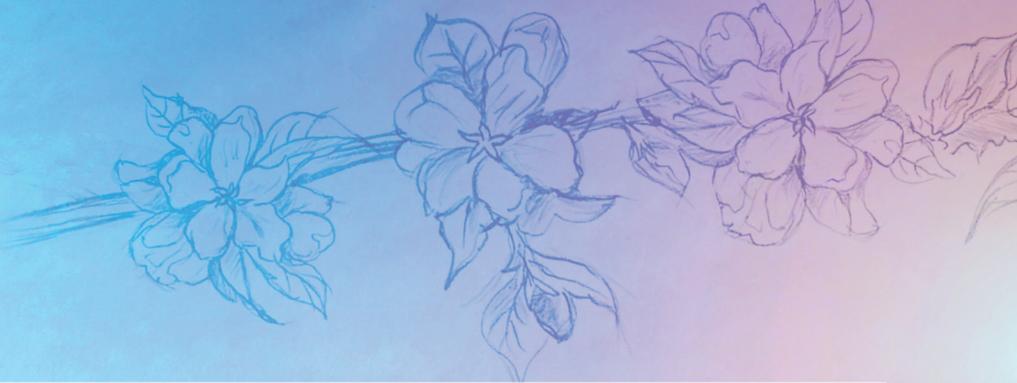
## THE IMPLICATION OF EMD IN THE PATHOGENESIS OF ANAEMIA<sup>1,2</sup>



### Erythroid Maturation Defect (EMD): impairment in late-stage erythropoiesis

Signalling mediated by selected TGF- $\beta$  superfamily ligands regulates erythroid maturation via the Smad pathway.<sup>3,4,5</sup>

Targeting EMD and impaired erythroid maturation: a new potential therapeutic strategy to alleviate chronic anaemia in haematological diseases, without iron overload risk.<sup>6</sup>



## REBLOZYL® A NEW ERYTHROID MATURATION AGENT

Reblozyl® is the first and only erythroid maturation agent who can restore late-stage erythropoiesis.

Reblozyl® binds select TGF- $\beta$  superfamily ligands to reduce abnormally high Smad2/3 signaling and restore late-stage erythropoiesis.<sup>3,7</sup>

We are pleased to announce that as from the 25<sup>th</sup> June 2020, Reblozyl® (luspatercept) is approved by the European Commission for the treatment of adult patients with transfusion-dependent anaemia:

- ➔ due to very low-, low- and intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS) with ring sideroblasts, who had an unsatisfactory response or are ineligible for erythropoietin-based therapy.
- ➔ associated with beta thalassaemia (BT).

This approval is based on data from two phase 3 studies, MEDALIST (MDS) and BELIEVE (BT) which demonstrated the efficacy and safety of Reblozyl® in these indications.

For further information please refer to the Prescribing Information and Summary of Product Characteristics for Reblozyl®.

Our team is also available to provide any further information you may require about Reblozyl® and its use.



### Learn more?

Discover the video-presentation «*The impact of transfusions and iron overload in MDS patients*» by Dr Valcàrel (University Hospital Vall d'Hebron- Spain)

1. Egold JT, et al. Bone. 2019;119:36-41; 2. Soderberg SS, et al. Ann NY Acad Sci. 2009;1176:55-69. 3. Suragani RN, Cadena SM, Cawley SM, et al. Transforming growth factor-beta superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. Nat Med 2014;20:408-14. 4. Dussiot M, Maciel TT, Fricot A, et al. An activin receptor IIA ligand trap corrects ineffective erythropoiesis in beta thalassaemia. Nat Med 2014;20:398-407. 5. Soderberg SS, Karlsson G, Karlsson S. Complex and context dependent regulation of hematopoiesis by tgf-beta superfamily signaling. Ann NY Acad Sci 2009;1176:55-69. 6. Verma A, Suragani RN, Aluri S, et al. Biological basis for efficacy of activin receptor ligand traps in myelodysplastic syndromes. J Clin Invest 2020;130:582-9. 7. Attie KM, Allison MJ, McClure T, et al. A phase 1 study of ACE-536, a regulator of erythroid differentiation, in healthy volunteers. Am J Hematol. 2014;89(7):766-770.

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See below for how to report adverse reactions.

**Flexp® 100 units/mL**, solution for injection in pre-filled pen. **Flexp® 100 units/mL**, solution for injection in cartridge. **Flexp® 100 units/mL**, solution for injection in vial. **Composition:** 1 mL of the solution contains 100 units of insulin aspart (DNA). One pre-filled pen contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution. One cartridge contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution. One vial contains 1,000 units of insulin aspart in 10 mL solution. **Pharmaceutical form:** Solution for injection in pre-filled pen (FlexTouch®) or in cartridge (Penfill®) or in vial. Clear, colourless, aqueous solution. **Indications:** Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children aged 1 year and above. **Posology and method of administration:** Posology: Flexp is a mealtime insulin for subcutaneous administration up to 2 minutes before the start of the meal, with the option to administer up to 20 minutes after starting the meal. Dosing with Flexp is individual and determined in accordance with the needs of the patient. Flexp given by subcutaneous injection should be used in combination with intermediate-acting or long-acting insulin given at least once a day. In a basal-bolus treatment regimen approximately 50% of this requirement may be provided by Flexp and the remaining by intermediate-acting or long-acting insulin. The individual total daily insulin requirement in adults, adolescents and children may vary and is usually between 0.5 and 1.0 unit/kg/day. Blood glucose monitoring and insulin dose adjustment are recommended to achieve optimal glycaemic control. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. Blood glucose levels should be monitored adequately under these conditions. The duration of action will vary according to the dose, injection site, blood flow, temperature and level of physical activity. Patients on

subcutaneous injections. If administration by syringe, intravenous injection or infusion pump is necessary, a vial should be used. **Administration with a reusable insulin pen:** The cartridge (Penfill) is designed to be used with Novo Nordisk reusable insulin pens and NovoFine Plus, NovoFine or NovoTwist injection needles for subcutaneous injection only. If administration by syringe, intravenous injection or infusion pump is necessary, a vial should be used. **Administration with a syringe:** The vial is to be used with insulin syringes with the corresponding unit scale (U-100 or 100 U/mL). Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII): Flexp can be used for CSII in pumps suitable for insulin infusion and will cover both the bolus insulin requirement (approximately 50%) and basal insulin. It can be administered in accordance with the instructions provided by the pump manufacturer, preferably in the abdomen. Infusion site should be rotated within the same region to reduce the risk of lipodystrophy. When used with an insulin infusion pump, it should not be diluted or mixed with any other insulin medicinal products. Patients using CSII should be instructed in the use of the pump and use the correct reservoir and tubing for pump. The infusion set (tubing and cannula) should be changed in accordance with the instructions in the product information supplied with the infusion set. Patients administering Flexp by CSII must be trained to administer insulin by injection and have alternate insulin therapy available in case of pump failure. Intravenous use: If necessary, Flexp can be administered intravenously by health care professionals. For intravenous use, it should be shown at concentrations from 0.5 unit/mL to 1.0 unit/mL insulin aspart in infusion systems – using polypropylene infusion bags. Flexp has been shown to be stable at room temperature for 24 hours in the infusion fluids such as sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution or 5% glucose solution. Monitoring of blood glucose is necessary during insulin infusion. Care should be taken to ensure that the insulin is injected into the infusion bag and not simply the entry port. **Contraindications:** hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **Undesirable effects:** Summary of the safety profile: The most frequently reported adverse reaction during treatment is hypoglycaemia. **List of adverse reactions:** Adverse reactions listed below are based on data from 6 completed therapeutic confirmatory trials in adults. **Very common:** hypoglycaemia [may occur if the insulin dose is too high in relation to the insulin requirement. Severe hypoglycaemia may lead to unconsciousness and/or convulsions and may result in temporary or permanent impairment of brain function or even death. Hypoglycaemia may occur earlier after an injection/infusion of Flexp compared to other mealtime insulins due to the earlier onset of action]. **Common:** allergic skin manifestations [reported with Flexp (1.8% vs. 1.5% for comparator) include eczema, rash, rash pruritic, urticaria and dermatitis. With Flexp generalised hypersensitivity reactions (manifested by generalised skin rash and facial oedema) was reported uncommonly (0.2% vs. 0.3% for comparator)]. Injection site reactions [including rash, redness, inflammation, pain and bruising were reported in patients treated with Flexp (1.3% vs. 1.0% in comparator). In patients using CSII (N=261): Infusion site reactions (including redness, inflammation, irritation, pain, bruising and itching) were reported in patients treated with Flexp (10.0% vs. 8.3% in comparator). These reactions are usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment]. **Uncommon:** hypersensitivity, lipodystrophy [including lipohypertrophy, lipodystrophy was reported at the injection/infusion site in patients treated with Flexp (0.5% vs. 0.2% in comparator). Continuous rotation of the injection site within the rotatable injection area may help to reduce the risk of developing these reactions]. **Not known:** anaphylactic reactions. **Paediatric population:** Safety and efficacy have been investigated in a therapeutic confirmatory trial in children with type 1 diabetes aged 2 to less than 18 years. In the trial, 519 patients were treated with Flexp. Overall the frequency, type and severity of adverse reactions in the paediatric population do not indicate differences to the experience in the adult population. Lipodystrophy (including lipohypertrophy,

		Public Price	Patient price (Af)
FlexTouch®	10 x 3 ml	€ 77,37	€ 0
Penfill®	5 x 3 ml	€ 38,89	€ 0
Vial	1 x 10 ml	€ 25,09	€ 0

# The **Flexp**® family is growing

**NEW**  
Penfill® now available



From the first bite\*



Penfill® to be used with reusable NovoPen®4 or NovoPen Echo®

## A FASTER INSULIN RESPONSE AT MEALTIME

Compared with NovoRapid®1,2

changing diabetes®

\* Subcutaneous administration before the start of the meal (0-2 min).<sup>1</sup>

1. SmPC Flexp®, Sept 2019.

2. Heise et al. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:551-559



Renal and hepatic impairment: Renal or hepatic impairment may reduce the patient's insulin requirements. In patients with renal or hepatic impairment, glucose monitoring should be intensified and the dose adjusted on an individual basis. **Paediatric population:** Flexp can be used in adolescents and children from the age of 1 year. There is no clinical experience with the use of Flexp in children below the age of 2 year. Flexp is recommended to be administered prior to the meal (0-2 minutes), with the flexibility to administer up to 20 minutes after starting the meal in situations, when there is uncertainty about the meal intake. Transfer from other insulin medicinal products: Close glucose monitoring is recommended during the transfer from other mealtime insulins and in the initial weeks thereafter. Converting from another mealtime insulin can be done on a unit-to-unit basis. Transferring a patient from another type, brand or manufacturer of insulin to Flexp must be done under medical strict supervision and may result in the need for a change in dosage. Doses and timing of concurrent intermediate-acting or long-acting insulin medicinal products or other concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted. **Method of administration:** Subcutaneous injection: Flexp is recommended to be administered subcutaneously in the abdominal wall or the upper arm. Injection sites should be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy. **Administration with a pre-filled pen (FlexTouch):** The pre-filled pen (FlexTouch) is designed to be used with NovoFine® Plus, NovoFine® or NovoTwist® injection needles. The pre-filled pen delivers 1-80 units in steps of 1 unit. FlexTouch is colour-coded and accompanied by a package leaflet with detailed instructions for use to be followed. The pre-filled pen is only suitable for

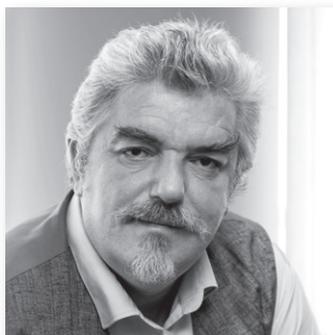
SMPG (see above)		Dose adjustment
mmol/L	mg/dL	Unit
<4.0	<71	-1
4.0-6.0	71-108	No adjustment
>6.0	>108	+1

lipodystrophy) at the injection site was reported more often in this study with paediatric patients compared to studies in adults (see above). In the paediatric population lipodystrophy was reported with a frequency of 2.1% for Flexp vs. 1.6% for NovoRapid. **Other special populations:** Based on results from clinical trials with insulin aspart in general, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in elderly patients and in patients with renal or hepatic impairment do not indicate any differences to the broader experience in the general population. The safety profile in very elderly patients (> 75 years) or patients with moderate to severe renal impairment or hepatic impairment is limited. Flexp has been administered to elderly patients for the investigation of pharmacokinetic properties. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Products - www.fagb-afmps.be. **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé - www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html. **Way of delivery:** medical prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/16/1160/006 (2x5 FlexTouch), EU/1/16/1160/010 (5 cartridges), EU/1/16/1160/007 (1 vial). **Date of revision of the text:** 09/2019.

Flexp®, NovoFine®, FlexTouch®, Penfill® and NovoTwist® are registered trademarks owned by Novo Nordisk A/S, Denmark.

BE20FSP0005 - April 2020

## Cette curieuse impression de «monde d'après»



Nous vivons une année de chiffres. Entre les taux de positivité et les chutes du PIB, en passant par les pourcentages de létalité, depuis le printemps chacun suit, presque mécaniquement, les tableaux de bord de l'état sanitaire et économique du monde.

Mais derrière ces chiffres que l'on observe, il y a aussi les paroles que l'on nivelle, rabote, normalise. Insidieusement, la crise sanitaire a en effet exacerbé l'intolérance de nos sociétés aux esprits libres. Cette intolérance fut on ne peut plus flagrante en France, cristallisée autour de la personnalité du Pr Didier Raoult. La cible était trop voyante, trop atypique, trop éloignée des cénacles d'un pouvoir jacobin. La silhouette du druide, sa chevelure rebelle, et sa haute estime de lui-même ont fait le reste. Et tout le monde s'est dit que, peut-être, il l'avait un peu cherché.

Autre victime, le Pr Christian Perronne, dont le passif n'a pas été racheté par une pourtant bienveillante humilité posturale. Le passif c'est, bien sûr, la longue lutte de l'infectiologue gardois pour une meilleure reconnaissance de la maladie de Lyme chronique. L'homme est passionné, mais la médecine, contrairement à Cervantès, n'aime pas les Don Quichotte.

Toujours dans l'hexagone, ils furent nombreux, victimes de leurs mots jugés trop connotés, trop forts ou trop déviants. Comme le Dr Philippe Douste-Blazy, médecin pourtant suffisamment irréprochable pour avoir été successivement ministre de la Culture, de la Santé et des Affaires étrangères, et professeur à la *Medical School* de Harvard. Nous pourrions poursuivre cette liste, énumérer la longue litanie de praticiens salis par des confrères dans l'arène politique pour le seul fait d'être restés fidèles à leurs convictions.

En Belgique aussi, la normalisation des esprits a sévi. Ainsi, s'appuyant sur l'observation de la progression de la pandémie chez les plus jeunes, le Pr Jean-Luc Gala, chef de clinique à Saint-Luc, s'est vu désavoué par son hôpital et accusé d'irresponsabilité par le nouvellement adoubé ministre de la Santé, puis suspecté de sympathies pour l'eugénisme. Son péché? Avoir évoqué prudemment pourtant la stratégie de l'immunité collective. L'homme à qui l'on reconnaît des compétences incontestables dans la gestion de crises sanitaires ne sera dès ce moment plus invité sur les plateaux de télévision qui jusque là lui déroulaient le tapis rouge plusieurs fois par semaine.

.../...

A peu près à la même période, l'expert international en économie de la santé, Lieven Annemans, professeur à l'Université de Gand et à l'Université Libre de Bruxelles, auteur de quelque 300 publications faisant autorité et de plusieurs livres faisant référence, a lui aussi claqué la porte du Ceval, l'un des innombrables comités mis en place en Belgique pour conseiller les politiques dans la crise sanitaire. Motif plus que supposé: les pressions subies pour rentrer dans le rang des positions politiquement correctes.

Ils furent ainsi nombreux, les signataires de billets, de lettres ouvertes, ou de déclarations telles la Déclaration De Great Barrington, à être inquiétés, voire menacés, pour avoir dénoncé les dégâts prévisibles des mesures politiques prises dans l'urgence par des gouvernements rattrapés par des décennies d'incurie et de démantèlement des systèmes de soins de santé. Le paroxysme fut sans doute atteint avec le licenciement brutal, à Charleroi, d'un médecin réanimateur coupable d'écrits remettant notamment en cause la gestion de crise en Belgique.

Ces confrères étaient-ils trop directs? Ne faut-il pas l'être lorsque les heures sont graves? Pêchaient-ils parfois par une forme de cynisme? Peut-être, mais le procédé permet souvent d'interpeller et de faire bouger les choses. La vérité est, je le crains, que leur crime fut de s'écarter de la doxa, de s'être arrogé le droit de sortir du rang pour exprimer une opinion, là où la profession a depuis longtemps renoncé au libre arbitre.

Car 2020 est une année de chiffres. Et quels chiffres...

En 2020, les professionnels de la santé se sont coupés en 4, sans faire d'écarts pour la plupart. Sans se poser de questions, ou alors en silence.

Pour les férus de numérogie, 2020 est une année en 4.

Comme, ironie du sort... 1984.

Ce «monde d'après» à la Georges Orwell n'est définitivement pas pour moi.

*Dr Eric Mertens*



**Letz be healthy à disposition de vos patients,  
dans votre salle d'attente?**

Avec réassortiment gratuit de chaque nouvelle édition?  
Un service offert gratuitement au corps médical,  
sur simple mail à: [info@connexims.lu](mailto:info@connexims.lu)





# Traitement 3-en-1 de la BPCO,<sup>1-3</sup> une maladie des voies distales<sup>3</sup>

Dipropionate de béclométasone /  
fumarate de formotérol /  
glycopyrronium



**Trimbrow**®

## La seule triple association fixe en formulation extrafine<sup>1</sup>

pour le traitement continu de la BPCO modérée à sévère  
chez les adultes non traités de façon satisfaisante par<sup>1</sup>:



LABA/LAMA

Triple thérapie libre\*

ICS/LABA

LABA = bêta-2-agoniste de longue durée d'action  
LAMA = antagôniste muscarinique de longue durée d'action  
ICS = corticostéroïde inhalé

## Aussi disponible en tri-pack<sup>4</sup>

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Trimbrow 87 microgrammes / 5 microgrammes / 9 microgrammes solution pour inhalation en flacon pressurisé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal contient 87 microgrammes de dipropionate de béclométasone (beclométasone dipropionate), 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formotérol fumarate dihydrate) et 9 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 11 microgrammes de bromure de glycopyrronium). Chaque dose mesurée à la sortie de la valve (avant l'embout buccal) contient 100 microgrammes de dipropionate de béclométasone (beclométasone dipropionate), 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formotérol fumarate dihydrate) et 10 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 12,5 microgrammes de bromure de glycopyrronium). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP complet. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution pour inhalation en flacon pressurisé (inhalation en flacon pressurisé). Solution incolore à jaunâtre. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 du RCP complet pour les résultats obtenus sur les symptômes de BPCO et les exacerbations). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** **Posologie :** *Adultes :* La dose recommandée est de 2 inhalations 2 fois par jour. La dose maximale est de 2 inhalations 2 fois par jour. **Populations particulières :** *Personnes âgées :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (65 ans et plus). *Insuffisance rénale :* Insuffisance rénale légère à modérée : il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (patients dialysés), et en particulier en cas de diminution significative de la masse corporelle, l'utilisation de Trimbrow ne sera envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP complet). *Insuffisance hépatique :* En l'absence de donnée disponible, la prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP complet). **Population pédiatrique :** Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Trimbrow dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication en traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). **Mode d'administration :** Voie inhalée. Pour une utilisation correcte de Trimbrow, il est souhaitable que le patient bénéficie d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur faite par le médecin ou un autre professionnel de la santé. Celui-ci devra également s'assurer régulièrement que la technique d'inhalation du patient est correcte. Il sera conseillé au patient de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation qu'elle contient. Il sera recommandé au patient de se rincer la bouche ou de se gargariser avec de l'eau sans avaler ou encore se brosser les dents après l'inhalation (voir rubriques 4.4 et 6.6 du RCP complet). L'inhalateur est muni d'un compteur indiquant le nombre de doses à inhaler restantes. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 60 ou 120 doses, une bouffée est libérée et le compteur de doses décompte une unité. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 180 doses, une bouffée est libérée et le compteur de doses ne tourne que légèrement et le nombre de bouffées restantes est affiché par paliers de 20. La chute de l'inhalateur peut provoquer un décompte sur le compteur de doses. Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique 6.6 du RCP complet. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP complet. **EFFETS INDESIRABLES :** **Résumé du profil de sécurité :** Les effets indésirables signalés le plus fréquemment avec Trimbrow ont été la candidose buccale (survenue chez 0,8 % des sujets exposés), qui est un risque connu avec les corticostéroïdes inhalés, les crampes musculaires (0,4 %), déjà décrite avec les bêta-2-agonistes de longue durée d'action, et la bouche sèche (0,4 %), effet connu des anticholinergiques. **Tableau récapitulatif des effets indésirables :** Le programme de développement clinique de Trimbrow a été mené chez des patients atteints de BPCO modérée, sévère ou très sévère. Au total, 3 346 patients ont été traités en administrations répétées par l'association dipropionate de béclométasone / fumarate de formotérol dihydraté / glycopyrronium 87 microgrammes/5 microgrammes/9 microgrammes à la posologie de 2 inhalations 2 fois par jour. La fréquence de survenue des effets indésirables est définie selon la convention suivante: très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100); rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000); très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Infections et infestations :** Fréquent : Pneumonie (chez les patients présentant une BPCO), pharyngite, candidose orale<sup>1</sup>, infection des voies urinaires<sup>1</sup>, rhinopharyngite<sup>1</sup>. Peu fréquent : Grippe<sup>1</sup>, mycose buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne<sup>1</sup>, sinusite<sup>1</sup>, rhinite<sup>1</sup>, gastroentérite<sup>1</sup>, candidose vulvovaginale<sup>1</sup>. Rare : Mycoses des voies respiratoires basses. **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Peu fréquent : Granulopénie<sup>1</sup>. Très rare : Thrombopénie<sup>1</sup>. **Affections du système immunitaire :** Peu fréquent : Dermatite allergique<sup>1</sup>. Rare : Réactions d'hypersensibilité, dont érythème, œdèmes des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx. **Affections endocriniennes :** Très rare : Inhibition des fonctions surrénaliennes. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Peu fréquent : Hypokaliémie, hyperglycémie. Rare : Baisse de l'appétit. **Affections psychiatriques :** Peu fréquent : Impatiences<sup>1</sup>. Fréquence indéterminée : Hyperactivité psychomotrice<sup>1</sup>, troubles du sommeil<sup>1</sup>, anxiété<sup>1</sup>, syndrome dépressif<sup>1</sup>, agression<sup>1</sup>, troubles du comportement (principalement chez l'enfant)<sup>1</sup>. Rare : Insomnie. **Affections du système nerveux :** Fréquent : Céphalée. Peu fréquent : Tremblement, sensation vertigineuse, dysgueusie<sup>1</sup>, hyposthésie<sup>1</sup>. Rare : Hypersomnie. **Affections oculaires :** Fréquence indéterminée : Vision floue<sup>1</sup> (voir également rubrique 4.4 du RCP complet). Très rare : Glaucome<sup>1</sup>, cataracte<sup>1</sup>. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Peu fréquent : Inflammation de la trompe d'Eustache<sup>1</sup>. **Affections cardiaques :** Peu fréquent : Fibrillation auriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie, tachyarythmie, palpitations. Rare : Angor (stable et instable), extrasystoles ventriculaires<sup>1</sup>, tachycardie paroxystique, bradycardie sinusale. **Affections vasculaires :** Peu fréquent : Hyperhémie<sup>1</sup>, bouffée vaso-motrice<sup>1</sup>, hypertension artérielle. Rare : Hématome. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Fréquent : Dysphonie. Peu fréquent : Toux, toux productive<sup>1</sup>, irritation de la gorge, épistaxis<sup>1</sup>. Rare : Bronchospasme paradoxal<sup>1</sup>, douleur oropharyngée, érythème pharyngé, inflammation du pharynx, gorge sèche. Très rare : Dyspnée<sup>1</sup>. **Affections gastro-intestinales :** Peu fréquent : Diarrhée<sup>1</sup>, bouche sèche, dysphagie<sup>1</sup>, nausées<sup>1</sup>, dyspepsie<sup>1</sup>, sensation de brûlure des lèvres<sup>1</sup>, caries dentaires<sup>1</sup>, stomatite (aphteuse). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent : Rash<sup>1</sup>, urticaire<sup>1</sup>, prurit<sup>1</sup>, hyperhidroses<sup>1</sup>. Rare : Angioedème<sup>1</sup>. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :** Peu fréquent : Contractures musculaires, myalgie, extrémités douloureuses<sup>1</sup>, douleur musculo-squelettique du thorax<sup>1</sup>. Très rare : Retard de croissance<sup>1</sup>. **Affections du rein et des voies urinaires :** Rare : Dysurie<sup>1</sup>, rétention urinaire, néphrite<sup>1</sup>. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Peu fréquent : Fatigue<sup>1</sup>. Rare : Asthénie. Très rare : Œdèmes périphériques<sup>1</sup>. **Investigations :** Peu fréquent : Protéine C-réactive augmentée<sup>1</sup>, numération plaquettaire augmentée<sup>1</sup>, acides gras libres augmentés<sup>1</sup>, insuline sanguine augmentée<sup>1</sup>, acidocétose<sup>1</sup>, diminution de la cortisolémie<sup>1</sup>. Rare : Augmentation de la pression artérielle<sup>1</sup>, diminution de la pression artérielle<sup>1</sup>. Très rare : Diminution de la densité osseuse<sup>1</sup>. <sup>1</sup> Effets indésirables signalés dans le RCP d'au moins l'un des composants du médicament mais non observés en tant qu'effets indésirables lors du développement clinique de Trimbrow. Parmi les effets indésirables observés, les suivants sont imputables au : *dipropionate de béclométasone :* pneumonie, mycose buccale, mycose des voies respiratoires basses, dysphonie, irritation de la gorge, hyperglycémie, troubles psychiatriques, diminution de la cortisolémie, vision floue. *formotérol :* hypokaliémie, hyperglycémie, tremblement des extrémités, palpitations, contractures musculaires, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle, fibrillation auriculaire, tachycardie, tachyarythmie, angor (stable ou instable), extrasystoles ventriculaires, tachycardie paroxystique. *glycopyrronium :* glaucome, fibrillation auriculaire, tachycardie, palpitations, sécheresse buccale, caries dentaires, dysurie, rétention urinaire, infection des voies urinaires. **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/40 - B-1060 Bruxelles. Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be). E-mail: [adversedrugreactions@faag-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@faag-afmps.be). **Luxembourg :** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny - Allée Marconi - L-2120 Luxembourg. Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/17/1208/001 - EU/1/17/1208/005. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** 17 juillet 2017. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 06/2020.

**RÉFÉRENCES :** 1) SmPC Trimbrow®. 2) <http://www.ema.europa.eu/ema/> 3) GOLD report 2020. 4) <https://cns.public.lu/fr/legislations/textes-coordonnes/liste-positive.html>.

\* Triple thérapie libre = ICS/LABA + LAMA. Voir aussi SmPC Trimbrow - section 5.1: Etude TRINITY.

**Chiesi**  
People and Ideas for innovation in healthcare

0493/TCF/Trimbrow/04-2020

# Sommaire

14



## FLASH

Hygiène buccale: le masque révélateur

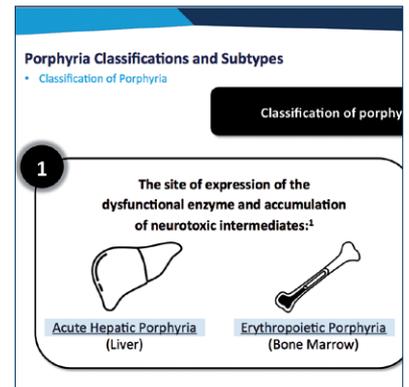
16



## MEETING

Covid-19: MSF au coeur d'une pandémie sans précédent

20



## MEETING

Porphyrie hépatique aigüe: l'interférence par l'ARN  
Givlaari et l'étude ENVISION

24



## MEETING

Post-EULAR 2020: le point sur les rhumatismes inflammatoires

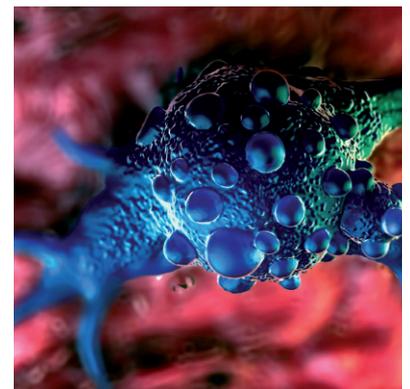
28



## CONGRESS

EASD 56<sup>th</sup> Annual Meeting

36



## CONGRESS

ESMO 2020 Virtual Congress



Abonnez-vous à notre page **Facebook**

@SemperGDL

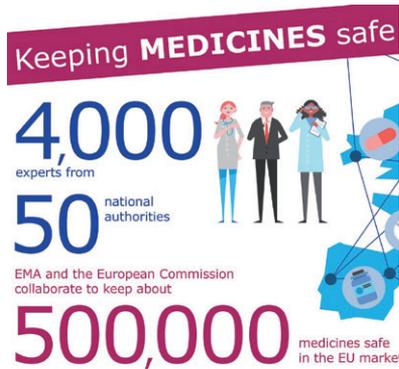
medi@quality  
from Medscape

Retrouvez sur [www.mediquality.lu](http://www.mediquality.lu)

- l'agenda des événements médicaux luxembourgeois;  
- l'actu socio-professionnelle Semper Luxembourg

# Sommaire

48



## REGULATORY

Quand la santé et l'économie regardent dans la même direction

52



## CHIRURGIE

Epithor, une base de données en chirurgie thoracique pour la qualité et la sécurité des soins

56



## RECHERCHE

L'amorti des chaussures comme facteur de risque possible pour les blessures en course à pied ?

58



## MÉDECINE DENTAIRE

La technologie 3D et la digitalisation au service de l'orthodontie

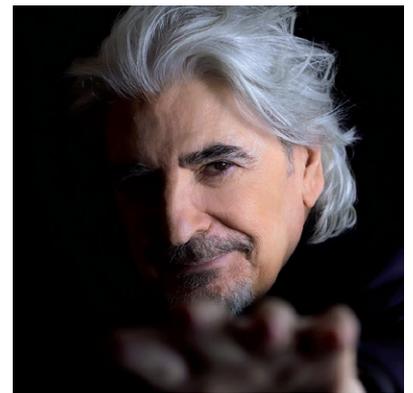
62



## HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Les trains sanitaires 1914/18

70



## SORTIES

Concerts de Serge Lama, 47TER et Typh Barrow

71

## CONCOURS

72

## CARTOON

# ENCAISSEZ FACILEMENT VOS HONORAIRES À DISTANCE

Grâce à Saferpay Secure PayGate, vous pouvez facilement générer des liens de paiement et les inclure sur vos mémoires d'honoraires ou bien les transmettre par e-mail à vos patients. Le paiement s'effectue par carte bancaire en quelques clics sur une page de paiement sécurisée hébergée par SIX Payment Services en ligne. Il s'agit de la solution idéale pour le règlement des consultations à distance.

Pour plus d'informations, contactez-nous au +352 355 66 444  
ou [commercial.lux@six-payment-services.com](mailto:commercial.lux@six-payment-services.com).

[worldline.com](http://worldline.com)  
[six-payment-services.com](http://six-payment-services.com)

European Stability Mechanism



## CALL FOR INTEREST – MEDICAL ADVISOR

We are looking for a Medical Advisor and an alternate Medical Advisor. The ESM Medical Advisor provides advice to the ESM on medical matters in relation to its staff members, as provided for in the ESM internal law, and in relation to the medical aspects of its contractual relations with service providers (for disability and life insurance, and health insurance coverage).

The European Stability Mechanism ("ESM") is the permanent crisis resolution mechanism for euro area countries. It has launched five financial assistance programmes, provided financial support in the form of loans, monitored repayment capacity, and engaged with partner institutions for programme design in areas of financial interest. The ESM has recently received an expanded mandate from European leaders, which it will implement in the months and years ahead. The ESM will have a stronger role in financial stability risk analysis and the design of policy measures in programmes jointly with the European Commission.

The ESM is a unique place to work with around 200 individuals from around the world committed to making a difference to the future of the euro area. ESM staff comprises talented professionals from every nationality and both the private and public sector.

### KEY ACCOUNTABILITIES

---

The Medical Advisor will perform the duties assigned to him or her in the ESM Staff Rules and internal policies on a need basis. In particular, the Medical Advisor will be asked to:

- Provide an opinion on health status of ESM staff members and their work arrangements, such as fitness for duty and medically-based recommendations of adaptation of work arrangements (e.g. therapeutic part time, adaptation of work station);
- Carry out medical examinations as appropriate, in cases such as return to work after long medical absence (e.g. following long sick leave, maternity leave) and medical examination during sick leave, at the ESM request;
- Advise on improvements to the preventive medical programme of the ESM and on policies or activities to promote the health and well-being of staff members;
- Advise on critical health incident management (for instance, provide advice to the Incident Management Team in the context of a pandemic);
- Perform other medically-related duties, as required by the ESM Staff Rules and internal policies.

## KEY BACKGROUND & EXPERIENCE

---

- Registration with a national medical association (Ordre des médecins)
- A minimum of 10 years of practice as a medical practitioner
- Previous experience in occupational medicine and/or experience working with an international organisation is an asset
- Expertise in managing stakeholders such as management and staff members
- Exposure to international and multicultural environments;

## KEY COMPETENCIES

---

- Full command of English is required, good command of French, German, and/or other European languages is an asset
- Good medical evaluation skills
- Integrity and independence
- Detail orientation and rigorous approach
- Excellent communication skills
- Excellent interpersonal skills
- Ability to work with information technology communication tools, such as video and teleconferencing

**Place of assignment:** Home-based, with occasional consultations on the ESM premises in Luxembourg.

**Contract duration:** Two-year fixed term contract, with possibility of extension

**Deadline for applications:** 11 december 2020

## HOW TO EXPRESS INTEREST

---

Candidates must send a CV and letter stating the reasons for applying and relevant experience, as well as a proposal regarding fees (e.g. hourly rate, price per consultation). Expressions of interest must be submitted electronically to [hr-admin@esm.europa.eu](mailto:hr-admin@esm.europa.eu). Only expressions of interest submitted via email will be accepted.

Only shortlisted candidates will be contacted. They may be requested to participate in a telephone or video interview as part of the selection process. Thereafter, they may be invited to an interview. The selection process may be modified according to the evolution of the current health crisis and the corresponding containment measures. The ESM retains the discretion not to make any appointment pursuant to this call for interest.

The ESM aims to provide equal opportunity to all candidates irrespective of their gender, nationality, age, race, culture, education, religious beliefs, sexual orientation or disability. To further enhance the diversity of our workforce, we particularly encourage women to apply.

# Hygiène buccale: le masque révélateur

Avec la généralisation du port du masque, un nombre croissant de patients consultent pour halitose. On l'oublie parfois, mais souvent les causes de mauvaise haleine se situent au niveau de la sphère bucco-pharyngée. Et cette consultation est l'occasion de s'intéresser à l'hygiène buccale du patient.

L'halitose, parfois pudiquement latinsée sous les vocables «fetor ex ore» ou «fetor oris», désigne une odeur désagréable qui émane de la bouche lors de l'expiration ou simplement lors de l'ouverture buccale.

Le phénomène est répandu: 50% de la population se plaint de mauvaise haleine au réveil. Les plaintes augmentent avec l'âge, sans différence entre les hommes et les femmes.



## C'est dans la bouche que ça se passe

Dans 85% des cas, l'halitose trouve son origine au niveau de la cavité orale: les bactéries transforment des substrats (résidus alimentaires, cellules épithéliales...), qui deviennent volatils et malodorants. Cette dégradation bactérienne se réalise essentiellement à trois niveaux: la langue, les gencives et les dents.

Dans d'autres cas, l'halitose peut également se situer dans la sphère ORL et être due à une amygdalite chronique, une sinusite ou encore à un écoulement rétro-nasal. Les causes gastriques, souvent incriminées, ne concerneraient que moins de 1% des cas.

Enfin, une cause fréquente liée à la mode est l'excès du jeûne. Autant le savoir pour interroger le patient.

## Conseil médico-dentaire

Une amélioration de l'hygiène bucco-dentaire est au cœur de la réponse, et le dentiste joue un rôle de sensibilisation évident. Mais on constate que suite à la crise Covid-19 bon nombre de patients ont espacé leurs visites de contrôle.

En complément du brossage des dents, l'utilisation d'un gratte langue et la surveillance de l'état des gencives sont autant de priorités. Des bains de bouche peuvent également être conseillés, et à cet égard la chlorhexidine est le principe actif de référence.

Parce que souvent les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas...

...la nature nous offre CITREX



## CITREX

Complément alimentaire à base d'extrait de *Citrus limon L. Osbeck* (Bergamote), d'extrait de *Citrus sinensis var Osbeck* (Orange sanguine), de vitamines B6 et B12 et de chrome.

Vous souhaitez des informations sur Citrex?  
Vous souhaitez recevoir des échantillons?  
Envoyez un simple mail à [info@awt.lu](mailto:info@awt.lu)

Disponible en pharmacie.  
Distribué par AWT Luxembourg.  
[info@awt.lu](mailto:info@awt.lu)



«En complément du brossage des dents, l'utilisation d'un gratte langue et la surveillance de l'état des gencives sont autant de priorités.»

La chlorhexidine et ses sels sont fortement antibactériens. Ils agissent longtemps sur les dents et la muqueuse buccale, sans pénétrer dans l'organisme. La chlorhexidine est souvent utilisée dans les bains de bouche destinés à réduire la plaque dentaire et les bactéries. La chlorhexidine peut aussi être utilisée contre les mauvaises haleines. Elle a montré une action bactéricide immédiate et une action bactériostatique prolongée due à une adsorption à la surface de l'émail.

Les bains de bouche à base de chlorhexidine permettent d'éliminer la plupart des bactéries ainsi que certains champignons. Ils peuvent être utilisés pour prévenir et combattre les dépôts dentaires, ainsi que dans les inflammations de la gencive, les infections de la zone parodontique, comme désinfectant lors d'interventions à proximité des dents ou encore contre les aphtes et autres infections de la bouche et de la gorge. ■

## «PINCE MI»: l'oeuf de Colomb du masque

*Mais si vous portez des lunettes, vous avez sans doute déjà été gêné par la formation de buée liée au port du masque. Il en va de même pour les patients, qui souvent portent alors mal leur masque. Pourtant, le «pince mi», à coudre ou à coller sur le masque, permet de remédier au problème !*

C'est physique... Porté, le masque oriente l'air chaud expiré vers le haut, créant ainsi de la condensation sur les verres. Pas facile à gérer sachant qu'il ne faut pas toucher le masque avec ses mains !

### De la fine tôlerie

Le "pince mi", c'est une invention de la société SMG, une entreprise de tô-

lerie basée dans l'Oise, en France. Il s'agit d'un petit accessoire en métal, qui permet de mieux ajuster le haut du masque au visage et donc de limiter la buée sur les lunettes.

Pince-mi existe en deux versions: une version à coudre et une version à coller.

En vente dans toutes les pharmacies du pays. ■

## CHIRURGIE



**Epithor,**  
une base de données  
en chirurgie thoracique  
pour la qualité et la  
sécurité des soins

Conférence du Pr Marcel Dahan, CNP de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

...A LIRE EN PAGE 52

Votre partenaire en  
formation continue

AstraZeneca 



**PORT D'UN MASQUE SANS PINCE MI**

Peu étanche  
Flux d'air et postillons entrants et sortants

Os propre du nez

Masque



**PORT D'UN MASQUE AVEC PINCE MI\***

Recherche ergonomique

PINCE MI Etanchéité optimisée

Os propre du nez

\* PINCE MI n'est pas un pince-nez. Il n'obstrue pas les narines. On peut toujours respirer par le nez.



## Covid-19: MSF au cœur d'une pandémie sans précédent

Présenté par Samuel Sieber, PhD, Senior Policy, Practice & Communication Advisor au sein de l'unité de recherche opérationnelle MSF LuxOR et animé par Pierre Van Wambeke, conseiller MSF, le webinar de Médecins Sans Frontières, qui fut organisé le 29 septembre dernier, rencontra un franc succès. L'exposé cibra les éléments clés de la réponse mondiale de MSF au cours du premier semestre 2020, les principales interventions en Europe, mais aussi comment la pandémie a modifié la façon dont MSF travaille. Compte rendu.

Céline Buldgen

Pierre Van Wambeke expliqua d'emblée: «Face à des épidémies d'une telle ampleur, toute la difficulté est de pouvoir y répondre tout en faisant le maximum pour maintenir en place les autres programmes de santé. On le voit avec le Covid-19, le problème s'est posé à large échelle puisque les coûts de nos opérations partout dans le monde se sont vus renforcés. Les déplacements du personnel MSF ont été entravés et nous avons dû adapter toutes nos opérations au danger que provoquait la transmission du virus.»

Samuel Sieber, chargé de la coordination des rapports de responsabilité sur la réponse mondiale contre la pandémie Covid-19 de MSF, présenta les résultats clés du premier rapport qui a été publié début août. Il précisa: «Nous

étions dans une phase d'urgence au niveau mondial. Pour ce premier rapport, nous n'avions pas encore pour l'entièreté des pays du monde des données fiables et quantitatives sur lesquelles nous pouvions travailler. C'est pourquoi l'aperçu global que je propose est plutôt un aperçu narratif et qualitatif sommaire des activités clés au niveau mondial. Pour l'Europe, nous avons déjà quelques données à analyser, ce qui me donne l'occasion de vous présenter quelques chiffres clés.»

En avril, MSF a créé un fonds dédié à la réponse au Covid-19 visant à récolter 150 millions d'euros. Les coûts attribuables comprennent les interventions directement liées au Covid-19 et l'atténuation de l'impact de la pandémie sur les programmes existants.

MSF a décidé de publier une série de 3-4 rapports de responsabilité globale, mesurant les indicateurs clés des programmes cliniques et opérationnels. Le premier rapport a été publié début août, couvrant la réponse mondiale de mars à mai et se concentrant sur la réponse en Europe. Le deuxième rapport, publié fin octobre, couvre la période de juin à août.

### Interventions au niveau mondial

#### Asie & Pacifique: de la réponse initiale à l'accélération de la préparation

#### Focus opérationnel:

- Les premières activités à Hong Kong un peu moins d'un mois après la déclaration de 2019-nCoV.
- En janvier, février, mars, le focus était sur des formations urgentes à la prévention et au contrôle des infections et renforcement des capacités des établissements et du personnel de santé au Cambodge, en Papouasie-Nouvelle-Guinée, en Indonésie, en Afghanistan et au Pakistan. Sa-

muel Sieber: «A l'époque, nous avions très peu de connaissances du virus, notamment ses modes de transmission et la manière de traiter efficacement les patients infectés. C'était une phase dominée par de grandes incertitudes où MSF a dû faire preuve d'une grande flexibilité. L'avantage que nous avons, c'est que MSF intervient souvent dans le contexte des maladies infectieuses. Nous avons donc la certitude que le matériel mis à notre disposition (ex.: vêtements de protection) avait une probabilité élevée de protection du risque infectieux.»

- Focus sur les populations et communautés vulnérables, en facilitant les mesures de protection et les soins en santé mentale à Hong Kong, aux Philippines et au Bangladesh.

#### Quelques évènements et activités:

- 7 février: les équipes MSF organisent des formations sur la prévention et le contrôle des infections pour les équipes d'intervention 2019-nCoV dans les hôpitaux du Cambodge et de la Papouasie-Nouvelle-Guinée.
- 14 février: MSF envoie 4,5 tonnes d'équipements de protection à l'hôpital Jinyintan de Wuhan et à Hong Kong.
- 3 avril: MSF débute le dépistage contre le Covid-19 à Lower Dir, au Pakistan.

#### Moyen Orient et Afrique du Nord: une course pour atteindre les plus vulnérables

##### Focus opérationnel:

- Préparation aux situations d'urgence, triage et mesures de prévention des infections dans des hôpitaux surchargés (et parfois complètement détruits) en Syrie, Yémen, Irak et Palestine.
- Sensibilisation des communautés et promotion de la santé pour les populations à risque dans les camps de réfugiés, les abris de fortune, les centres de détention, les zones urbaines en Syrie, Irak, Liban et Libye.

- Importants problèmes d'accès et d'approvisionnement au Yémen, en Syrie et en Iran.

#### Quelques évènements et activités:

- 24 mars: une unité MSF de traitement avec 50 lits arrive à Ispahan, en Iran. Sa mise en place est annulée quelques jours plus tard.
- 27 mars: en Syrie, mise en place de mesures d'urgence liées au Covid-19 au camp d'Al Hol et à l'hôpital national de Hasakeh.
- 10 avril: MSF soutient la construction d'un centre d'isolement et de traitement du Covid-19 dans un hôpital d'Aden, et demande aux autorités yéménites d'autoriser l'entrée de matériel et de personnel humanitaire.

#### Afrique: une lutte pour la continuité des soins vitaux

##### Focus opérationnel:

- Inquiétudes relatives à une possible sous-déclaration de cas, concentration sur la protection du personnel soignant sur tout le continent à partir de mars. «Le rapport de fin avril de l'OMS rapportait une estimation de plus de 10.000 professionnels de la santé infectés par le Covid-19 sur tout le continent à partir du mois de mars», précisa Samuel Sieber.
- Mesures de prévention et de contrôle des infections, et soins à domicile ou au sein de la communauté afin d'assurer la continuité des soins vitaux (Afrique du Sud, Zimbabwe, RCA).
- Solutions innovantes aux problèmes d'approvisionnement et d'accès: thérapie par vidéo-observation, production locale de masques, gestion des rumeurs, distribution de médicaments (Eswatini, Côte d'Ivoire, RDC, RCA...).

#### Quelques évènements et activités:

- 3 avril: au Niger, MSF construit un centre de traitement de 50 lits à Niamey, près de l'hôpital national Lamordé. Cet hôpital est resté ouvert pendant environ deux mois et a traité près de 200 patients.

- 10 avril: au Kenya, MSF renforce les services d'ambulance pour les patients Covid-19 et d'autres urgences à Nairobi.
- 30 avril: à Conakry, en Guinée, MSF transforme ses anciens centres de traitement Ebola pour soigner les patients présentant des symptômes légers de Covid-19.

#### Amériques: intensifier les interventions au bon moment

##### Focus opérationnel:

- Une première réponse au Brésil, avec plusieurs centres de traitement et des actions de soutien aux régions amazoniennes éloignées.
- Protection et prise en charge de groupes vulnérables n'ayant pas accès aux soins (Brésil, Venezuela, San Salvador, Mexique, Etats-Unis, Canada).
- Soutien matériel, technique et en santé mentale aux autorités nationales et au personnel de santé (Argentine, Guatemala, Haïti, Porto Rico).

#### Quelques évènements et activités:

- 7 avril: MSF soutient la prévention et le contrôle des infections à Manhattan et dans le Bronx en installant des stations de lavage des mains.
- 7 mai: les équipes MSF travaillent au Mexique, traitant les formes modérées de Covid-19, dans une unité de 50 lits installée dans une salle de basketball.
- 16 mai: MSF réaménage son hôpital pour brûlés de Port-au-Prince, en Haïti, pour traiter les personnes atteintes de Covid-19.

#### Interventions en Europe

##### Intervenir en Europe (focus sur l'Europe de l'Ouest, de mars à mai)

##### Focus opérationnel:

- L'Europe est l'épicentre de la pandémie mondiale de mars à mai. Habituellement, MSF a des projets mineurs en Europe.

- Interventions majeures et spécifiques de MSF contre le Covid-19 en Italie, Espagne, France, Belgique, Suisse.
- Activités supplémentaires de soutien et de conseil en Europe occidentale, centrale et orientale.
- L'accent est mis sur le soutien aux hôpitaux, la formation et la gestion directe des cas, le soutien aux maisons de soins et de retraite, et aux populations vulnérables dans les centres d'accueil, les abris de fortune ou les prisons.

### **Renforcement des capacités hospitalières et soutien de la prise en charge des patients en Europe:**

- Plus de 60 hôpitaux et établissements de santé de mars à mai.
- Plus de 2.000 consultations ambulatoires.
- Plus de 200 hospitalisations.
- 1584 tests Covid-19 réalisés.
- Distribution de plus de 320.000 masques, équipements de protection et articles de secours de base.

Samuel Sieber commenta: «Les projets de MSF ont tout d'abord commencé en Italie avec l'arrivée des premiers cas de Covid-19 en Europe. Ensuite, nos actions ont été également de plus en plus sollicitées en France, en Belgique, en Espagne et même en Suisse, notamment pour soulager les établissements de santé surchargés.»

### **Soutien aux résidents et au personnel des centres pour personnes âgées:**

- Les équipes MSF ont directement soutenu 795 résidences de retraite, maisons de repos et établissements de soins de longue durée. Surtout en Espagne et en Belgique. Samuel Sieber: «La préparation du personnel à intervenir dans ce type de crise épidémique et les conditions de vie dans ces maisons de repos pour les résidents étaient préoccupantes: manque d'équipement de protection, problèmes de santé mentale

*suite au confinement imposé, etc.»*

- Plus de 250 sessions de promotion et de formation en matière de santé.
- Actions considérables de sensibilisation en Belgique et en Espagne pour alerter les autorités nationales.
- Publication des résultats de recherche opérationnelle et de recommandations détaillées.

### **Soutien aux centres pour migrants et réfugiés, aux refuges pour les sans-abris et aux prisons:**

- MSF a aidé les personnes à risque dans 129 centres d'accueil, abris, camps de fortune et prisons.
- Plus de 250 sessions de promotion à la santé et de formation de mars à mai.
- Des cliniques mobiles et des centres de traitement temporaires dédiés à Paris, Bruxelles, Lesbos.

### **Changer la manière de travailler**

Plusieurs thématiques ont été abordées par Samuel Sieber:

#### **Déplacements du personnel et ressources humaines:**

- Le confinement et les interdictions de déplacement ont fait chuter les départs mensuels pour les missions internationales de plus de 650 à 114 en avril et à 202 en mai.
- La plupart des déplacements sont réservés sur des vols charters humanitaires opérés par les Nations unies, ECHO ou des organisations partenaires.
- Réorientation du personnel du siège pour des opérations européennes spécifiques.

#### **Approvisionnement et logistique:**

Articles emballés/distribués pour la réponse globale Covid-19.

- Près de 26 millions d'articles liés à la réponse au Covid-19 ont été emballés dans les centres d'approvisionnement de MSF.
- Plus de la moitié sera expédiée dans

des contextes de crise humanitaire.

- Plus de 50 millions d'autres articles expédiés à partir des centres d'approvisionnement de MSF de mars à mai.
- Rôle important de l'approvisionnement local.

#### **Finances:**

- Fin juillet, les équipes de collecte de fonds de 34 bureaux MSF avaient recueilli un peu moins de 100 millions d'euros.
- Les Etats-Unis, le Japon, la Suisse, l'Espagne et l'Allemagne sont parmi les pays qui reçoivent les plus importantes contributions des donateurs.
- Le Fonds couvre les coûts directs et indirects de l'impact de la crise.

#### **Dépenses éligibles prévisionnelles liées au fonds dédié à la réponse au Covid-19:**

Des projets de MSF au Yémen (9,8%), au Soudan du Sud (5,3%), en République démocratique du Congo (4,9%) et au Bangladesh (4,3%) représentent près d'un quart des dépenses prévisionnelles, suivies par les pays où les interventions liées au Covid-19 sont importantes, comme le Brésil (2,8%), la Belgique (2,8%) et le Venezuela (2,7%).

Samuel Sieber termina son exposé en évoquant l'un des plus grands défis actuels de MSF par rapport à cette pandémie: «La réponse initiale de MSF était une réponse verticale très concentrée sur le Covid-19. Aujourd'hui, nous allons devoir mieux intégrer cette réponse aux projets de MSF déjà existants avant la pandémie ainsi qu'aux autres offres de soins qui ne sont pas liés au Covid-19. S'il est indispensable de prendre en charge les patients atteints du Covid-19 et d'assurer la protection des travailleurs de la santé, il est tout aussi indispensable de maintenir et d'adapter les autres activités médicales essentielles, par exemple les soins aux patients atteints du VIH et de la tuberculose.» ■

À NOUVEAU  
DISPONIBLE

Corsodyl 2mg/ml  
bain de bouche, 200 ml  
Prix Public (PP): € 5,79  
PP après remboursement: €3,47

# AIDEZ VOS PATIENTS MAINTENANT

Le saignement des gencives peut être l'un des premiers signes d'une gingivite



## DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Corsodyl 2mg/ml, solution pour bain de bouche. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Contient 0,2% m/v (= 2 mg/ml) digluconate de chlorhexidine en tant que substance active. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution pour bain de bouche.

**DONNÉES CLINIQUES Indications thérapeutiques** : Par ses propriétés antibactériennes, la solution de Corsodyl est indiquée : dans la prévention et le combat de la plaque dentaire ; dans le traitement de la gingivite simple ou ulcéreuse; dans le traitement des parodontopathies d'origine infectieuse telles que les stomatites sur prothèses; comme désinfectant lors des interventions parodontales; en présence d'aphtes ulcérés ou dans d'autres infections oro-pharyngées, notamment les candidiases. **Posologie et mode d'administration** : Se rincer la bouche deux fois par jour durant 1 minute avec environ 10 ml de la solution (= un bouchon-doseur rempli) ou conformément aux indications du médecin/dentiste. Population pédiatrique : Les enfants de moins de 12 ans ne devraient pas utiliser le produit sauf sur recommandation d'un médecin ou d'un pharmacien. **Mode d'administration** : Corsodyl est une solution prête à l'emploi qui ne doit pas être diluée. L'utilisation chronique de Corsodyl nécessite un contrôle régulier par un médecin ou un dentiste.

Pour le traitement d'une gingivite, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant un mois. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES** : La fréquence des effets indésirables suivants est inconnue. Affections du système immunitaire : Hypersensibilité et anaphylaxie. Affections du système nerveux : En début de traitement peut apparaître une perturbation du goût. Une sensation de brûlure de la langue peut exister. Ces symptômes disparaissent le plus souvent si l'on poursuit le traitement. Affections gastro-intestinales : En cas d'usage répété, une coloration brunâtre de la langue et des dents (y compris certains matériaux d'obturation et prothèses) peut apparaître. En cas d'apparition d'une desquamation (écaillage) orale, l'emploi peut habituellement être poursuivi en diluant la solution pour bain de bouche (diluer 5 ml de solution dans 5 ml d'eau). Il est parfois nécessaire d'arrêter le traitement. Très exceptionnellement un gonflement des glandes salivaires a été rapporté. Celui-ci disparaît à l'arrêt du traitement. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Irritations cutanées. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Direction de la Santé –  
Division de la Pharmacie et des Médicaments  
Villa Louvigny – Allée Marconi  
L – 2120 Luxembourg  
Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/acti-vites/pharmacie-medicament/index.html>

## TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare s.a.  
Site Apollo Avenue Pascal, 2- 4- 6  
1300 Wavre

**MODE DE DÉLIVRANCE** : Médicament non soumis à prescription médicale.

**DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 03-2016.  
MA number : BE106802

CHBE/CHCSYL/0003/19 rédigé le 08/2019

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies. ©2019 GSK group of companies or its licensor.

Informations destinées aux professionnels de santé

\*Si non traité (Saxton and Ouderaa, 1989)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SAXTON, C. & OUDERAA, F. 1989. The effect of a dentifrice containing zinc citrate and triclosan on developing gingivitis. Journal of Periodontal Research, 24, 75-80.



# Porphyrie hépatique aiguë: l'interférence par l'ARN

Le 2 juillet s'est tenu via WebEx, en partenariat avec Semper Luxembourg, un symposium international réunissant le Pr Laurent GOUYA, Professeur de Génétique et Coordinateur du Centre Français des Porphyries, le Dr Pharm. Patricia BORDE, Chef de Département de Biologie Médicale au Laboratoire National de Santé, le Dr Stefan RAUH, oncologue au CHEM, et le Dr Sigrid DE WILDE, hématologue au CHL. Au coeur de cette réunion: Givlaari, nouvelle option thérapeutique des laboratoires Alnylam.

Dr Eric Mertens

La porphyrie hépatique aiguë est une maladie rare, largement sous-diagnostiquée. Comme l'a rappelé le professeur Laurent Gouya, professeur de génétique et coordinateur du Centre Français des Porphyries, les porphyries désignent un ensemble de pathologies caractérisées par l'accumulation de métabolites toxiques. Elles sont classées selon le site d'expression de l'enzyme dysfonctionnelle et d'accumulation de métabolites et selon leurs manifestations cliniques principales.

## Manifestations cliniques diverses

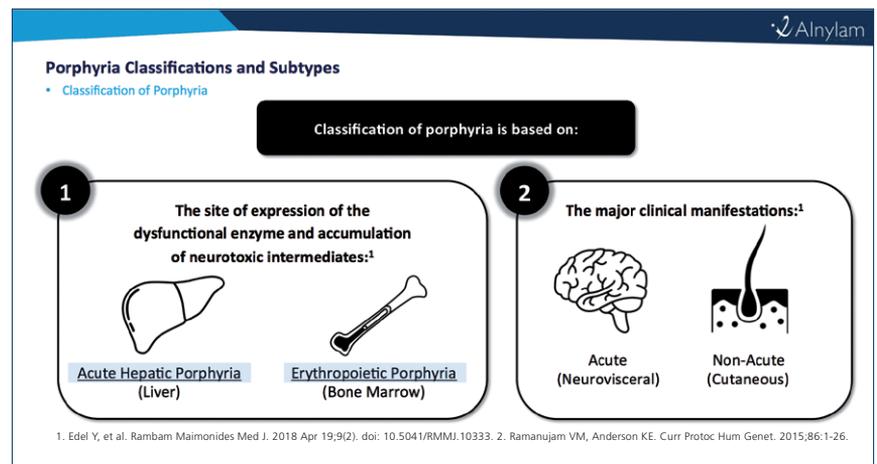
Dans le cas des porphyries hépatiques aiguës, les manifestations sont principalement neurologiques, dues à la neurotoxicité de l'acide aminolévulinique (ALA) et du porphobilinogène

(PBG). Elles se traduisent au niveau splanchnique par des douleurs abdominales qui persistent pendant des journées entières, voire plusieurs jours ou semaines en l'absence de traitement. Ces douleurs sont très intenses,

associées à une constipation due à une forme d'ileus, avec nausées et vomissements.

On peut observer d'autres signes dysautonomiques de type gabaergiques, tels que de la tachycardie et de l'hypertension artérielle, ainsi que des déficits sensitivo-moteurs, pouvant aller jusqu'à un pseudo-Guillain-Barré.

À long terme, la porphyrie hépatique aiguë peut se compliquer d'une hypertension et d'une insuffisance rénale, d'atteintes neuropathiques ainsi que de complications hépatiques telles que des hépatocarcinomes sur foie sein et des tumeurs des voies biliaires. ■



## L'interférence par l'ARN

L'interférence par l'ARN est un mécanisme d'action d'une élégance remarquable, qui a valu à ses découvreurs le Prix Nobel de physiologie et médecine en 2006. Le concept, comme son nom l'indique, consiste à bloquer l'action de l'ARN messager, de façon à interrompre la transcription de la protéine codée.

Dans le cas de Givlaari, le principe actif - le givosiran - s'administre par voie sous-cutanée, pour cibler l'ARN messager hépatique ALAS1 et empêcher ainsi l'accumulation des métabolites neurotoxiques ALA et de PBG<sup>(1)</sup>.

La particularité de Givlaari est d'entrer en action de façon progressive et de conserver son efficacité de façon persistante, pendant plusieurs mois pour certains patients.

# Givlaari et l'étude ENVISION

Givlaari est indiqué chez les patients de plus de 12 ans avec une porphyrie hépatique aigue. Cette indication a été approuvée par la Commission européenne suite aux résultats observés lors de l'étude ENVISION.

L'étude de phase 3 ENVISION est une étude randomisée multicentrique, en double aveugle contre placebo, qui a été menée chez des patients atteints de porphyrie hépatique aigüe, qui avaient présenté au moins deux crises dans les six mois précédant l'inclusion.

Cela correspond, note le Pr Gouya<sup>(2)</sup>, à des patients faisant plus de 4 crises par an. Ces patients dits «récurrents» font parfois plusieurs crises par semaine, justifiant souvent l'administration d'opiacés.

Les patients ont été suivis pendant six mois, et le critère d'évaluation principal était le nombre annualisé de crises, les crises étant définies comme des

Alnylam

## Demographic and Clinical Characteristics at Baseline<sup>1</sup>

	Patients with AHP			Patients with AIP		
	Placebo (N=46)	Givosiran (N=46)	Overall (N=94)	Placebo (N=43)	Givosiran (N=46)	Overall (N=89)
Number of years since diagnosis (SD)	8.3 (8.5)	11.1 (11.2)	9.7 (10.0)	8.4 (8.7)	11.5 (11.3)	10.0 (10.2)
Previous hemin prophylaxis, N (%)						
Yes	18 (39)	20 (42)	38 (40)	17 (40)	20 (43)	37 (42)
No	28 (61)	26 (58)	56 (60)	26 (60)	26 (57)	52 (58)
Historical AAR <sup>a</sup>						
High, N (%)	21 (46)	24 (50)	45 (48)	20 (47)	23 (50)	43 (48)
Low, N (%)	25 (54)	24 (50)	49 (52)	23 (53)	23 (50)	46 (52)
Median AAR (IQR)	7 (4, 14)	8 (4, 18)	8 (4, 16)	8 (4, 14)	8 (4, 18)	8 (4, 16)
Previous chronic symptoms, N (%) <sup>b</sup>						
Yes	26 (57)	23 (48)	49 (52)	24 (56)	22 (48)	46 (52)
No	20 (43)	25 (52)	45 (48)	19 (44)	24 (52)	43 (48)
Previous long-term opioid use, N (%) <sup>c</sup>						
Yes	13 (28)	14 (29)	27 (29)	12 (28)	14 (30)	26 (29)
No	33 (72)	34 (71)	67 (71)	31 (72)	32 (70)	63 (71)

- Baseline ALA and PBG levels were similar in the two randomized groups and were markedly elevated above the ULN<sup>d</sup>
- According to the patients' medical histories, their coexisting illnesses included increased aminotransferase levels (in 37%), iron overload (in 33%), liver disease (in 28%), hypertension (in 27%), and renal impairment (in 25%)
- At baseline, 34% of the patients had an estimated glomerular filtration rate (eGFR) <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

<sup>a</sup>Historical AAR was calculated as the number of attacks resulting in hospitalization, a visit to a health care facility, or hemin use at home during the 6 months before randomization. For patients who were receiving hemin prophylaxis before the initiation of the trial, the attack rate was considered to be high if historical annualized attack rate was 7 or more and low if the attack rate was less than 7 (attack rate of ≥12 and <12, respectively, for patients who were not receiving previous hemin prophylaxis). One patient in the placebo group did not meet the inclusion criterion of a history of at least 2 composite porphyria attacks, since the patient had 2 attacks that were treated at home without intravenous hemin, which was identified as a protocol deviation. bSymptoms were considered to be chronic if patients had symptoms of porphyria daily or on most days when not having an attack, as reported by the investigator. Information was reported on a screening questionnaire administered by trial staff. cOpioid use was defined as long-term if patients reported taking an opioid for porphyria daily or most days when they were not having an attack, as reported on a screening questionnaire. IQR, interquartile range

<sup>1</sup> Balwani and Sardh et al. N Engl J Med 2020;382:2289-301; 2. Gouya et al. Hepatology 2020;71:1546-1558

crises nécessitant soit une hospitalisation, soit une prise en charge en urgence, soit l'administration d'arginate d'hémine à domicile.

Les résultats sont illustrés ci-dessus. Après six mois, lorsque l'on compare les patients du groupe givosiran aux patients du groupe placebo, on constate une diminution moyenne

de 74% (p<0,001) et une diminution médiane de 90% pour le critère principal, à savoir le nombre annuel de crises.

## Une diminution rapide et durable

L'évolution mensuelle du nombre moyen de crises dans les deux groupes est particulièrement intéressante. Comme le souligne le Pr Gouya, lorsque l'on observe l'évolution à un an, deux ans ou trois ans, on constate que les patients traités par givosiran ne font quasiment plus de nouvelles crises de porphyries.

Cette efficacité s'observe en outre dans les différents sous-groupes de patients et se traduit par une efficacité particulière sur le plan métabolique, raison pour laquelle le Pr Gouya suggère de ne pas attendre que les patients aient atteint une situation trop sévère ou soient opiodépendants, avant de leur proposer un traitement par givosiran.

Alnylam

## Demographic and Clinical Characteristics at Baseline

	Patients with AHP			Patients with AIP		
	Placebo (N=46)	Givosiran (N=46)	Overall (N=94)	Placebo (N=43)	Givosiran (N=46)	Overall (N=89)
Mean age (SD), years	37.4 (10.5)	40.1 (12.1)	38.8 (11.4)	37.3 (10.5)	40.7 (12.0)	39.0 (11.4)
Female, N (%)	41 (89)	43 (90)	84 (89)	39 (91)	41 (89)	80 (90)
Mean BMI (SD), kg/m <sup>2</sup>	25.5 (6.4)	24.3 (5.2)	24.9 (5.8)	25.7 (6.3)	24.3 (5.2)	24.9 (5.8)
Race <sup>a</sup> , N (%)						
White	34 (74)	39 (81)	73 (78)	33 (77)	37 (80)	70 (79)
Black	1 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Asian	7 (15)	8 (17)	15 (16)	6 (14)	8 (17)	14 (16)
Other	4 (9)	1 (2)	5 (5)	4 (9)	1 (2)	5 (6)
AHP with an identified mutation, N (%)	43 (93)	46 (96)	89 (95)	43 (100)	46 (100)	89 (100)
Non-AHP <sup>b</sup> , N (%)						
All subtypes	3 (7)	2 (4)	5 (5)	NA	NA	NA
HCP	0 (0)	1 (2)	1 (1)	NA	NA	NA
VP	1 (2)	1 (2)	2 (2)	NA	NA	NA
AHP without identified mutation	2 (4)	0 (0)	2 (2)	NA	NA	NA

- 64 different genotypes were enrolled
- The baseline characteristics of the patients were generally balanced in the two groups

<sup>a</sup>Race was reported by the investigator after discussion with the patient. bPorphyria subtypes other than AHP include HCP, VP, or ADP with an identified mutation, or any AHP without an identified mutation. No patients with ADP were enrolled in this trial. cThe two patients with AHP without identified mutation were considered by the trial investigator to have AHP on the basis of biochemical analysis

<sup>b</sup> NA, not applicable; SD, standard deviation

• Balwani and Sardh et al. N Engl J Med 2020;382:2289-301

## Profil de sécurité et suivi

Le profil de sécurité et de tolérance du givosiran peut être considéré comme acceptable compte tenu de la gravité de la porphyrie hépatique aiguë et des diverses co-morbidités associées à la maladie elle-même (atteintes hépatiques, rénales, etc.).

Le Pr Gouya conseille toutefois de surveiller la fonction rénale chez les patients atteints d'une maladie rénale préexistante.

Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant l'instauration du traitement. Ces tests doivent être répétés tous les mois au cours des 6 premiers mois de traitement et selon les indications cliniques par la suite. Une élévation des enzymes hépatiques peut s'observer, mais celle-ci survient généralement dans les 6 premiers mois et reste de nature transitoire dans la plupart des cas. ■

### Bon à savoir

(basé sur l'expérience personnelle du Prof Gouya)

Il est important de connaître les taux de base d'ALA et PBG pour chaque patient, afin de pouvoir suivre l'efficacité de Givlaari sur une base individuelle et de pouvoir connaître plus clairement à quel taux le patient fait une crise et de poser le diagnostic différentiel d'éventuelles crises.

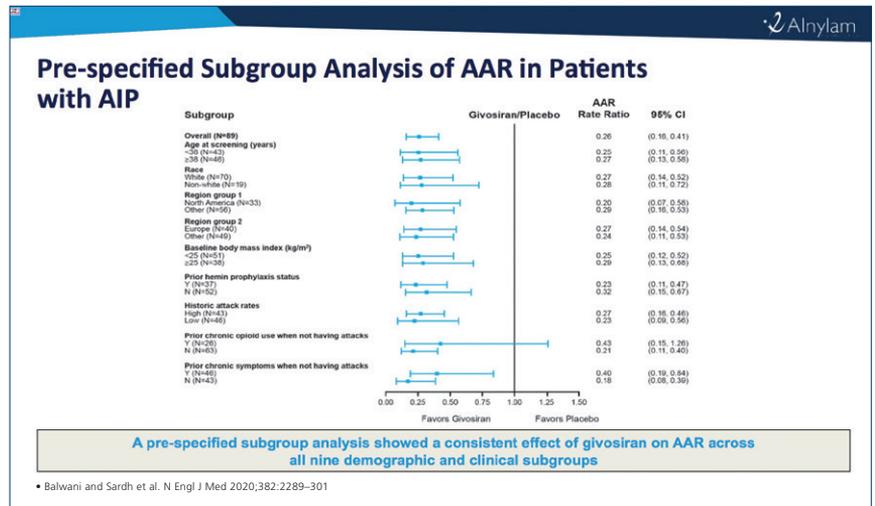
Compte-rendu rédigé avec le support d'Alnylam Pharmaceuticals  
AS1-LUX-00019

#### Références:

- (1) Dossier d'enregistrement Givlaari.
- (2) Présentation du Pr Gouya, le 2 juillet 2020.

#### Abréviations utilisées dans le texte:

ARN: acide ribonucléique  
ALA: acide aminolévulinique  
PBG: porphobilinogène



## Démarche diagnostique au Luxembourg

Dans le cadre du rôle du Laboratoire National de Santé, Patricia BORDE, Dr Pharm., Chef du Département de Biologie Médicale, a précisé les différentes étapes de la démarche diagnostique au Grand-Duché de Luxembourg.

Ces étapes se distinguent en 4 volets, de la biologie médicale à la génétique:

1. dépistage
2. caractérisation de la porphyrie
3. détermination de l'activité enzymatique
4. génétique - pour confirmer le type d'atteinte et réaliser le dépistage familial

### Quelle analyse pour quel prélèvement?

- Urines: Delta-Ala, PBG, Porphyrines totales, fractions
- Selles: porphyrines totales, fraction
- Erythrocytes: protoporphyrine, Zinc-protoporphyrine, activité enzymatique
- Plasma: pic de fluorescence, porphyrines

**Attention:** conserver et envoyer les échantillons à l'abri de la lumière.

### En pratique au Laboratoire National de Santé

- PBG (BC273 délai de rendu 2 jours)
- Delta-Ala (BC274 délai de rendu 2 jours)
- Fractions porphyrines (BC409) et porphyrines totales (BC272) sur les urines
- Zinc-protoporphyrine sur sang total hépariné (BF142, délai de 10 jours)

Les autres analyses sont envoyées à l'étranger.

En cas d'urgence, Patricia BORDE invite à ne pas hésiter à prévenir les biologistes au 28 100 583 (biologie médicale) et à fournir un maximum d'informations cliniques.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 du RCP pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉ-NOMINATION DU MÉDICAMENT** Givlaari 189 mg/mL, solution injectable. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque mL de solution contient du givosiran sodique équivalant à 189 mg de givosiran. Chaque flacon contient 189 mg de givosiran. **Excipients à effet notable** Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable. Solution limpide, incolore à jaune (pH d'environ 7.0 ; osmolarité : 275 – 295 mOsm/kg). **Indications thérapeutiques** Givlaari est indiqué dans le traitement de la porphyrie hépatique aiguë (PHA) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus. **Posologie et mode d'administration** Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans la prise en charge de la porphyrie. **Posologie** La dose recommandée de Givlaari est de 2,5 mg/kg une fois par mois, administrée par injection sous-cutanée. La posologie est calculée d'après le poids corporel réel du patient. La dose (en mg) et le volume (en mL) administrés au patient doivent être calculés comme suit : Poids corporel du patient (kg) × dose (2,5 mg/kg) = quantité totale (mg) du médicament à administrer. Quantité totale (mg) divisée par la concentration du flacon (189 mg/mL) = volume total du médicament (mL) à injecter. **Oubli de dose** En cas d'oubli d'une dose, le traitement doit être administré dès que possible. L'administration doit être reprise à intervalles mensuels après l'administration de la dose oubliée. **Modification de la dose en cas d'effets indésirables** Chez les patients présentant des élévations des transaminases cliniquement significatives, chez lesquels une amélioration des taux de transaminases a été observée suite à l'interruption de l'administration, le traitement pourra être repris à la dose de 1,25 mg/kg une fois par mois (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP). **Populations particulières** **Patients âgés** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de > 65 ans (voir rubrique 5.2 du RCP). **Insuffisants hépatiques** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine ≤ 1 × la limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [AST] > 1 × LSN, ou bilirubine > 1 × LSN à 1,5 × LSN). Givlaari n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 4.4 du RCP). **Insuffisants rénaux** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] ≥ 15 à < 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Givlaari n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale ou sous dialyse (voir rubrique 4.4 du RCP). **Population pédiatrique** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 12 à < 18 ans (voir rubrique 5.2 du RCP). La sécurité et l'efficacité de Givlaari chez les enfants âgés de < 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Voie sous-cutanée uniquement. Ce médicament est fourni sous forme de solution prête à l'emploi dans un flacon à usage unique. Le volume requis de Givlaari doit être calculé d'après la dose recommandée en fonction du poids. Le volume maximal acceptable pour une injection unique est de 1,5 mL. Si la dose est supérieure à 1 mL, plusieurs flacons seront nécessaires. Les doses nécessitant plus de 1,5 mL doivent être administrées par injections multiples (dose mensuelle totale répartie à volume égal entre les seringues, chaque injection contenant à peu près le même volume) afin de minimiser la gêne potentielle au niveau du site d'injection due au volume d'injection. Ce médicament doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen ; les autres sites d'injection possibles sont la cuisse ou le haut du bras. Pour les injections ou les doses suivantes, il est recommandé de changer de site d'injection. Ce médicament ne doit pas être administré dans les tissus cicatriciels ou les zones rougies, enflammées ou enflées. **Contre-indications** Hypersensibilité sévère (par ex., anaphylaxie) à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** **Patients atteints de sous-types de PHA autres que la porphyrie aiguë intermittente (PAI)** Les données d'efficacité et de sécurité sont limitées chez les patients atteints de sous-types de PHA autres que la PAI (coproporphrie héréditaire (CH), porphyrie variegata (PV) et porphyrie par déficit en ALA déshydratase (PDA)) (voir rubrique 5.1 du RCP). Cela doit être pris en considération lors de l'évaluation individuelle du bénéfice-risque chez ces sous-types rares. **Réaction anaphylactique** Au cours des études cliniques, l'anaphylaxie est survenue chez un patient ayant des antécédents d'asthme allergique et d'atopie (voir rubrique 4.8 du RCP). Les signes et les symptômes de l'anaphylaxie doivent être surveillés. En cas d'anaphylaxie, l'administration de ce médicament doit être immédiatement interrompue et un traitement médical approprié doit être instauré. **Élévations des transaminases** Des élévations des transaminases ont été observées chez des patients traités par givosiran. Des élévations des transaminases sont principalement survenues entre 3 et 5 mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.8 du RCP). Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant l'instauration du traitement. Ces tests doivent être répétés tous les mois au cours des 6 premiers mois de traitement et selon les indications cliniques par la suite. L'interruption ou l'arrêt du traitement doit être envisagé pour les élévations des transaminases cliniquement significatives. En cas d'amélioration ultérieure des taux de transaminases, une reprise à une dose de 1,25 mg/kg peut être envisagée après une interruption de traitement (voir rubrique 4.2 du RCP). Les données d'efficacité et de sécurité sont limitées avec la dose plus faible, en particulier chez les patients ayant déjà présenté des élévations des transaminases. Il n'existe pas de données sur l'augmentation séquentielle de la dose de 1,25 mg/kg à la dose de 2,5 mg/kg après une interruption de traitement du fait d'élévations des transaminases (voir rubrique 4.8 du RCP). **Effets sur la fonction rénale** Des augmentations des taux de créatinine sérique et des diminutions du DFGe ont été rapportées au cours du traitement par givosiran. Au cours de l'étude contrôlée contre placebo, l'augmentation médiane de la créatinine a été de 6,5 µmol/L (0,07 mg/dL) au mois 3 et s'est résolue ou s'est stabilisée au mois 6 avec un traitement mensuel maintenu par givosiran à 2,5 mg/kg. Une progression de l'insuffisance rénale a été observée chez certains patients atteints d'une maladie rénale pré-existante. Une surveillance attentive de la fonction rénale pendant le traitement est nécessaire dans ces cas-là. **Excipients** Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par mL, c.-à-d. qu'il est pratiquement « sans sodium ». **Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par givosiran sont les réactions au site d'injection (RSI, 36 %), les nausées (32,4 %) et la fatigue (22,5 %). Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été une élévation des transaminases (0,9 %) et une réaction anaphylactique (0,9 %). **Liste des effets indésirables** Les effets indésirables sont présentés par fréquence selon la terminologie privilégiée MedDRA dans la classe de systèmes d'organes MedDRA (SOC). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. La fréquence des effets indésirables est exprimée selon les catégories suivantes : Très fréquent (≥ 1/10), Fréquent (≥ 1/100, < 1/10), Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) **Affections du système immunitaire** : Peu fréquent : Réaction anaphylactique ; Fréquent : Hypersensibilité ; **Affections gastro-intestinales** : Très fréquent Nausées ; **Affections hépatobiliaires** : Très fréquent : Élévations des transaminases ; **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Très fréquent : Rasha ; **Affections du rein et des voies urinaires** : Très fréquent : Diminution du débit de filtration glomérulaire ; **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Très fréquent : Réactions au site d'injection ; Très fréquent : Fatigue ; a Inclut prurit, eczéma, érythème, rash, rash prurigineux, urticaire. b Inclut créatinine sanguine augmentée, débit de filtration glomérulaire diminué, insuffisance rénale chronique (diminution du DFGe), insuffisance rénale. **Description des effets indésirables sélectionnés** **Tests de la fonction hépatique** Au cours de l'étude contrôlée contre placebo, 7 patients (14,6 %) traités par givosiran et un patient (2,2 %) sous placebo ont présenté une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT) à plus de 3 fois supérieure à la LSN. Chez 5 patients traités par givosiran, les élévations des transaminases se sont résolues avec la posologie en cours de 2,5 mg/kg. Conformément au protocole, un patient (atteint de porphyrie variegata) présentant un taux d'ALT plus de 8 fois supérieur à la LSN a arrêté le traitement et un patient présentant un taux d'ALT plus de 5 fois supérieur à la LSN a interrompu le traitement et a repris l'administration à la dose de 1,25 mg/kg. Les élévations de l'ALT chez ces deux patients se sont résolues. **Réactions au site d'injection** Au cours des études cliniques contrôlées contre placebo et en ouvert, des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 36 % des patients, ont généralement été de sévérité légère à modérée, la plupart transitoires et résolues sans traitement. Les symptômes les plus fréquemment rapportés ont inclus érythème, douleur et prurit. Des réactions au site d'injection sont survenues dans 7,8 % des injections et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement. Trois patients (2,7 %) ont présenté des réactions « de rappel », transitoires et uniques d'érythème à un site d'injection précédent suite à l'administration ultérieure d'une dose. **Immunogénicité** Au cours des études cliniques contrôlée contre placebo et en ouvert, 1 des 111 patients présentant une PHA (0,9 %) a développé des anticorps anti-médicaments (AAM) au cours du traitement par givosiran. Les titres d'AAM ont été faibles et transitoires, sans aucune preuve d'impact sur les profils d'efficacité clinique, de sécurité, pharmacocinétique ou pharmacodynamique du traitement. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopharmacie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Nylam Netherlands B.V. Strawinskylaan 3051, 1077 ZX Amsterdam, Pays-Bas **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/20/1428/001 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 03/2020 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. **DÉLIVRANCE**: Sur prescription médicale

# Post-EULAR 2020: le point sur les rhumatismes inflammatoires

*Fin septembre, le Pr Jean Sibilia faisait pour les rhumatologues luxembourgeois une revue de l'actualité des rhumatismes inflammatoires en 2020. Nous en reprenons ici quelques messages clés dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et qui nous ont paru les plus utiles en pratique quotidienne.*

*Dr Eric Mertens*

## Quelle stratégie thérapeutique de 1<sup>re</sup> ligne dans la polyarthrite rhumatoïde ?<sup>1</sup>

L'essai contrôlé randomisé NORD-STAR a porté sur des cas de PR diagnostiqués très récemment, donc des *very early* patients n'ayant que quelques semaines d'évolution. L'objectif de l'étude était de vérifier l'intérêt d'une approche «moderne», à savoir démarrer le traitement par une association méthotrexate-biologique, versus un traitement de type «méthotrexate optimisé» classique, à savoir méthotrexate plus prednisolone ou triple thérapie plus infiltrations.

Les résultats n'ont pas permis de montrer, à six mois, une différence significative en termes de rémission

CDAI entre les différents traitements testés, même si les résultats tendent à aller en faveur des biologiques, spécialement pour l'association méthotrexate-abatacept, qui atteint mathématiquement les meilleurs résultats dans ces formes naïves à tout traitement.

### Message du Pr Sibilia:

Dans une PR très récente, une approche classique reste justifiée. Néanmoins, dans une forme très active, une association méthotrexate-biologique précoce, voire immédiate, peut être envisagée, particulièrement chez des patients jeunes.

## Optimisation de la fenêtre thérapeutique pour le rhumatologue<sup>2</sup>

Deux cohortes de PR débutantes, les cohortes EAC de Leiden (1.025 PR) et ESPOIR (514 PR), ont permis d'évaluer l'impact du délai entre l'apparition des 1<sup>ers</sup> symptômes et la consultation avec le rhumatologue, sur deux paramètres: la rémission prolongée sans traitement et la progression radiographique.

Les résultats ont montré qu'une consultation dans les six premières semaines augmente significativement la probabilité d'atteindre une rémission prolongée sans traitement par rapport à un délai de 7 à 12 semaines ou de plus de 12 semaines.

En ce qui concerne la progression radiographique, en revanche, l'étude n'objective pas formellement de différence entre moins de 6 semaines et moins de 12 semaines, mais il est déjà établi qu'il ne faut pas attendre plus de douze semaines.



### Message du Pr Sibilìa:

Ceci doit inciter le rhumatologue à voir rapidement le patient, à l'instar de ce qui se fait notamment aux Pays-Bas, à travers les *early arthritis clinics*.

L'enjeu de son intervention précoce est d'améliorer le pronostic du patient et d'augmenter les chances de rémission sans traitement.

### Tolérance de la corticothérapie<sup>3</sup>

La question est abordée dans chaque congrès. Cette étude a comparé deux groupes parmi 608 PR de la cohorte ESPOIR: des patients sous corticothérapie (70% dans les 6 premiers mois, durée moyenne de 45 mois, et pendant plus de 2 ans dans 55% des cas), et des patients qui n'ont jamais reçu de corticoïdes.

Les résultats ont montré chez les patients sous corticothérapie davantage d'événements de type décès, maladies cardiovasculaires (CV), fractures et infections sévères.

L'étude objective également un effet significatif de la dose cumulée ( $p = 0,007$ ), notamment sur le risque d'infections sévères ( $p = 0,024$ ) et de maladies CV ( $p = 0,001$ ).

### Message du Pr Sibilìa:

L'étude montre, au moyen des scores de propension, que la corticothérapie prolongée et les doses cumulées, même à faibles doses, augmentent le risque CV et d'infections sévères sur une période de 10 ans.

### bDMARD et antécédents de cancer<sup>4</sup>

De nombreuses études ont évalué le risque de cancer sous biologiques. Wetzman et al. ont cependant été plus loin avec une première méta-analyse de 12 études observationnelles sur la survenue d'un cancer (rechute ou nouveau cancer) chez des patients PR avec antécédents de cancer et traités par bDMARD comparés à ceux traités par csDMARD ou placebo (donc une population à haut risque).

Les résultats ont montré que, à l'exception des cancers cutanés (hors mélanome), dont le risque paraît légèrement augmenté à l'analyse systématique par sous-groupes, les traitements biologiques n'étaient pas associés à un sur-risque global de cancer chez les patients PR avec antécédents de cancer.

### Message du Pr Sibilìa:

Cette méta-analyse est rassurante, mais elle n'exclut pas de conseiller le patient sur la base de son risque individuel et de ses appréhensions personnelles.

### PR et risque thromboembolique<sup>5</sup>

On sait que le risque thromboembolique est augmenté dans de nombreuses maladies inflammatoires, et on sait également que dans la PR, ce risque est corrélé à l'activité de la maladie<sup>6</sup>.

Schaefer et al. ont mené une étude prospective, longitudinale et observationnelle à partir du registre RABBIT, soit 11.094 PR entre 2009 et 2019, traités par csDMARD, anti-TNF- $\alpha$  ou autres bDMARD.

Les résultats ont montré un risque moindre de survenue d'un accident thromboembolique chez les patients sous anti-TNF- $\alpha$  (versus csDMARD), et également moindre chez les patients en meilleure condition physique, mais un risque augmenté avec l'âge et en cas de CRP supérieure à 5 mg/l.

### Message du Pr Sibilìa:

Il ne faut pas redouter le risque thromboembolique chez un malade bien traité, dont l'inflammation est sous contrôle, et qui conserve une activité physique.

### Les JAK-inhibiteurs ont-ils une meilleure maintenance thérapeutique?<sup>7</sup>

Une intéressante étude non sponsorisée a examiné la maintenance thérapeutique des JAK-inhibiteurs au départ des données poolées de 17 registres, portant sur 25.521 patients.

Les résultats montrent, sur trois années, une tendance non significative à un meilleur maintien thérapeutique en faveur des JAK-inhibiteurs, par rapport aux autres classes thérapeutiques.

### Message du Pr Sibilìa:

Cette observation n'est qu'une tendance, vraisemblablement liée au bon rapport bénéfice/risque des inhibiteurs JAK mais aussi du fait d'une forte hétérogénéité entre les pays.

Il serait intéressant d'étudier ces résultats par sous-groupes de patients.

# Last but not least

En marge de cette soirée scientifique, nous avons profité de la présence du Pr Sibia pour lui poser quelques questions à propos du profil du filgotinib\*, le JAK-inhibiteur développé par le sponsor de la soirée - Galapagos - qui est depuis peu disponible en Allemagne, et est attendu au Luxembourg d'ici la fin de l'année.

## ...sur le plan du mécanisme d'action

«Le filgotinib inhibe préférentiellement l'activité de JAK1 et a montré une puissance > 5 fois supérieure pour JAK1 par rapport à JAK2, JAK3 et TYK2 dans les essais biochimiques. Cette action faible vis-à-vis de JAK2 et JAK3 pourrait avoir un intérêt sur le plan bénéfice-risque du médicament.»<sup>9</sup>

## ...à propos du programme d'études

«D'autre part, le filgotinib s'appuie sur un programme d'études très bien mené, incluant plusieurs grandes études de phase 2 et de phase 3 dans différentes populations de patients (naïfs de biologiques ou ayant déjà eu un ou plusieurs traitements biologiques), en monothérapie ou en combinaison avec le méthotrexate. Mentionnons notamment l'étude FINCH 1, étude comparative incluant le filgotinib et l'adalimumab, ayant montré un profil de bénéfice-risque favorable pour le filgotinib<sup>8</sup>.

## ...un profil favorable

«Le filgotinib se caractérise par une efficacité rapide (données dès 2 semaines), et une toxicité restreinte, les études montrant une faible incidence d'effets indésirables sévères.»

## ...et pour les patients atteints d'insuffisance rénale

«Il faut aussi mentionner que le filgotinib est actif à la fois via la molécule

mère et via un métabolite, et que grâce à son élimination partiellement rénale, il est utilisable également dans les patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère moyennant une adaptation de dose, ce qui constitue une facilité d'utilisation intéressante.» ■

d'après une présentation  
du Pr Jean Sibia,  
organisée avec le soutien des  
laboratoires Galapagos

(\*) Jyseleca® (filgotinib)

Le filgotinib est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond anti-rhumatismaux (DMARDs). Le filgotinib peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX).

(Source: RCP Jyseleca)



## Références:

1. D'après Hetland ML et al., EULAR 2020, abstr. OP0018
2. D'après Niemantsverdriet E et al., EULAR 2020, abstr. OP0222
3. D'après Rouville C et al., EULAR 2020, abstr. OP0116
4. D'après Wetzman A et al., EULAR 2020, abstr. OP0214
5. D'après Schaefer M et al., EULAR 2020, abstr. OP0012
6. D'après Molander V et al., EULAR 2020, abstr. OP0034
7. D'après Lauper K et al., EULAR 2020, abstr. OP0231
8. D'après Combe B et al., EULAR 2020, abstr. THU0198
9. Jyseleca SmPC, Septembre 2020

## Une prumeur pour le Grand-Duché

Pour en savoir plus sur Galapagos, nous vous renvoyons à notre numéro de janvier 2020 où, à l'occasion du 20<sup>e</sup> anniversaire de la société, nous avons publié l'interview de Piet Wigerinck, Chief Scientific Officer de Galapagos.

Piet Wigerinck y prédisait que le Grand-Duché de Luxembourg devrait être un des premiers pays où le filgotinib il sera disponible... pari tenu !

**Galapagos: 20 ans de recherche**

**Bio Express**

**Galapagos: les chiffres clés**



# La puissance domptée

**Bientôt disponible dans la PR**  
Demande de remboursement en cours



PR: Polyarthrite Rhumatoïde

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **Jyseleca 100 / 200 mg comprimés pelliculés.** **Composition :** Chaque comprimé pelliculé contient du maléate de filgotinib correspondant à 100 mg ou 200 mg de filgotinib. Chaque comprimé pelliculé de 100 mg contient 76 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Chaque comprimé pelliculé de 200 mg contient 152 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). **Forme pharmaceutique :** Comprimé pelliculé. **Jyseleca 100 mg comprimés pelliculés :** Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 12 x 7 mm, de couleur beige portant l'inscription « CSI » sur une face et « 100 » sur l'autre face. **Jyseleca 200 mg comprimés pelliculés :** Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 17 x 8 mm, de couleur beige portant l'inscription « CSI » sur une face et « 200 » sur l'autre face. **Indication :** Jyseleca est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). **Jyseleca peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX).** **Posologie et mode d'administration :** Le traitement par le filgotinib doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. **Posologie :** La dose recommandée de filgotinib chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde est de 200 mg une fois par jour. **Surveillance des paramètres biologiques, et instauration ou interruption du traitement :** Les recommandations concernant la surveillance des paramètres biologiques, et l'instauration ou l'interruption du traitement, sont fournies dans le Tableau 1. Si un patient présente une infection grave, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que celle-ci soit contrôlée (voir rubrique 4.4 du RCP).

**Tableau 1: Paramètres biologiques et recommandations de surveillance**

Paramètre biologique	Action	Recommandation de surveillance
Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAN)	Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si le NAN est < 1 x 10 <sup>9</sup> cellules/L. Le traitement peut être repris une fois que le NAN est revenu à une valeur supérieure à celle-ci.	Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge habituelle du patient
Nombre absolu des lymphocytes (NAL)	Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si le NAL est < 0,5 x 10 <sup>9</sup> cellules/L. Le traitement peut être repris une fois que le NAL est revenu à une valeur supérieure à celle-ci.	
Hémoglobine (Hb)	Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si l'Hb est < 8 g/dL. Le traitement peut être repris une fois que l'Hb est revenue à une valeur supérieure à celle-ci.	
Paramètres lipidiques	Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie	12 semaines après l'instauration du traitement, puis conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie

**Populations particulières/Personnes âgées :** Une dose initiale de 100 mg une fois par jour est recommandée chez les patients âgés de 75 ans et plus, en raison de données cliniques limitées. **Insuffisance rénale :** Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine (Cl<sub>cr</sub>) ≥ 60 ml/min). Une dose de 100 mg de filgotinib une fois par jour est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (Cl<sub>cr</sub> 15 à < 60 ml/min). Le filgotinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (Cl<sub>cr</sub> < 15 ml/min) et son administration n'est, par conséquent, pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2 du RCP). **Insuffisance hépatique :** Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (grades A ou B de Child-Pugh). Le filgotinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (grade C de Child-Pugh) et son administration n'est, par conséquent, pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2 du RCP). **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité du filgotinib chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration Voie orale :** Jyseleca peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP). Il n'a pas été étudié si les comprimés peuvent être divisés, écrasés, ou mâchés, et il est recommandé que les comprimés soient avalés en entier. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Tuberculose (TB) active ou infections graves actives (voir rubrique 4.4 du RCP). Grossesse (voir rubrique 4.6 du RCP). **Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées (3,5 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (3,3 %), l'infection des voies urinaires (1,7 %) et les sensations vertigineuses (1,2 %). **Tableau récapitulatif des effets indésirables :** Les effets indésirables suivants sont basés sur les études cliniques (Tableau 2). Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de système d'organe et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent (≥ 1/100, < 1/10) et peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100).

**Tableau 2: Effets indésirables**

Fréquence*	Effet indésirable
<b>Infections et infestations</b>	
Fréquent	Infection des voies urinaires Infection des voies respiratoires supérieures
Peu fréquent	Zona Pneumonie
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Peu fréquent	Neutropénie
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Peu fréquent	Hypercholestérolémie
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent	Sensations vertigineuses
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Fréquent	Nausées
<b>Investigations</b>	
Peu fréquent	Augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang

\*Fréquence basée sur la période pré-secours contrôlée contre placebo (semaine 12) cumulée sur les études. FINCH 1 et 2, et DARWIN 1 et 2, pour les patients ayant reçu filgotinib 200 mg.

**Modification des paramètres biologiques Créatinine :** Le traitement par le filgotinib a induit une augmentation de la créatinine sérique. À la semaine 24 des études de phase III (FINCH 1, 2 et 3), l'augmentation moyenne (écart type (ET)) par rapport à l'inclusion de la créatinine sérique était respectivement de 0,07 (0,12) et de 0,04 (0,11) mg/dL pour filgotinib 200 mg et 100 mg. Les valeurs moyennes de créatinine sont restées comprises dans les limites de la normale. **Lipides :** Le traitement par le filgotinib a été associé à des augmentations dose-dépendantes des taux de cholestérol total et HDL, tandis que les taux de cholestérol LDL ont été légèrement augmentés. Les rapports LDL/HDL sont restés généralement inchangés. Des changements lipidiques ont été observés au cours des 12 premières semaines de traitement par le filgotinib et sont restés stables par la suite. **Description de certains effets indésirables Infections :** Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 et DARWIN 2), la fréquence des infections pendant 12 semaines était de 18,1 % dans le groupe filgotinib 200 mg versus 13,3 % dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX (FINCH 3), la fréquence des infections pendant 24 semaines était respectivement de 25,2 % et de 23,1 % dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie et filgotinib 200 mg plus MTX versus 24,5 % dans le groupe MTX seul. Le taux d'incidence des infections graves était supérieur chez les patients de 75 ans et plus, bien que les données soient limitées. Dans les études contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, la fréquence des infections graves pendant 12 semaines était de 26,5 pour 100 patients-années d'exposition (PAE). Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, la fréquence des infections graves pendant 12 semaines était de 1,0 % dans le groupe filgotinib 200 mg versus 0,6 % dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX (FINCH 3), la fréquence des infections graves pendant 24 semaines était respectivement de 1,4 % et de 1,0 % dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie et filgotinib 200 mg plus MTX versus 0,6 % dans le groupe MTX seul. Le TIAE global des infections graves pour le groupe filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 1,7 % par 100 PAE. L'infection grave la plus fréquente était la pneumonie. Le TIAE des infections graves est resté stable lors d'une exposition à long terme. Les taux d'incidence des infections graves étaient supérieurs chez les patients de 75 ans et plus, bien que les données soient limitées. Dans les études contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, la fréquence des infections graves pendant 12 semaines était de 0,5 % et de 0,3 % dans les groupes placebo, filgotinib 200 mg et filgotinib 100 mg. Dans les études de phase III contrôlées contre placebo avec des csDMARDs (FINCH 1 et FINCH 2) pendant 12 semaines, des élévations de la CPK > 5 x la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées respectivement chez 0,5 %, 0,3 % et 0,3 % des patients dans les groupes placebo, filgotinib 200 mg et filgotinib 100 mg. La plupart des élévations > 5 x LSN n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. **Expérience des études d'extension à long terme :** Dans l'étude d'extension à long terme (DARWIN 3), parmi les patients inclus dans l'étude DARWIN 1 (N = 497), 238 patients ont reçu du filgotinib 200 mg une fois par jour pendant une durée médiane de 4,4 ans ; parmi les patients inclus dans l'étude DARWIN 2 (N = 242), 234 patients ont reçu le filgotinib 200 mg une fois par jour pendant une durée médiane de 4,4 ans. Le profil de sécurité du filgotinib était similaire à celui des études de phase II et III. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance, Division Vigilance, Eurostaton II, Place Victor Horta 40/40, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@afmps.be. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :** Galapagos Ireland UC, Carrigrohilly, County Cork, T45 DP77, Irlande. **Représentant local :** Galapagos Biopharma Belgium B.V. Generaal De Wittelaan 11 A3, 2800 Mechelen. **Numéros d'autorisation de mise sur le marché :** EU/120/1480/001-002-003-004. **Mode de livraison :** Sur prescription médicale. **Date de mise à jour du texte :** 09/2020. Jyseleca n'a pas encore un prix public.



## SOMMAIRE

- P 29** iSGLT2: à l'aube de la réduction du risque CV dans le DT2
- P 30** Vers une médecine de précision dans le diabète
- P 32** Le nouveau pancréas artificiel à double hormone s'annonce prometteur
- P 33** DT1: complications, HbA<sub>1c</sub>, variabilité glycémique et temps passé dans la cible
- P 34** Quel est le lien entre le DT2, l'HbA<sub>1c</sub> et le risque de développer une démence ?



En partenariat avec  
**mediQuality**  
 from Medscape

## Pour le meilleur et pour le pire ? Mode de vie des couples et risque de diabète

*Activité physique, alimentation, tolérance au glucose, sensibilité à l'insuline.... Quels sont les facteurs-clés qui influencent le risque de développer un diabète au sein du couple ?*

Pour répondre à cette question, Jose Omar Silverman-Retana (*Steno Diabetes Center Aarhus*, hôpital universitaire d'Aarhus, Danemark), et ses collègues ont effectué une analyse des données transversales de couples qui ont participé à l'étude de Maastricht, un large essai de phénotypage qui s'est concentré sur les causes du diabète de type 2, ses complications habituelles et ses comorbidités émergentes.

Les chercheurs ont identifié 172 couples pour lesquels ils disposaient de toutes les informations relatives à des indicateurs de style de vie (activité physique, temps de sédentarité, index néerlandais de régime alimentaire sain (DHDI), consommation totale d'énergie), des indicateurs pathophysiologiques (fonction des cellules  $\beta$ , sensibilité à l'insuline), des marqueurs de l'adiposité (IMC, pourcentage de graisse corporelle, tour de taille, rapport tour de taille/tour de hanches), et au métabo-

lisme du glucose (glycémie à jeun et après 2 heures, hémoglobine glyquée).

*«Plus important encore, nous avons mesuré les facteurs de risque et les facteurs physiopathologiques dans la même étude, et avec le même niveau de détail chez les deux partenaires, ce qui a permis d'obtenir une image plus complète des mécanismes qui sous-tendent le développement d'un diabète de type 2», a souligné Silverman-Retana.*

Une étude antérieure, également menée par Silverman-Retana et son équipe, avait déjà établi un lien entre le poids d'un des conjoints et le risque de diagnostic de diabète de type 2 chez l'autre conjoint. Il a souligné le fait que d'autres recherches se sont intéressées à l'activité physique sur base de questionnaires auto-déclarés. Dans cette nouvelle étude, des données d'accéléromètre ont été utilisées. «Celles-ci

*fournissent une mesure plus précise de l'activité physique», a-t-il déclaré.*

Les résultats suggèrent que chez les hommes, la plus forte concordance entre les conjoints était observée au niveau du DHDI, ce qui signifie qu'une augmentation d'une unité de cet index chez les épouses était associée à une différence de 0,53 unité chez les hommes. Chez les femmes, la concordance la plus forte concernait le temps consacré à une activité physique de haute intensité, de sorte qu'une augmentation d'une unité du temps consacré par les conjoints à une activité physique de haute intensité était associée à une différence de 0,36 unité du temps consacré par les femmes à une activité physique de haute intensité.

*«La concordance la plus faible a été trouvée dans les indices de fonction des cellules  $\beta$  et les indicateurs du métabolisme du glucose, car ceux-ci sont plus déterminés biologiquement», a expliqué Silverman-Retana. Selon lui, la concordance s'explique principalement par le fait que nous avons tendance à choisir un partenaire qui a des caractéristiques similaires aux nôtres, en termes de classe sociale et/ou de niveau d'éducation, de statut tabagique, d'habitudes d'exercice et de régime alimentaire. ■*

Référence:  
 McCall B., For Better, for Worse ? Couples' Lifestyles Impact Diabetes Risk - Medscape - Sep 22, 2020.



## iSGLT2: à l'aube de la réduction du risque CV dans le DT2

*Les études ont démontré que les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) produisent des bénéfices cardiovasculaires (CV) au-delà de la réduction du glucose, notamment une réduction de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les patients souffrant de diabète de type 2 (DT2) à haut risque CV. Ces résultats sont d'un intérêt considérable, car le diabète est associé à un risque accru d'insuffisance cardiaque. Il est probable qu'une série de mécanismes sous-tendent les bénéfices CV associés aux iSGLT2. Un sujet d'actualité qui a été largement suivi lors du congrès virtuel de l'EASD.*

Caroline Vrancken

Au niveau hémodynamique, divers travaux récents ont montré que les iSGLT2 augmentent le volume urinaire. Des chercheurs ont comparé les effets de la dapagliflozine et d'un diurétique de l'anse et ont démontré que l'inhibition du SGLT2 entraîne une réduction du volume interstitiel avec un effet limité sur le volume sanguin.

Une autre étude a montré que l'empagliflozine exerce des effets bénéfiques sur la pression systolique centrale et d'autres paramètres, ce qui suggère qu'elle exerce des effets bénéfiques, en particulier sur les événements associés à l'insuffisance cardiaque, en

améliorant la fonction vasculaire et les paramètres hémodynamiques centraux.

Dans l'étude pilote EMPA Hemodynamics, le Pr Marx et son équipe ont montré que l'empagliflozine diminue de manière significative le ratio E/e', ce qui suggère qu'elle améliore la fonction diastolique et ce, dès le 1<sup>er</sup> jour de traitement.

L'étude EMPA-HEART a révélé qu'après 6 mois, l'inhibition de la SGLT2 par l'empagliflozine était associée à une diminution significative de l'index de masse ventriculaire gauche. L'effet po-

tentiel des iSGLT2 sur la structure et la fonction du ventricule gauche est supposé être médié principalement par des effets hémodynamiques et métaboliques systémiques.

En cas d'insuffisance cardiaque et de DT2, la flexibilité métabolique du cœur est altérée, et il se produit une altération du métabolisme du glucose ou des acides gras, et des changements dans l'utilisation des corps cétoniques et des acides aminés à chaîne ramifiée (BCAA).

Des chercheurs ont effectué une analyse métabolomique non ciblée chez 25 patients atteints de DT2 et d'une maladie CV, et traités par l'empagliflozine. Les résultats ont montré que le traitement à l'empagliflozine a entraîné une utilisation accrue des corps cétoniques et un catabolisme accru des BCAA. Comme le catabolisme des BCAA est diminué dans l'insuffisance cardiaque, l'empagliflozine pourrait potentiellement corriger ces déficiences et fournir une source d'énergie optimale pour le cœur et/ou avoir des effets directs sur la fonction cardiaque en influençant diverses voies de signalisation.

### Modèle murin

Une étude récente effectuée sur un modèle murin a également révélé que, chez des souris ayant reçu une alimentation riche en graisse (et qui montraient une augmentation de l'activation du système nerveux sympathique, ainsi qu'une augmentation de la pression artérielle), un traitement par iSGLT2 avait mené à une diminution de l'activation du système nerveux sympathique et de la pression artérielle.

Le Pr Marx conclut que la protection cardiovasculaire associée aux iSGLT2 semble due à une large palette de mécanismes. ■

**Référence:**  
D'après une présentation du Professeur Nikolaus Marx (Hôpital Universitaire d'Aachen, Allemagne). EASD 2020.



## Vers une médecine de précision dans le diabète

*Les estimations donnent le vertige: au niveau mondial, environ 1 personne sur 12 souffre de diabète. La moitié des patients ne le savent pas et ne bénéficient donc pas d'une prise en charge adaptée. Nous sommes face à une véritable pandémie et nous avons besoin de nouvelles approches, d'une médecine de précision... mais à quoi ce concept correspond-il exactement ?*

C. V.

Le concept de médecine de précision n'est pas neuf. En revanche, ce qui a changé radicalement au cours de la dernière décennie, c'est notre capacité à caractériser et à comprendre les variations biologiques et génétiques humaines. L'exploitation de ces données nous permet d'identifier des groupes de patients et de déterminer pour ceux-ci des stratégies de prévention ou de traitement reposant sur des évidences scientifiques et adaptées à des conditions pathologiques spécifiques. «Par exemple, 5 différents traitements pourraient être utilisés pour cibler 5 différents sous-groupes», a souligné le Pr Philipson (Chicago, USA) lors du congrès de l'EASD 2020. Mais il ajoute que «Le problème de l'identification du meilleur médicament disponible signifie que nous avons besoin de meilleurs outils pour identifier les meilleurs agents afin de prévoir quel

*type d'agent donnerait les meilleurs résultats, avec le meilleur profil de tolérance et le meilleur rapport coût-bénéfice».*

De manière conjointe, l'ADA et de l'EASD ont récemment publié un rapport de consensus sur la médecine de précision dans le domaine du diabète. Les cinq domaines-clés sont le diagnostic de précision, la prévention de précision, le traitement de précision, le pronostic de précision et la surveillance de précision.

Le diagnostic de précision consiste à affiner la caractérisation du diabète pour optimiser et/ou pronostiquer en utilisant des informations sur la biologie, l'environnement et/ou le contexte unique d'une personne. Un diagnostic de précision est une décision basée sur la probabilité, généralement prise à un moment donné de l'histoire naturelle de

la maladie, et qui n'est ni une vérité absolue ni un état permanent. L'exemple le plus spectaculaire de l'application du diagnostic de précision dans la prise en charge du diabète et qui illustre l'importance de l'aspect génétique dans la médecine personnalisée, est le cas du diabète monogénique.

La prévention de précision détermine les réponses aux interventions sanitaires et aux facteurs de risque, optimise les interventions et/ou minimise les expositions aux facteurs de risque pour un individu donné. La thérapeutique de précision consiste en l'adaptation de la thérapie (en utilisant des informations sur la biologie, l'environnement et/ou le contexte unique d'une personne) pour prévenir ou traiter la maladie. Le traitement de précision optimise la thérapie pour atteindre les objectifs thérapeutiques tout en réduisant les effets secondaires inutiles. La surveillance de précision peut inclure des évaluations détaillées des marqueurs biologiques, du comportement, de la diététique, du sommeil et du stress psychosocial. La surveillance de précision peut être utile pour la prévention, le diagnostic et le pronostic de précision.

*«La génétique n'est qu'une partie de la vision vers laquelle nous nous dirigeons. L'idée d'une médecine de précision dans le domaine du diabète a déjà reçu un accueil enthousiaste presque universel», conclut le Pr Philipson. «L'énorme fardeau grandissant du diabète dans le monde entier a donné à beaucoup d'entre nous la capacité d'avoir une vision quant à la voie à suivre pour l'avenir en considérant tous les aspects d'une approche orientée vers le patient, tout en étant suffisamment flexible pour s'adapter à des cultures et des géographies spécifiques. Nous devons être capables d'intégrer les nouvelles idées et les meilleures pratiques et pouvoir les évaluer au fur et à mesure».* ■

Référence:  
D'après une présentation du Professeur Louis Philipson (Chicago, USA). EASD 2020.

**Tresiba® 100 units/mL** solution for injection in pre-filled pen. **Composition:** One pre-filled pen contains 300 units of insulin degludec in 3 mL solution. 1 mL solution contains 100 units insulin degludec (rDNA). **Pharmaceutical form:** Solution for injection (FlexiTouch®). Clear, colourless, neutral solution. **Indications:** Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children from the age of 1 year. **Posology and method of administration:** POSOLOGY: This medicinal product is a basal insulin for once-daily subcutaneous administration at any time of the day, preferably at the same time every day. The potency of insulin analogues, including insulin degludec, is expressed in units. One (1) unit of insulin degludec corresponds to 1 international unit of human insulin, 1 unit of insulin glargine (100 units/mL), or 1 unit of insulin detemir. In patients with type 2 diabetes mellitus, this medicinal product can be administered alone or in any combination with oral antidiabetic medicinal products, GLP-1 receptor agonists and bolus insulin. In type 1 diabetes mellitus, Tresiba must be combined with short-/rapid-acting insulin to cover mealtime insulin requirements. Tresiba is to be dosed in accordance with the individual patient's needs. It is recommended to optimise glycaemic control via dose adjustment based on fasting plasma glucose. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake

increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. **Tresiba 100 units/mL and Tresiba 200 units/mL solution for injection in a pre-filled pen:** Tresiba is available in two strengths (in some countries). For both, the needed dose is dialled in units. The dose steps, however, differ between the two strengths of the medicinal product. With Tresiba 100 units/mL a dose of 1–80 units per injection, in steps of 1 unit, can be administered. With Tresiba 200 units/mL (not available in Luxembourg) a dose of 2–160 units per injection, in steps of 2 units, can be administered. The dose is provided in half the volume of 100 units/mL basal insulin products. The dose counter shows the number of units regardless of strength and no dose conversion should be done when transferring a patient to a new strength. **Flexibility in dosing time:** On occasions when administration at the same time of the day is not possible, Tresiba allows for flexibility in the timing of insulin administration. A minimum of 8 hours between injections should always be ensured. There is no clinical experience with flexibility in dosing time of Tresiba in children and adolescents. Patients who forget a dose are advised to take it upon discovery and then resume their usual once-daily dosing schedule. **Initiation: Patients with type 2 diabetes mellitus:** The recommended daily starting dose is 10 units followed by individual dosage adjustments. **Patients with type 1 diabetes mellitus:** Tresiba is to be used once daily with mealtime insulin and requires subsequent individual dosage adjustments. **Transfer from other insulin medicinal products:** Close glucose monitoring is recommended during the transfer and in the following weeks. Doses and timing of concurrent rapid-acting or short-acting insulin products or other concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted. **Patients with type 2 diabetes mellitus:** For patients with type 2 diabetes taking once-daily basal, basal-bolus, premix or self-mixed insulin therapy, changing the basal insulin to Tresiba can be done unit-to-unit based on the previous basal insulin dose followed by individual dosage adjustments. A dose reduction of 20% based on the previous basal insulin dose followed by individual dosage adjustments should be considered when: transferring to Tresiba from twice-daily basal insulin, transferring to Tresiba from insulin glargine (300 units/mL). **Patients with type 1 diabetes mellitus:** For patients with type 1 diabetes a dose reduction of 20% based on the previous basal insulin dose or basal component of a continuous subcutaneous insulin infusion regimen should be considered with subsequent individual dosage adjustments based on the glycaemic response. **Use of Tresiba in combination with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus:** When adding Tresiba to GLP-1 receptor agonists, the recommended daily starting dose is 10 units followed by individual dosage adjustments. When adding GLP-1 receptor agonists to Tresiba, it is recommended to reduce the dose of Tresiba by 20% to minimise the risk of hypoglycaemia. Subsequently, dosage should be adjusted individually. **SPECIAL POPULATIONS: Elderly (≥65 years old):** Tresiba can be used in elderly. Glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis. **Renal and hepatic impairment:** Tresiba can be used in renal and hepatic impaired patients. Glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis. **Paediatric population:** There is no clinical experience with the use of this medicinal product in children below the age of 1 year. This medicinal product can be used in adolescents and children from the age of 1 year. When changing basal insulin to Tresiba, dose reduction of basal and bolus insulin needs to be considered on an individual basis in order to minimise the risk of hypoglycaemia. **METHOD OF ADMINISTRATION:** Subcutaneous use only. Tresiba must not be administered intravenously as

it may result in severe hypoglycaemia. This medicinal product must not be administered intramuscularly as it may change the absorption. This medicinal product must not be used in insulin infusion pumps. Tresiba must not be drawn from the cartridge of the pre-filled pen into a syringe. Tresiba is administered subcutaneously by injection in the thigh, the upper arm or the abdominal wall. Injection sites are always to be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy. Patients should be instructed to always use a new needle. The re-use of insulin pen needles increases the risk of blocked needles, which may cause under- or over-dosing. In the event of blocked needles, patients must follow the instructions described in the instructions for use accompanying the package leaflet. **Tresiba 100 units/mL solution for injection in a pre-filled pen:** Tresiba comes in a pre-filled pen (FlexiTouch) designed to be used with NovoFine® or NovoTwist® injection needles. The 100 units/mL pre-filled pen delivers 1–80 units in steps of 1 unit. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **Undesirable effects: Summary of the safety profile:** The most frequently reported adverse reaction during treatment is hypoglycaemia. **List of adverse reactions:** Adverse reactions listed below are based on clinical trial data. **Very common:** hypoglycaemia (may occur if the insulin dose is too high in relation to the insulin requirement. Severe hypoglycaemia may lead to unconsciousness and/or convulsions and may result in temporary or permanent impairment of brain function or even death). **Common:** injection site reactions (including injection site haematoma, pain, haemorrhage, erythema, nodules, swelling, discoloration, pruritus, warmth and injection site mass. These reactions are usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment). **Uncommon:** lipodystrophy (including lipohypertrophy, lipodystrophy. Continuous rotation of the injection site within the particular injection area may help to reduce the risk of developing these reactions), peripheral oedema. **Rare:** hypersensitivity, urticaria. **With insulin preparations,** allergic reactions may occur. Immediate-type allergic reactions to either insulin itself or the excipients may potentially be life-threatening. With Tresiba, hypersensitivity (manifested with swelling of tongue and lips, diarrhoea, nausea, tiredness and itching) and urticaria were reported rarely. **Paediatric population:** Tresiba has been administered to children and adolescents up to 18 years of age for the investigation of pharmacokinetic properties. Safety and efficacy have been demonstrated in a long term trial in children aged 1 to less than 18 years. The frequency, type and severity of adverse reactions in the paediatric population do not indicate differences to the experience in the general diabetes population. **Other special populations:** Based on results from clinical trials, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in elderly and in patients with renal or hepatic impairment do not indicate any differences to the broader experience in the general population. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Direction de la Santé - www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **Way of delivery:** medical prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/12/807/004 (5 pre-filled pen). **Date of revision of the text:** 11/2018. **Tresiba®, FlexiTouch®, NovoFine® and NovoTwist®** are registered trademarks owned by Novo Nordisk A/S, Denmark

**TRESIBA®**  
insulin degludec [rDNA origin] injection

**A BASAL INSULIN WITH >42H DURATION OF ACTION\***

**GET HbA<sub>1c</sub> DOWN WITH CONTROL**

**Tresiba® once daily:**

- Successful reduction in HbA<sub>1c</sub><sup>2,3</sup>
- Significant 53% reduction of severe nocturnal hypoglycaemia vs insulin glargine U100<sup>4</sup>
- Flexible dosing time from day-to-day when needed\*

**8.5%**

**74%**

**7.0%**

**Tresiba® 100 FlexiTouch®**

**novo nordisk®**

LU19TSM00001 – January 2020

**1.** Tresiba® (summary of product characteristics). **2.** Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(1):33-44. **3.** Wysham C, Bhargava A et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(1):45-56. **SWITCH 1 and SWITCH 2 are double-blind, randomized, crossover non-inferiority trials to evaluate hypo rates of insulin degludec vs insulin glargine U100 (n=501 and 721 respectively).** **4.** Marso SP, McGuire DK et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:723-732. **DEVOTE is a head-to-head, phase 3b, multicenter, international, randomised, double-blind, event-driven, cardiovascular outcomes trial (CVOT) to evaluate the CV safety of insulin degludec vs glargine U100 as well as risk of severe hypoglycaemia in 7637 patients with type 2 diabetes at high risk of CV events.**

T1DM: type 1 diabetes mellitus; T2DM: type 2 diabetes mellitus.

\* A minimum of 8 hours between injections should always be ensured

# Le nouveau pancréas artificiel à double hormone s'annonce prometteur

Les systèmes automatisés d'administration d'insuline (AID) combinent une pompe à insuline, un moniteur de glucose continu et un algorithme logiciel qui permet aux deux dispositifs d'automatiser l'administration d'insuline pour atteindre les niveaux de glycémie cibles. Un nouveau système de «pancréas artificiel» pourrait offrir de nouvelles perspectives aux patients atteints de diabète de type 1.

C. V.

Les dispositifs actuellement disponibles n'utilisent que l'insuline et sont des systèmes hybrides en boucle fermée, ce qui signifie qu'ils arrêtent l'administration d'insuline pour prévenir l'hypoglycémie et procèdent à des ajustements en réponse à l'hyperglycémie, mais les patients doivent tout de même informer le système lorsqu'ils s'approprient à manger et, dans certains cas, saisir également le nombre approximatif de glucides.

Le Pr Michael Tsoukas et ses collègues, de l'Université McGill (Montréal, Canada) ont étudié un système qui combine l'insuline à action ultrarapide Fiasp avec le pramlintide, un analogue de l'amyline, qui ralentit la vidange gastrique et supprime la sécrétion de glucagon.

L'objectif de ce système bi-hormonal est de minimiser les pics postprandiaux de sorte que les patients n'aient plus besoin de signaler leurs repas ni



de compter les glucides, un processus sujet à erreur que de nombreux patients trouvent fastidieux.

L'étude randomisée et croisée, de non-infériorité a comparé le pancréas artificiel à double hormone, avec le système hybride Fiasp seul chez 23 patients atteints de diabète de type 1.

Chaque participant a subi deux interventions de 24 heures en milieu hospitalier, avec une période de *washout* entre les deux. Le critère principal d'évaluation était la proportion de temps avec une glycémie dans l'intervalle cible de 70-180 mg/dl.

L'analyse a révélé qu'il n'y avait pas de différence entre les deux groupes au niveau de la proportion totale de temps à l'objectif: 79% avec le Fiasp seul et le comptage des glucides vs 75% avec le Fiasp + pramlintide et sans comptage des glucides/annonce de repas ( $p = 0,38$ ). La proportion de temps passé au-dessus de 180 mg/dl était de 17% avec le Fiasp seul vs 22% avec le Fiasp + pramlintide ( $p = 0,11$ ); et celle au-dessus de 250 mg/dl était de 0% avec le Fiasp seul vs 2,1% avec la combinaison ( $p = 0,69$ ). La proportion de temps passé en hypoglycémie ( $<70$  mg/dL), était de 0% pour la combinaison vs 2,1% pour le Fiasp seul ( $p = 0,068$ ).

«Nous sommes heureux d'annoncer que le système bi-hormonal en boucle fermée, sans notification des repas ni comptage des glucides, a eu des performances comparables à celles du système hybride en boucle fermée, à l'exception d'une augmentation légère et transitoire de l'hyperglycémie postprandiale», a déclaré Tsoukas.

Le coauteur de l'étude, Ahmad Haidar, également professeur assistant à McGill, a déclaré que «L'objectif de ce système n'était pas d'améliorer le contrôle du glucose par rapport au système hybride AID, mais de réduire la nécessité de compter les glucides tout en maintenant le même niveau de contrôle du glucose».

Invité à commenter, le Dr Mark Evans, de l'hôpital Addenbrookes (Cambridge, Royaume-Uni) a déclaré qu'il considérait ces données comme «incroyablement excitantes et qu'elles intéresseront de nombreuses personnes». ■

Référence:  
Tucker M. E., Novel Dual-Hormone 'Artificial Pancreas' Is Promising - Medscape - Oct 06, 2020  
Tsoukas M., EASD 2020 - Abstract 174



## DT1: complications, HbA<sub>1c</sub>, variabilité glycémique et temps passé dans la cible

*Jusqu'à présent, l'HbA<sub>1c</sub> est la seule mesure du contrôle de la glycémie qui montre une forte association avec les complications chroniques du diabète. Cependant, elle ne reflète pas la variabilité glycémique à court terme et ne fournit pas d'indication pour réduire le risque d'hypoglycémie. L'utilisation plus répandue de systèmes de surveillance continue du glucose (CGM) a changé la façon dont les personnes atteintes de diabète de type 1 (DT1) gèrent leur glycémie en fournissant des informations sur la variabilité glycémique et le temps passé dans différentes plages de glycémie.*

Les études évaluant le lien entre la variabilité glycémique, le temps passé dans la cible et les complications chroniques du diabète sont rares. Au cours du congrès virtuel de l'EASD, le Dr El Malahi Anass, de l'Hôpital Universitaire d'Anvers, (Edegem, Belgique) a présenté les résultats d'une sous-analyse de l'étude RESCUE (*REimbursement Study of Continuous glucose monitoring in Belgium*), qui lève un coin du voile sur cette problématique.

L'étude a été menée chez 515 patients adultes, atteints de DT1, traités par

une pompe à insuline, qui ont bénéficié du système de remboursement belge de la surveillance continue du glucose en temps réel (rtCCM). Divers paramètres susceptibles d'avoir un lien avec les complications du diabète ont été analysés: HbA<sub>1c</sub>, écart-type (SD), coefficient de variation (%CV), temps passé dans la cible de 70 à 180 mg/dl (TIR), âge, durée du diabète, IMC et sexe.

Les chercheurs ont étudié l'association entre les données relatives à la glycémie au cours des deux premières

semaines d'utilisation de la rtCCM et les complications du diabète au départ (complications microvasculaires composites (définies par la présence d'au moins un des éléments suivants: neuropathie périphérique ou autonome, rétinopathie, néphropathie), complications macrovasculaires et hospitalisation pour hypoglycémie ou acidocétose).

L'analyse a révélé que la durée du diabète (OR=1,12; p<0,001) et le TIR (OR=0,97; p=0,005) étaient indépendamment corrélés avec les complications microvasculaires composites, la durée du diabète (OR=1,08; p<0,001) et l'HbA<sub>1c</sub> (OR=1,65; p<0,012) avec la néphropathie, et la durée du diabète (OR=1,14; p<0,001) et le TIR (OR=0,96; p<0,001) avec la rétinopathie. Respectivement, pour la neuropathie périphérique et autonome, les résultats ont mis en évidence une corrélation avec la durée du diabète (OR=1,09; p<0,001, et OR=1,08; p<0,001) et la SD (OR=1,03; p=0,026, et OR=1,035; p=0,015). Les résultats ont également démontré que l'âge (OR=1,08; p=0,003) et l'HbA<sub>1c</sub> (OR=1,80; p=0,044) étaient indépendamment corrélés avec les complications macrovasculaires. Seul le TIR (OR=0,97; p=0,021) était indépendamment associé à l'hospitalisation pour hypoglycémie ou acidocétose.

C. V.

Les auteurs concluent que l'HbA<sub>1c</sub> et la durée du diabète restent des facteurs de risque indépendants importants associés aux complications chroniques.

Un TIR plus court a été associé à un composite de complications microvasculaires, et à la rétinopathie en particulier. Un écart-type plus élevé était, quant à lui, associé à une neuropathie périphérique et autonome. Enfin, le TIR était le facteur-clé associé à l'hospitalisation due à l'hypoglycémie ou à l'acidocétose. ■

Référence:  
D'après une présentation du Dr El Malahi Anass (Edegem, Belgique). EASD 2020.

# Quel est le lien entre le DT2, l'HbA<sub>1c</sub> et le risque de développer une démence ?



*L'amélioration du traitement du diabète de type 2 (DT2) a entraîné une augmentation de l'espérance de vie des patients. Une plus grande longévité signifie également que ces patients sont plus susceptibles de développer des maladies chroniques associées au vieillissement, telles que la démence. Dans quelle mesure le DT2 est-il associé au développement de la maladie d'Alzheimer, de démences vasculaires ou non-vasculaires ? Ces associations diffèrent-elles en fonction du contrôle glycémique ? Quels facteurs de risques – modifiables ou non – expliquent le lien entre le diabète et les divers types de démence ?*

C. V.

Pour répondre à ces questions, des chercheurs se sont basés sur le Registre National Suédois du Diabète. Ils ont inclus dans leur analyse 378.299 patients atteints de DT2 et 1.886.022 témoins appariés en fonction de l'âge et du sexe. Le critère d'évaluation était l'incidence de la maladie d'Alzheimer, des démences vasculaires et non-vasculaires. Une analyse de l'association du DT2 avec la démence en fonction du taux de HbA<sub>1c</sub> a également été réalisée.

Au cours du suivi de 7,03 ans (médiane: 6,7 ans), 10.143 patients DT2 et 46.479 contrôles ont développé une démence.

L'analyse a mis en évidence une augmentation de 35 % du risque de développer une démence vasculaire, et une augmentation de 8 % de développer

une démence non-vasculaire chez les patients atteints de DT2. En revanche, le risque de maladie d'Alzheimer était plus faible chez les patients atteints de DT2 comparativement aux témoins (HR: 0,92).

L'analyse en fonction du taux de HbA<sub>1c</sub> a démontré une association dose-réponse. Par rapport aux patients atteints de DT2 et ayant un taux de HbA<sub>1c</sub> ≤ 52 mmol/mol, ceux ayant un taux de HbA<sub>1c</sub> ≥ 87 mmol/mol avaient un risque plus élevé d'Alzheimer (HR: 1,35), de démence vasculaire (HR: 1,93), et de démence non-vasculaire (HR: 1,67).

Bien que divers facteurs de risque sous-jacents puissent expliquer le risque plus élevé de démence observé chez les patients atteints de DT2, l'influence relative de ces facteurs semble être différente en fonction du type de démence.

Les auteurs concluent que les personnes atteintes de DT2 ont un risque plus élevé de démence toutes causes confondues. Toutefois, le risque est plus élevé pour la démence vasculaire que pour d'autres formes de démence telles que la maladie d'Alzheimer ou la démence non-vasculaire.

Chez les individus atteints de DT2, un mauvais contrôle de la glycémie augmente le risque de démence, en particulier de démence vasculaire et de démence non-vasculaire. Aucune association claire n'a été trouvée en ce qui concerne la maladie d'Alzheimer.

Les années de diabète, l'IMC, les maladies cardiovasculaires existantes et la pression artérielle ont été identifiés comme certains des facteurs-clés expliquant l'association entre le DT2 et le risque de démence.

Ces résultats sont importants pour la santé publique car l'IMC et la pression artérielle sont des facteurs de risque modifiables. Par conséquent, l'identification des personnes à haut risque, et la mise en place d'interventions ou de traitements adaptés pourraient atténuer le risque de démence attribuable au DT2. ■

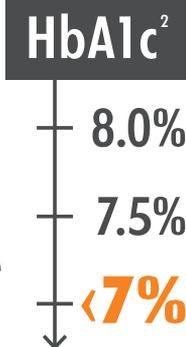
Référence:  
D'après une présentation du Dr C. Celis-Morales (Glasgow, UK). EASD 2020.

Jusqu'à **2cp**  
au petit-déjeuner!

# DIAMICRON® 60mg

## La force de l'expérience

## pour les diabétiques de type 2



1. RCP. 2. Adapté de American Diabetes Association. Diabetes Care 2018 ; 41 (Suppl1) : S55-S64.

DENOMINATION DU MEDICAMENT: DIAMICRON® 60 mg, comprimé sécable à libération modifiée. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Un comprimé à libération modifiée contient 60 mg de gliclazide. Excipient: lactose. FORME PHARMACEUTIQUE: Comprimé à libération modifiée. Comprimé allongé blanc sécable gravé sur les deux faces « DIA 60 ». Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales. Indications thérapeutiques: Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. Posologie et mode d'administration: La dose quotidienne de DIAMICRON® 60mg peut varier de ½ à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l(e)s écraser ni le(s) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la dose doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). Dose initiale: La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour (½ comprimé de DIAMICRON® 60mg). Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette dose peut être adoptée comme traitement d'entretien. Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la dose peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la dose dès la fin de la deuxième semaine de traitement. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de DIAMICRON® 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de DIAMICRON® 30 mg. La sécabilité de DIAMICRON® 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer la flexibilité de la dose. Relais de DIAMICRON® 60 mg, comprimés par DIAMICRON® 60 mg, comprimés sécables à libération modifiée: Un comprimé de DIAMICRON® 80 mg est comparable à 30mg de la formulation à libération modifiée (soit ½ comprimé de DIAMICRON® 60mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. Relais d'un autre anti-diabétique oral par DIAMICRON® 60 mg: DIAMICRON® 60 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la dose et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte. Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une dose de 30 mg. La dose sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient. En cas de relais d'un sulfamide hypoglycémiant à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie. Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par DIAMICRON® 60 mg, c'est à dire de commencer à la dose de 30 mg par jour, puis d'augmenter la dose par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques. Association aux autres antidiabétiques oraux: DIAMICRON® 60 mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline. Chez les patients insuffisamment équilibrés avec DIAMICRON® 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale. Populations particulières: Sujets âgés: DIAMICRON® 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans. Patients atteints d'une insuffisance rénale: chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive. Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques. Patients à risque d'hypoglycémie: états de dénutrition ou de malnutrition, pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance anté-hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale), sevrage d'un corticothérapie prolongée et/ou à forte dose, pathologie vasculaire sévère (coronariopathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse). Il est recommandé de débiter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour. Population pédiatrique: la sécurité et l'efficacité de DIAMICRON® 60 mg n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Il n'existe pas de données ni chez l'enfant. Contre-indications: hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, aux autres sulfonurées, aux sulfamides; diabète de type 1; pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique; insuffisance rénale ou hépatique sévère: dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline; traitement par le miconazole; allaitement. Mises en garde: des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfamides hypoglycémiantes, en cas de surdosages accidentels, d'alimentation insuffisante ou pauvre en hydrates de carbone, d'exercice important ou prolongé, d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique sévère. Une hospitalisation et un resucrage peuvent s'avérer nécessaire pendant plusieurs jours. Le patient doit être informé en particulier de l'importance du respect du régime alimentaire, de la nécessité d'effectuer un exercice physique régulier et de contrôler régulièrement la glycémie. Ce traitement ne sera prescrit que si le patient est susceptible de s'alimenter régulièrement. Des précautions particulières devront être prises chez les patients déficients en G6PD. Excipients: contient du lactose. Interactions: risque d'hypoglycémie – contre-indiqué: miconazole; déconseillé: phénybutazone, alcool; précaution d'emploi: autres antidiabétiques, bêta-bloquants, fluconazole, inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), antagonistes des récepteurs-H2, IMAO, sulfamides, claritromycine et AINS. Risque d'hyperglycémie – déconseillé: danazol; précaution d'emploi: chlorpromazine à fortes posologies, glucocorticoïdes, ritodrine, salbutamol, terbutaline. Majoration de l'effet anticoagulant (p.e. warfarine), une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire. Fécondité, grossesse et allaitement: grossesse: il est recommandé d'effectuer le relais de l'antidiabétique oral par l'insuline lorsqu'une grossesse est envisagée ou dès la découverte de celle-ci. Allaitement: contre-indiqué. Aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines: les patients devront être sensibilisés sur les symptômes d'hypoglycémie et devront être prudents en cas de conduite et/ou utilisation de machines, spécialement en début de traitement. Effets indésirables: Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés: Hypoglycémies. Comme pour les autres sulfamides hypoglycémiantes, le traitement par DIAMICRON® peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont: céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénérgiques peuvent être observés: hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque. Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamides hypoglycémiantes montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer. Autres effets indésirables: Des troubles gastro-intestinaux à type de douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés: Eruptions cutanéo-muqueuses: rash, prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (tels que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique et maladies auto-immunes bulleuses), et exceptionnellement, syndrome DRESS (éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques). Troubles hématologiques: ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopénie, granulocytopénie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Troubles hépato-biliaires: élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompre le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. Troubles visuels: des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. Effet de classe: comme pour les autres sulfamides hypoglycémiantes, les effets indésirables suivants ont été observés: érythrocytose, agranulocytose, anémie hémolytique, pancytopenie, vasculite allergique, hyponatrémie, augmentation du taux des enzymes hépatiques, insuffisance hépatique (cholestase et ictère) voire hépatite qui ont regressé à l'arrêt du traitement; seuls quelques cas ont conduit à une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital. DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS: la déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDEULRE LES NANCY CEDEX Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 Fax : (+33) 3 83 32 33 4465 61 33 E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments. Allée Marconi – Villa Louvigny L-1210 Luxembourg Tél. : (+352) 2478 5592 Fax : (+352) 2479 5615 E-mail : pharmacovigilance@msat.lu Link pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/pollitique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html> Surdosage: Les réactions hypoglycémiques sévères sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate du patient. Le patient doit recevoir une injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée et doit être étroitement surveillé. Propriétés: DIAMICRON® 60 mg diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Il restaure le pic précoce d'insulinosécrétion, et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion en réponse à un repas ou à une absorption de glucose. Propriétés hémovasculaires. Présentations: boîtes de 15, 30, 90 ou 100 comprimés de DIAMICRON® 60 mg sous plaquettes thermoformées. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: LES LABORATOIRES SERVIER, 22 RUE GARNIER, 92200 NEUILLY SUR SEINE CEDEX. France. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: 338 107-2 ou 34009 338 107 2 6: 15 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium), 338 146-8 ou 34009 338 146 8 7: 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium), 338 232-1 ou 34009 338 232 1 4: 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium), 338 233-8 ou 34009 338 233 8 2: 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium), 338 234-4 ou 34009 338 234 4 3: 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium). DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION: Date d'approbation Variation FR/H/171/01-02/I/049. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE: Date d'approbation 02/2020. DOSIMÉTRIE: Sans objet. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES: Sans objet. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE: Liste I. \*Pour une information complète se référer au RCP. LU DI NA 02 20 - Date d'approbation du RCP abrégé: 10/04/2020.





En partenariat avec  
**mediQuality**  
 from Medscape

## SOMMAIRE

- P 37** Traitement du cancer rénal métastatique 2020: le début d'une nouvelle décennie
- P 38** Cancer du sein triple négatif sous chimiothérapie: faut-il ajouter un anti-PD-L1 ?
- P 40** Cancer de la prostate: un nouvel inhibiteur AKT
- P 41** Surveillance des cancers colorectaux opérés: faut-il une imagerie intensive et un dosage de CEA ?

# Cancers urothéliaux métastatiques/avancés: une maintenance par avélumab est bénéfique

*L'étude JAVELIN-Bladder 100 présentée à l'ESMO 2020 virtuel a évalué un traitement de maintenance en première ligne par un anti-PDL-1, l'avélumab, chez des patients qui présentent un cancer urothélial métastatique ou localement avancé non résecable traités par chimiothérapie. Les bons résultats initiaux présentés à l'ASCO 2020 trouvent aujourd'hui leur prolongement avec un bénéfice confirmé en survie globale et en survie sans progression indépendamment d'une première ligne de chimiothérapie.*

*Dr Claude Biéva*

JAVELIN-Bladder 100 est une étude de phase III qui a inclus 700 patients traités en 1<sup>ère</sup> ligne par une chimiothérapie de 4 à 6 cycles de gemcitabine + cisplatine (groupe 1) ou gemcitabine + carboplatine (groupe 2). Les patients avec une maladie contrôlée ont été randomisés pour recevoir soit un traitement par avélumab associé aux BSC (*Best Supportive Care*) soit les BSC seuls.

A l'ASCO, les premiers résultats avec un suivi médian de 19,4 mois, montraient un gain en survie globale (critère principal) de 7 mois (21,4 mois vs 14,3 mois). Il fallait encore voir si ce bénéfice se maintenait dans la population globale et dans des sous groupes

de patients selon l'expression de PD-L1, le protocole de chimiothérapie, l'âge etc.

## Un bénéfice dans les tous les sous groupes

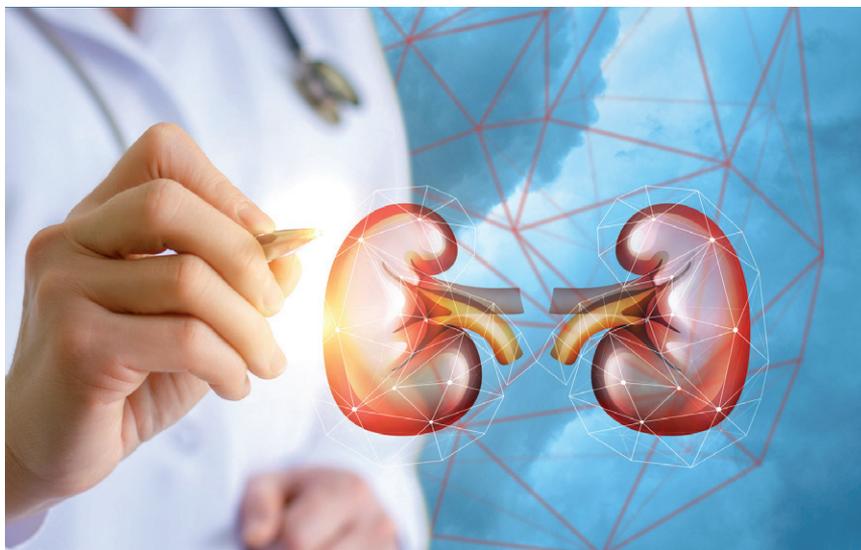
Dans les 2 groupes (gemcitabine + CisPt/gemcitabine + carboPt), les caractéristiques des patients sont globalement proches avec plus particulièrement dans le groupe gemcitabine + cisPt, une moyenne d'âge de 66 ans, un score ECOG de 0 (68%) ou 1 (32%), un statut PD-L1+ (55%) ou - (38%). Les taux de réponses complètes/partielles post-chimiothérapie sont de 72% et le taux de maladie

stable de 28%. Dans le groupe 1, l'avelumab + BSC allonge la survie globale et la survie sans progression comparé aux BSC seuls (25,3 mois vs 16,5 mois, HR = 0,69 et 4,6 mois vs 2,0 mois, HR = 0,63). Dans le groupe 2, la survie globale et la survie sans progression sont aussi significativement allongées (19,9 mois vs 12,9 mois, HR = 0,66 et 3 mois vs 1,9 mois, HR = 0,59). Le point important est que ce bénéfice est indépendant de l'âge (< 65 ou > 65 ans), des taux de réponses complètes/partielles, du statut ECOG, de l'expression de PD-L1, du site des métastases ou de lésions pulmonaires ou hépatiques.

## Approuvé et recommandé

Ces bons résultats<sup>1</sup> ont conduit à l'approbation de l'avélumab aux US en traitement de maintenance de 1<sup>ère</sup> ligne des cancers urothéliaux avancés et son inclusion dans les recommandations NCCN et ESMO. ■

Référence:  
 1. Grivas P, et al. ESMO 2020.



## Traitement du cancer rénal métastatique 2020: le début d'une nouvelle décennie

*Dans le cancer du rein métastatique, l'arsenal thérapeutique s'est incroyablement diversifié sur quelques années avec l'arrivée des inhibiteurs du VEGF (ITK), de mTOR et des points de contrôles immunitaires (ICI). Mais lorsqu'on dispose de plusieurs options thérapeutiques, il n'est pas toujours aisé de faire le bon choix. Faut-il associer 2 ICI ou un ICI avec un ITK et quel est le duo gagnant sur fond de réponses complètes, de survies sans progression, de tolérance etc. Le point avec le Pr Viktor Grünwald (Essen)<sup>1</sup> à l'occasion du congrès virtuel ESMO 2020.*

Dans le cancer rénal métastatique (mRCC), l'arsenal thérapeutique est vaste, à base de l'inhibition du VEGF (axitinib, bevacizumab, cabozantinib, lenvatinib, pasopanib, sorafenib, sunitinib, tivozanib), de l'inhibition de mTOR (évérolimus, temsirolimus) et des ICI (avélumab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab). Chaque classe a son mécanisme d'action, augurant d'une amélioration du pronostic par des associations. Les ITK en monothérapie ont été les premiers à montrer la voie avec pour la 1<sup>ère</sup> génération, une OS médiane de 28,3 mois (pasopanib) et 29,2 mois (sunitinib, HR = 0,92). Au fil du temps, nous avons appris toute l'importance de la stratification du risque en aide à la décision thérapeutique avec le score IMDC (risque faible, intermédiaire, éle-

vé). Par cette approche, nous avons découvert des tumeurs pro-angiogéniques, susceptibles de bien répondre à des ITK. Mais les ICI ont changé la donne, d'abord seuls ensuite associés aux ITK, amenant un nouveau standard de traitement du mRCC.

### Des effets rapides ou retardés

Les études CheckMate 214 (ipilimumab + nivolumab), KEYNOTE-426 (axitinib + pembrolizumab) et JAVELIN Renal-101 (axitinib + avélumab) ont montré des taux de réponses objectives (ORR) de 39,1%, 59,3% et 52,5% avec des suivis respectifs de 42, 12,8 et 19,3 mois auxquelles il faut encore ajouter CheckMate 9ER, (cabozantinib

+ nivolumab) et CLEAR (lenvatinib + pembrolizumab ou évérolimus) bientôt disponible. Voit-on des différences cliniquement pertinentes ? Si l'on compare les courbes de PFS, on voit qu'elles se séparent plus précocement ( $\leq 3$  mois) avec un ICI et un ITK vs un ITK et plus tardivement ( $\geq 6$  mois) avec 2 ICI. Mais 2 ICI donnent un plateau à 44 mois alors que cet effet plateau n'apparaît pas à 36 mois avec un ICI et un ITK. Les ORR sont proches pour un ICI + ITK avec 59% (axitinib + pembrolizumab) et 52% (axitinib + avélumab).

### Traiter à la carte

La recommandation est d'éviter une association «one size fit». Il faut discuter les risques et bénéfices de chaque option considérant le risque individuel du patient. Un ICI et un ITK donnent un effet rapide, un ORR élevé, y compris des réponses complètes, un effet important sur la PFS. Deux ICI donnent un effet plateau sur la OS, un ORR élevé et une bonne qualité de vie. A noter aussi des différences pharmacologiques avec des demi-vies de 6 jours (avélumab), 22 jours (pembrolizumab) et 3-6 heures (axitinib), correspondant à des durée d'éliminations de 31 jours, 3,6 mois et 1 jour. Les toxicités sont «immune-related» avec les ICI, ou propres à l'ITK avec un ICI + un ITK. De façon générale, il faut être attentif au symptôme fatigue justifiant l'arrêt du traitement pendant 72 heures et des analyses endocrinologiques avant reprise ou substitution.

### Associer à bon escient

Les associations ICI/ITK sont un nouveau standard de 1<sup>ère</sup> ligne dans le mRCC. Les associations ICI/ICI et ITK/ICI offrent chacune leurs bénéfices et risques respectifs. Le schéma doit être individualisé selon le patient et ses attentes en prenant aussi en compte la pharmacologie des agents et la qualité de vie. ■

Référence:  
1.Grünwald V. ESMO 2020.



# Cancer du sein triple négatif sous chimiothérapie: faut-il ajouter un anti-PD-L1 ?

*L'étude de phase III randomisée en double aveugle versus placebo IMpassion031 montre que l'ajout d'un anti-PD-L1 à une chimiothérapie à base de nab-paclitaxel, doxorubicine/cyclophosphamide augmente le taux de réponses pathologiques complètes indépendamment du statut PD-L1, avec un suivi médian de l'ordre de 20 mois. C'est la confirmation des résultats de l'étude KEYNOTE 522 conduite avec un autre anti-PD-L1, le pembrolizumab, qui avait montré des résultats allant dans le même sens.*

Dans le TNBC (*Triple Negative Breast Cancer*), le traitement doit être rapidement efficace. Cette forme de tumeur est typiquement associée à des récurrences précoces et des métastases, comparé à d'autres formes. De plus les formes avancées sont extrêmement difficiles à traiter et de mauvais pronostic. Le protocole standard fait appel à une chimiothérapie (CT) à base de taxanes + antracycline, avec des résultats qu'on voudrait améliorer en ajoutant une immunothérapie à base d'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire. C'est l'étude KEYNOTE 522<sup>1</sup> qui a encouragé cette approche en montrant un accroissement significatif de la réponse pathologique complète (cPR) de 13,6% versus placebo, par l'ajout en néo-adjuvant du pembrolizumab à une CT. Par contre, deux études<sup>2,3</sup> NeoTRIPaPD-L1 et GeparNuevo n'ont pas réussi à montrer une augmentation de la cPR avec l'ajout de 2 inhibiteurs de PD-L1, l'atézolizumab dans un cas et le durvalumab dans l'autre. Dans ce contexte, l'étude IMpassion031 tombe à point nommé pour avancer sur la question du bénéfice de l'immunothérapie mais également s'assurer que les effets secondaires seront comparables à ce qui est décrit pour un anti-PD-L1.

## Une réponse complète augmentée de 16%

IMpassion031 est une étude<sup>4</sup> de phase III randomisée en double aveugle versus

placebo qui évalue chez 333 patientes avec un TNBC (stades II-III) précoce, l'efficacité et la tolérance de l'ajout de l'atézolizumab (840 mg chaque 2 semaines) à une chimiothérapie à base de nab-paclitaxel, puis doxorubicine/cyclophosphamide à doses standards en préalable à une chirurgie. L'anti-PD-L1 est poursuivi après chirurgie ( $\leq 1$  an). Les premiers résultats présentés à cet ESMO virtuel montrent avec un suivi médian de 20,6 mois que l'ajout de l'atézolizumab est associé à une cPR significativement plus élevée de 57,6% versus 41,1% dans le bras placebo-CT chez des patientes non traitées préalablement (différence de 16,5%,  $p = 0,0044$ ). Dans le groupe de patientes PD-L1 +, le taux de cPR est de 68,8% vs 49,3% sous placebo-CT. Le bénéfice est indépendant du statut PD-L1 avec une différence de 13,3% dans le groupe de patientes avec une expression de PD-L1  $< 1\%$ . Les données en survie globale ne sont pas matures. Sur le plan de la tolérance, les effets secondaires de grades 3-4 sont comparables entre les 2 groupes. Les effets secondaires propres à l'immunothérapie sont comme décrits dans la littérature (rashes cutanés et dysthyroïdies).

## Match nul

C'est aujourd'hui la deuxième étude positive après KEYNOTE 522 qui conforte l'idée qu'ajouter un anti-PD-L1 à la chimiothérapie est béné-

fique. Le résultat est acquis indépendamment du statut PD-L1, ce qui ne ressemble pas à la situation métastatique (étude IMpassion130) où l'amélioration clinique (PFS, OS) apparaît limitée aux patientes avec une maladie PD-L1 positive. Au total, nous en sommes à 2 études positives et 2 études négatives. Pourquoi cette discordance ? Le Pr Hope Rugo (USA) propose deux explications. KEYNOTE 522 montre des taux de cPR meilleurs chez des patientes avec une maladie de stade III et ganglions positifs et qui ont dès lors une charge tumorale plus importante, alors que GeparNuevo n'a pas la puissance statistique pour ce sous-groupe de patientes. Deuxièmement, l'étude NeoTRIPaPD-L1 n'inclut pas une antracycline en néo-adjuvant contrairement à KEYNOTE 522 et à IMpassion031. Or les antracyclines peuvent avoir un effet immunostimulant, augmentant notamment les TILs (*Tumor Infiltrating Lymphocyte*), ce qui en fait de facto un meilleur partenaire de l'immunothérapie. D'où la nécessité de nouvelles études pour identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier de cette association et évaluer la pertinence d'une antracycline dans le protocole. ■

## Références:

1. Schmid P, et al. *N Engl J Med* 2020; 382:810-821 DOI: 10.1056/NEJMoa1910549
2. Gianni L. *SABCS* 2019; #GS3-04
3. Loibl S, et al. *Annals of Oncology* 2019; 30:1279-1288
4. Harbeck N, et al. *ESMO* 2020; #LBA11

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Erleada 60 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg d'apalutamide. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimé pelliculé légèrement jaunâtre à vert grisâtre, de forme oblongue (16,7 mm de long x 5,7 mm de large), avec l'inscription « AR 60 » imprimée sur une face. **Indications thérapeutiques :** Erleada est indiqué dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique. Dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT). **Posologie et mode d'administration :** Le traitement par apalutamide doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement du cancer de la prostate. **Posologie :** La dose recommandée est de 240 mg (quatre comprimés de 60 mg) en une seule prise quotidienne par voie orale. La castration médicale par

Prix en attente

**NOUVEAU**  
Maintenant enregistré pour l'mHSPC & HR nmCRPC\*

## AGISSEZ RAPIDEMENT ET PROLONGEZ LA DURÉE DE VIE<sup>2-4S</sup>

ERLEADA® (apalutamide) + ADT

- ✓ EFFICACE<sup>2-4</sup>
- ✓ GÉNÉRALEMENT BIEN TOLÉRÉ<sup>2-4</sup>
- ✓ PERMET DE GARDER TOUTES LES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES POUR LES STADES ULTÉRIEURS<sup>2-6</sup>

Offrez à vos patients atteints du cancer de la prostate le nouvel inhibiteur androgénique<sup>1</sup>



\* ERLEADA + ADT est indiqué dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique et d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC).<sup>1</sup>

§ Commencez à temps, avant que votre patient évolue vers mCRPC

ADT = thérapie de privation androgénique  
HR = à haut risque  
mCRPC = cancer métastatique de la prostate résistant à la castration  
mHSPC = cancer de la prostate métastatique hormonosensible  
nmCRPC = cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration

**1 :** Effets indésirables identifiés lors des études cliniques (Classes de systèmes d'organes, **Fréquence :** Effet indésirable). **Affections endocriniennes :** **Fréquent :** hypothyroïdie.\* **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** **Fréquent :** hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie. **Affections du système nerveux :** **Fréquent :** dysgueuse. **Peu fréquent :** convulsions.\* **Affections cardiaques :** **Fréquent :** cardiopathie ischémique.\* **Fréquence indéterminée :** Allongement de l'intervalle QT. **Affections vasculaires :** **Très fréquent :** bouffée de chaleur, hypertension. **Affections gastrointestinales :** **Très fréquent :** diarrhée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** **Très fréquent :** éruption cutanée.\*\* **Fréquent :** prurit. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :** **Très fréquent :** fractures\*, arthralgie. **Fréquent :** spasme musculaire. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** **Très fréquent :** fatigue. **Investigations :** **Très fréquent :** perte de poids. **Lésions, intoxications et complications d'interventions :** **Très fréquent :** chutes. **Inclut hypothyroïdie, augmentation de la thyroestimuline sanguine, diminution de la thyroxine, thyroïdite auto-immune, diminution de la thyroïdine libre, diminution de la triiodothyronine. \* Inclut morsure de langue \*\* Voir « Éruption cutanée » à la rubrique « Description d'une sélection d'effets indésirables ». **Inclut fracture des côtes, fracture vertébrale lombaire, fracture rachidienne par compression, fracture rachidienne, fracture du pied, fracture de la hanche, fracture de l'humérus, fracture vertébrale thoracique, fracture du membre supérieur,****

contenants/index.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Janssen Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B 2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/18/1342/001, EU/1/18/1342/002, EU/1/18/1342/003. **MODE DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 27 janvier 2020. *Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.*

**Références :** 1. ERLEADA (apalutamide) summary of product characteristics. 2. Chi KN, et al. N Engl J Med. 2019; 381(1):13-24. 3. Chi KN, et al. N Engl J Med. 2019; 381(1):13-24 Supplementary information. 4. Ann Oncol. 2019 Nov 1;30(11):1813-1820S 5. Chi KN, et al. Poster 883P presented at ESMO, Sep 27 - Oct 1 (2019), Barcelona, Spain 6. Smith MR, et al. Poster 2605 presented at ASCO, April 14-18 (2018), Chicago, IL. **Téléphone :** 0800 933 377 (BE) / 800 29 504 (LUX) **E-mail :** janssen@jaccbe.jnj.com **Internet :** www.janssen.com/belgium

# Cancer de la prostate: un nouvel inhibiteur AKT

*L'ipatasertib est un inhibiteur de tyrosine kinase qui bloque de manière sélective et compétitive la croissance, la prolifération, la différenciation et la survie des cellules cancéreuses. Il a montré des résultats prometteurs en association avec l'acétate d'abiratéron dans le traitement de patients asymptomatiques ou faiblement symptomatiques avec des cancers de la prostate métastatiques résistants à la castration (mCRPC). De nouvelles données sur cette association viennent d'être présentées au congrès virtuel ESMO 2020.*

Les données sont prometteuses mais elles sont encore insuffisantes pour une application clinique, a expliqué le Pr Henrik Grönberg du «*Karolinska Institute in Stockholm*». Les nouvelles données viennent de l'étude de phase III IPATential 150 avec un seul des 2 critères primaires qui est rencontré. Globalement l'association ipatasertib (IPA) et abiratéron (ABI) améliore la survie sans progression radiographique chez les patients avec un mCRPC avec perte de PTEN sur base de l'immunohistochimie en comparaison avec l'abiratéron seule.

Mais l'autre critère primaire, la survie sans progression radiographique en ITT n'est pas rencontré, incluant des patients pour lesquels on n'a pas pu prouver par immunohistochimie la perte de PTEN, a expliqué le Pr Johann De Bono (*Royal Marsden Hospital in London*). De l'ordre de 40 à 50% des cas de mCRPC ont cette perte de PTEN. La perte du gène conduit à une activation de la voie PI3K/AKT. Elle est associée à un mauvais pronostic et réduit le bénéfice du blocage des récepteurs aux androgènes

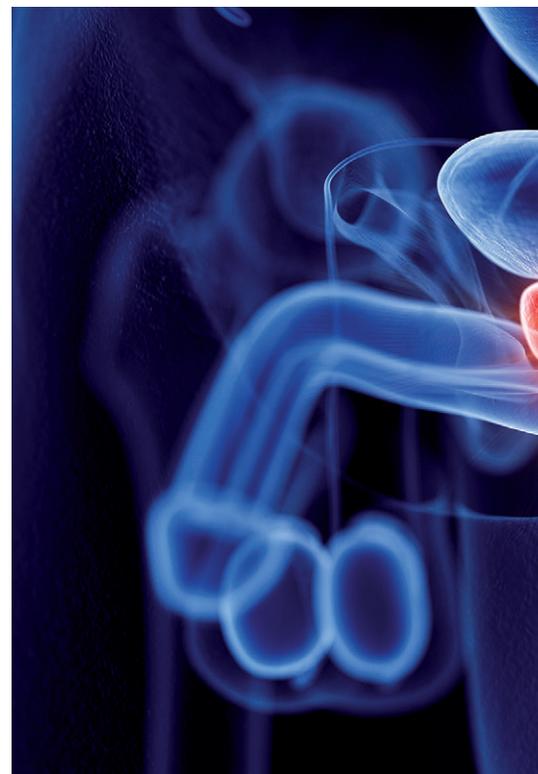
Un point intéressant est que chez les patients avec une perte de PTEN, la séparation des courbes de survie est plus en faveur de l'association si on utilise le NGS (*Next-Generation Sequencing*) plutôt que l'immunohistochimie, ce

qui renforce l'intérêt pour cette association et l'inhibition de AKT, a souligné le Pr Grönberg. Mais je pense que c'est trop tôt pour tirer des conclusions, a-t-il ajouté, le sous groupe de patients qui bénéficient du traitement doit être mieux défini et nous devons disposer de données plus robustes pour cette importante étude.

## **L'ipatasertib: une approche prometteuse**

L'IPA est une petite molécule prise per os qui se lie à la poche ATP des 3 isoformes de AKT. Elle inhibe l'activité sérine-threonine kinase et potentiellement renforce l'effet antitumoral du blocage des récepteurs aux androgènes (RA) dans des modèles de cancer de la prostate, a expliqué le Pr De Bono. Il a été démontré une interaction entre cette voie des RA et la voie PI3K/AKT, améliorant l'efficacité anti-tumorale.

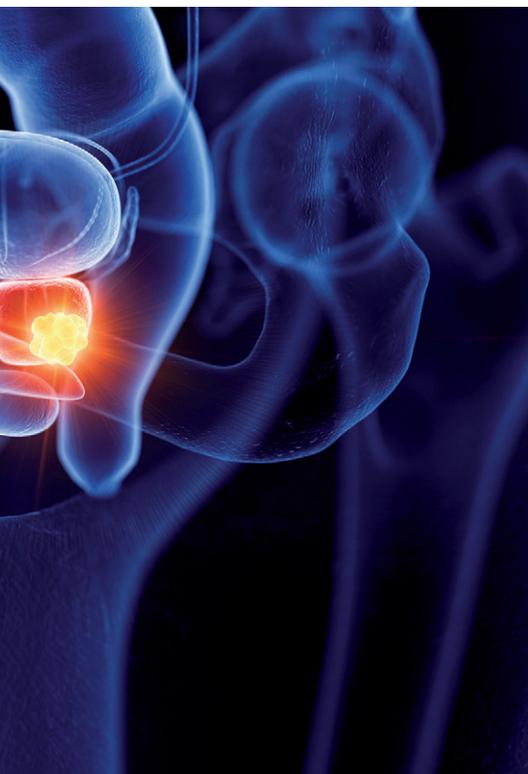
L'étude IPATential 150 a inclus 1.101 patients avec un mCRPC asymptomatique ou seulement faiblement symptomatique non traités auparavant pour une maladie avancée. Sur ces 1.101 patients, 521 ont une perte de PTEN et 580 n'ont pas d'évidence de cette perte. Les patients ont été stratifiés en fonction de la perte de PTEN par immunohistochimie en préalable à un traitement par taxanes, sur base



aussi d'une progression du PSA, de la présence de métastases hépatiques et/ou pulmonaires et de l'origine géographique des patients. Ils reçoivent ABI 1.000 mg/j + soit IPA 400 mg/j (547 patients) ou un placebo (554 patients).

Avec un follow-up médian de 19 mois, la rPFS médiane des patients avec une perte de PTEN identifiée par immunohistochimie est de 18,5 mois sous association versus 16,5 mois pour les patients traités par ABI seule. Le taux sans événements à 1 an est de 64,4% sous association versus 63,3% sous ABI, ce qui se traduit par un HR pour la progression sous association de 0,77 ( $p = 0,0335$ ). En ITT, la rPFS médiane est de 19,2 mois sous association versus 16,6 mois sous ABI + placebo. Le taux sans événements à 1 an est de 65,3% et 63%, ce qui se traduit par un HR de 0,84 pour l'association. Toutefois la valeur du  $p$  (0,0431) n'atteint pas la significativité statistique préalalement établie qui était de 0,01.

Le résultat est que ce critère primaire n'est pas rencontré. Par contre dans



la population avec perte de PTEN, la rPFS définie par NGS est de 19,1 mois sous association versus 14,2 mois sous ABI + placebo, ce qui se traduit par un HR favorable pour la combinaison de 0,65, avec  $p = 0,0206$ .

## Un meilleur taux de réponses

Dans l'analyse des patients avec perte de PTEN, le taux de réponses objectives déterminé selon les critères RECIST égale 61% pour les patients sous association versus 39% sous ABI seule. Les taux respectifs en ITT sont de 61% et 44%.

Les taux de réponses biologiques du PSA chez les patients avec une perte PTEN identifiée par immuno-histochimie sont de 84% versus 72% et en ITT 81% versus 76%. Le temps jusqu'à progression du PSA est aussi significativement plus court sous association avec un HR de 0,69 dans la population avec perte de PTEN et 0,73 dans la population en ITT. Il n'y a pas de différences significatives dans les bras de traitement ou les différentes

populations selon le moment de début de la chimiothérapie. Les données en survie globale ne sont pas matures au moment de cette analyse. A ce jour, il n'y a pas de différences en survie globale entre les deux bras.

## Une toxicité plus élevée avec l'ipatasertib

Les événements secondaires de grades III ou IV ont été rapportés chez 70,1% des patients traités par l'association versus 39% traités par ABI + placebo; 24 patients (4,4%) traités par association sont décédés durant l'étude contre 20 patients sous ABI seule. Les effets secondaires menant à un arrêt de traitement sont observés chez 21,1% des patients sous association et 5,1% sous placebo.

Ces effets secondaires mènent à une réduction des doses chez respectivement 39,9% et 6,2% des patients. Les effets secondaires avec une différence de 2% ou plus entre les 2 bras sont des rashs, des diarrhées, des hyperglycémies, des transaminases élevées et des déshydratations. Toutefois pour le Pr De Bono<sup>1</sup>, les arrêts de traitement sont évitables en utilisant le loperamide pour les diarrhées et un anti-histaminique pour prévenir les effets secondaires cutanés.

## Les taxanes influencent-ils l'inhibition de AKT ?

C'est un point soulevé dans la discussion par le Pr Grönberg, faisant remarquer que seulement 18% des patients dans chaque bras ont reçu antérieurement des taxanes, un plus faible pourcentage que ce qui observé habituellement en pratique quotidienne. Une observation intéressante quand on regarde les patients exposés aux taxanes, est que nous ne voyons pas d'effet sur la rPFS comparé à ceux qui n'ont pas été exposés aux taxanes préalablement.

Ce résultat soutient l'hypothèse qu'une thérapie par taxanes peut rendre les patients moins sensibles aux inhibiteurs de AKT, une hypothèse à vérifier dans l'avenir. Le Pr Grönberg souligne aussi le fait que l'analyse de la rPFS par NGS a été menée chez seulement 205 patients sur les 1001 inclus. La NGS est une meilleure approche pour définir la perte de PTEN et il encourage les auteurs à tenter de collecter toutes les données NGS pour les autres 900 patients de manière à consolider cette analyse. ■

Référence:

1. De Bono J. ESMO 2020;#LBA4

## Retrouvez l'actualité de Semper Luxembourg sur Mediquality.lu

*Semper Luxembourg* est associé depuis 2013 à *Mediquality Luxembourg* pour offrir tous les jours une actualité médicale et socio-professionnelle aux médecins et pharmaciens luxembourgeois.

Au sommaire:

- l'actualité médicale luxembourgeoise et internationale
- la couverture des grands congrès internationaux
- plus de 40 Topic Centers par pathologie
- l'agenda des congrès et événements médicaux
- mais aussi des dossiers spéciaux, des modules de e-learning, etc.



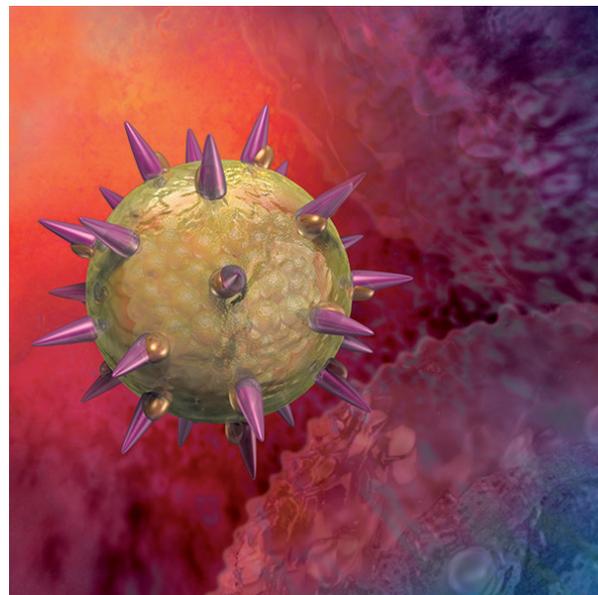
**Dr Eric Mertens**

Rédacteur en Chef  
de *Semper Luxembourg*  
& Editorial Director  
de *Mediquality Benelux*

**Semper** LUXEMBOURG **mediquality**  
from Medscape

# Surveillance des cancers colorectaux opérés: faut-il une imagerie intensive et un dosage de CEA ?

*L'étude PRODIGE-13 a FFCD prospective randomisée, a été conçue pour savoir si une surveillance d'un cancer colorectal opéré doit être intensive à base d'un CT-scan + une échographie + un dosage de CEA ou si l'on peut se contenter d'une surveillance plus légère par une échographie + une radiographie de thorax sans CEA. Cette étude s'inscrit dans la recherche de marqueurs prédictifs de récurrence comme l'ADN tumoral circulant.*



Dans la surveillance du cancer colorectal opéré, une surveillance intensive est recommandée par les sociétés savantes. Sauf que ces recommandations sont surtout basées sur des opinions d'experts et non sur les quelques études publiées, aux résultats souvent controversés (OR = 0,91 dans une méta-analyse sur 15 études).

La technique d'imagerie est discutée, CT-scan, échographie, radiographie de même que l'intérêt du dosage de l'antigène carcino-embryonnaire (CEA). En filigrane, c'est le pronostic du patient qui est dans la balance et secondairement les coûts budgétaires des 2 approches.

Dans ce contexte, l'étude PRODIGE-13 a FFCD<sup>1</sup> a voulu comparer chez 1995 patients avec un cancer colorectal opéré (stades II ou III), une surveillance intensive avec ou sans CEA vs une surveillance conventionnelle avec ou sans CEA.

## Scanner + écho vs écho + Rx ± CEA

Les patients présentent des adénocarcinomes coliques ou rectaux stades II ou III (16% rectal, 44% colon gauche). Les patients avec un cancer stade III devaient avoir reçu une chimiothé-

rapie adjuvante pendant 6 mois alors que pour les stades II, l'utilisation de la chimiothérapie adjuvante était laissée à la discrétion des cliniciens.

Ils ont été randomisés en 4 bras selon qu'ils étaient suivis par une imagerie intensive à base d'un CT-scan + échographie abdominale chaque 3 mois en alternance pendant 3 ans et ensuite 2x/an pendant 2 ans avec dosage du CEA versus une échographie chaque 3 mois pendant 3 ans, ensuite 2 fois /an pendant 2 ans et une radiographie de thorax 2x/an pendant 5 ans sans dosage de CEA.

## Comparaison

Au total, 22% des patients ont récidivé avec une médiane de suivi de 6,5 ans. Si l'on compare les 2 protocoles d'imagerie, on ne constate pas de différence significative en termes de survie globale à 5 ans avec ou sans ACE.

La survie sans récurrence n'est pas non plus différente entre les groupes, pas plus que dans les analyses de sous-groupes. En cas de récurrence d'un cancer du colon gauche, le fait d'avoir opté pour une surveillance intensive avec un dosage du CEA augmente le pourcentage de chirurgie à visée cu-

relative comparé au suivi standard ( $p = 0,0035$ ): 40,9% pour un suivi minimum (imagerie standard sans CEA), 66,3% (imagerie standard + CEA), 50,7% (imagerie intensive sans CEA), 59,6% (imagerie intensive + CEA).

Dans le groupe cancer rectal, les chiffres sont 42,9%, 57,9%, 55%, 47,8%. Mais sans que cela ne se traduise par un bénéfice en survie globale.

## Evitons le scanner et le CEA

L'orateur conclut à l'absence de bénéfice d'une surveillance intensive par scanner + échographie et dosage du CEA. Une échographie abdominale + une radiographie de thorax suffisent du moins dans les stades II ou III à risque moyen.

Toutefois on peut se dire que le scanner devra tout de même être utilisé en cas de suspicion de récurrence sur base d'éléments cliniques et aussi pour des cancers de stades III T4 et/ou N2 à haut risque de récurrences. ■

Référence:

1. Lepage C, et al. ESMO 2020;#3980

Vectibix® 20 mg/ml

100 mg in 5 ml 1 vial € 380,45\*

400 mg in 20 ml 1 vial € 1.503,93\*

# Vectibix®

panitumumab

**MAKING A DIFFERENCE** IN 1<sup>st</sup> LINE RAS WT mCRC  
in combination with FOLFOX or FOLFIRI<sup>†</sup>

- ✓ THE ONLY **FULLY HUMAN** ANTI-EGFR<sup>1</sup>
- ✓ MEDIAN **OS ≥ 40 MONTHS**  
IN VARIOUS SUBROUP ANALYSES<sup>2-5†</sup>
- ✓ THE MOST **CONVENIENT** ANTI-EGFR:
  - SAVES TIME AT THE HOSPITAL
  - PROVIDES MORE COMFORT FOR YOUR PATIENT<sup>1,6</sup>

**References:** 1. Vectibix®, Summary of Product Characteristics, latest version. 2. Peeters M et al. *Eur J Cancer* 2013;49 (suppl4):abstract MC13-0024 (and poster). 3. Rivera F et al. *Int J Colorectal Dis* 2017;32(8):1179-90. 4. N. Boeckx et al. *Annals of Oncology* 2017; 1-7. 5. Abad A et al. *Ann Oncol* 2014;25 (Suppl 4):iv189 (poster 551P). 6. Erbitux®, Summary of Product Characteristics, latest version consulted on <http://bijsluiters.fagg-afmps.be> on 3<sup>rd</sup> July 2020.

† Not all results were statistically significant.

\* Ambulatory price.

R.E. Amgen n.v./s.a., Telecomlaan 5-7, 1831 Diegem – BL-VBX-0720-00001 (v1.0) - Creation date: 3rd July 2020

**AMGEN®**

Oncology

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** Vectibix 20 mg/mL concentrate for solution for infusion. **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Each mL of concentrate contains 20 mg panitumumab. Each vial contains either 100 mg of panitumumab in 5 mL, or 400 mg of panitumumab in 20 mL. When prepared according to the instructions given in section 6.6, the final panitumumab concentration should not exceed 10 mg/mL. Panitumumab is a fully human monoclonal IgG2 antibody produced in a mammalian cell line (CHO) by recombinant DNA technology. **Excipient with known effect:** Each mL of concentrate contains 0.150 mmol sodium, which is 3.45 mg sodium. For the full list of excipients, see section 6.1. **3. PHARMACEUTICAL FORM:** Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate). Colourless, pH 5.6 to 6.0 solution that may contain translucent to white, visible amorphous, proteinaceous panitumumab particles. **4. CLINICAL PARTICULARS: 4.1 Therapeutic indications:** Vectibix is indicated for the treatment of adult patients with wild-type *RAS* metastatic colorectal cancer (mCRC): in first-line in combination with FOLFOX or FOLFIRI, in second-line in combination with FOLFIRI for patients who have received first-line fluoropyrimidine-based chemotherapy (excluding irinotecan) and as monotherapy after failure of fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-containing chemotherapy regimens. **4.2 Posology and method of administration:** Vectibix treatment should be supervised by a physician experienced in the use of anti-cancer therapy. Evidence of wild-type *RAS* (*KRAS* and *NRAS*) status is required before initiating treatment with Vectibix. Mutational status should be determined by an experienced laboratory using validated test methods for detection of *KRAS* (exons 2, 3, and 4) and *NRAS* (exons 2, 3, and 4) mutations. **Posology:** The recommended dose of Vectibix is 6 mg/kg of bodyweight given once every two weeks. Modification of the dose of Vectibix may be necessary in cases of severe ( $\geq$  grade 3) dermatological reactions as follows: Occurrence of skin symptom(s):  $\geq$  grade 3 (Greater than or equal to grade 3 is defined as severe or lifethreatening); Administration of Vectibix; Outcome; Dose regulation: *Initial occurrence:* Withhold 1 or 2 doses: Improved (< grade 3); Continuing infusion at 100% of original dose; Not recovered: Discontinue. *At the second occurrence:* Withhold 1 or 2 doses: Improved (< grade 3); Continuing infusion at 80% of original dose; Not recovered: Discontinue. *At the third occurrence:* Withhold 1 or 2 doses: Improved (< grade 3); Continuing infusion at 60% of original dose; Not recovered: Discontinue. *At the fourth occurrence:* Discontinue. **Special populations:** The safety and efficacy of Vectibix have not been studied in patients with renal or hepatic impairment. There is no clinical data to support dose adjustments in the elderly. **Paediatric population:** There is no relevant use of Vectibix in the paediatric population in the indication treatment of colorectal cancer. **Method of administration:** Vectibix must be administered as an intravenous infusion via an infusion pump. Prior to infusion, Vectibix should be diluted in sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection to a final concentration not to exceed 10 mg/mL (for preparation instructions see section 6.6). Vectibix must be administered using a low protein binding 0.2 or 0.22 micrometre in-line filter, through a peripheral line or indwelling catheter. The recommended infusion time is approximately 60 minutes. If the first infusion is tolerated, then subsequent infusions may be administered over 30 to 60 minutes. Doses higher than 1,000 mg should be infused over approximately 90 minutes (for handling instructions, see section 6.6). The infusion line should be flushed with sodium chloride solution before and after Vectibix administration to avoid mixing with other medicinal products or intravenous solutions. A reduction in the rate of infusion of Vectibix may be necessary in cases of infusion-related reactions (see section 4.4). Vectibix must not be administered as an intravenous push or bolus. For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6. **4.3 Contraindications:** Patients with a history of severe or life-threatening hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 (see section 4.4). Patients with interstitial pneumonitis or pulmonary fibrosis (see section 4.4). The combination of Vectibix with oxaliplatin-containing chemotherapy is contraindicated for patients with mutant *RAS* mCRC or for whom *RAS* mCRC status is unknown (see section 4.4). **4.8 Undesirable effects: Summary of safety profile:** Based on an analysis of all mCRC clinical trial patients receiving Vectibix monotherapy and in combination with chemotherapy (n = 2,224), the most commonly reported adverse reactions are skin reactions occurring in approximately 94% of patients. These reactions are related to the pharmacologic effects of Vectibix, and the majority are mild to moderate in nature with 23% severe (grade 3 NCI-CTC) and < 1% life-threatening (grade 4 NCI-CTC). For clinical management of skin reactions, including dose modification recommendations, see section 4.4. Very commonly reported adverse reactions occurring in  $\geq$  20% of patients were gastrointestinal disorders [diarrhoea (46%), nausea (39%), vomiting (26%), constipation (23%) and abdominal pain (23%); general disorders [fatigue (35%), pyrexia (21%)]; metabolism and nutrition disorders [decreased appetite (30%)]; infections and infestations [paronychia (20%)]; and skin and subcutaneous disorders [rash (47%), dermatitis acneiform (39%), pruritus (36%), erythema (33%) and dry skin (21%)]. **Tabulated list of adverse reactions:** The data in the table below describe adverse reactions reported from clinical studies in patients with mCRC who received panitumumab as a single agent or in combination with chemotherapy (n = 2,224) and spontaneous reporting. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. MedDRA system organ class; Adverse reactions: Very common ( $\geq$  1/10), Common ( $\geq$  1/100 to < 1/10), Uncommon ( $\geq$  1/1,000 to < 1/100). **Infections and infestations:** Very common: Conjunctivitis, Paronychia<sup>1</sup>; Common: Rash pustular, Cellulitis<sup>1</sup>, Urinary tract infection, Folliculitis, Localised infection; Uncommon: Eye infection, Eyelid infection. **Blood and lymphatic system disorders:** Very common: Anaemia; Common: Leucopenia. **Immune system disorders:** Common: Hypersensitivity<sup>1</sup>; Uncommon: Anaphylactic reaction<sup>2</sup>. **Metabolism and nutrition disorders:** Very common: Hypokalaemia, Hypomagnesaemia, Decreased appetite; Common: Hypocalcaemia, Dehydration, Hyperglycaemia, Hypophosphataemia. **Psychiatric disorders:** Very common: Insomnia; Common: Anxiety. **Nervous system disorders:** Common: Headache, Dizziness. **Eye disorders:** Common: Blepharitis, Growth of eyelashes, Lacrimation increased, Ocular hyperaemia, Dry eye, Eye pruritus, Eye irritation; Uncommon: Ulcerative keratitis<sup>1,4</sup>, Keratitis<sup>1</sup>, Eyelid irritation. **Cardiac disorders:** Common: Tachycardia; Uncommon: Cyanosis. **Vascular disorders:** Common: Deep vein thrombosis, Hypotension, Hypertension, Flushing. **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** Very common: Dyspnoea, Cough; Common: Pulmonary embolism, Epistaxis; Uncommon: Interstitial lung disease<sup>3</sup>, Bronchospasm, Nasal dryness. **Gastrointestinal disorders:** Very common: Diarrhoea<sup>1</sup>, Nausea, Vomiting, Abdominal pain, Stomatitis, Constipation; Common: Rectal haemorrhage, Dry mouth, Dyspepsia, Aphthous ulcer, Cheilitis, Gastro-oesophageal reflux disease; Uncommon: Chapped lips, Dry lips. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Very common: Dermatitis acneiform, Rash, Erythema, Pruritus, Dry skin, Skin fissures, Acne, Alopecia; Common: Skin ulcer, Skin exfoliation, Exfoliative rash, Dermatitis, Rash papular, Rash pruritic, Rash erythematous, Rash generalised, Rash macular, Rash maculo-papular, Skin lesion, Skin toxicity, Scab, Hypertrichosis, Onychoclasis, Nail disorder, Hyperhidrosis, Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome; Uncommon: Toxic epidermal necrolysis<sup>4</sup>, Stevens-Johnson syndrome<sup>4</sup>, Skin necrosis<sup>4</sup>, Angioedema<sup>4</sup>, Hirsutism, Ingrowing nail, Onycholysis. **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Very common: Back pain; Common: Pain in extremity. **General disorders and administration site conditions:** Very common: Fatigue, Pyrexia, Asthenia, Mucosal inflammation, Oedema peripheral; Common: Chest pain, Pain, Chills. **Injury, poisoning and procedural complications:** Uncommon: Infusion-related reaction<sup>1</sup>. **Investigations:** Very common: Weight decreased; Common: Blood magnesium decreased. <sup>1</sup> See section "Description of selected adverse reactions" below. <sup>2</sup> See section 4.4 Infusion-related reactions. <sup>3</sup> See section 4.4 Pulmonary complications. <sup>4</sup> Ulcerative keratitis, skin necrosis, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are panitumumab ADRs that were reported in the post-marketing setting. For these ADRs the maximum frequency category was estimated from the upper limit of 95% confidence interval for the point estimate based on regulatory guidelines for estimation of the frequency of adverse reactions from spontaneous reporting. The maximum frequency estimated from the upper limit of 95% confidence interval for the point estimate, i.e., 3/2,224 (or 0.13%). The safety profile of Vectibix in combination with chemotherapy consisted of the reported adverse reactions of Vectibix (as a monotherapy) and the toxicities of the background chemotherapy regimen. No new toxicities or worsening of previously recognised toxicities beyond the expected additive effects were observed. Skin reactions were the most frequently occurring adverse reactions in patients receiving panitumumab in combination with chemotherapy. Other toxicities that were observed with a greater frequency relative to monotherapy included hypomagnesaemia, diarrhoea, and stomatitis. These toxicities infrequently led to discontinuation of Vectibix or of chemotherapy. **Description of selected adverse reactions: Gastrointestinal disorders:** Diarrhoea when reported was mainly mild or moderate in severity. Severe diarrhoea (NCI-CTC grade 3 and 4) was reported in 2% of patients treated with Vectibix as a monotherapy and in 16% of patients treated with Vectibix in combination with chemotherapy. There have been reports of acute renal failure in patients who develop diarrhoea and dehydration (see section 4.4). **Infusion-related reactions:** Across monotherapy and combination mCRC clinical studies (n = 2,224), infusion-related reactions (occurring within 24 hours of any infusion), which may include symptoms/signs such as chills, fever or dyspnoea, were reported in approximately 5% of Vectibix-treated patients, of which 1% were severe (NCI-CTC grade 3 and grade 4). A case of fatal angioedema occurred in a patient with recurrent and metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck treated with Vectibix in a clinical trial. The fatal event occurred after re-exposure following a prior episode of angioedema; both episodes occurred greater than 24 hours after administration (see sections 4.3 and 4.4). Hypersensitivity reactions occurring more than 24 hours after infusion have also been reported in the post-marketing setting. For clinical management of infusion-related reactions, see section 4.4. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Skin rash most commonly occurred on the face, upper chest, and back, but could extend to the extremities. Subsequent to the development of severe skin and subcutaneous reactions, infectious complications including sepsis, in rare cases leading to death, cellulitis and local abscesses requiring incisions and drainage were reported. The median time to first symptom of dermatologic reaction was 10 days, and the median time to resolution after the last dose of Vectibix was 31 days. Paronychia inflammation was associated with swelling of the lateral nail folds of the toes and fingers. Dermatological reactions (including nail effects), observed in patients treated with Vectibix or other EGFR inhibitors, are known to be associated with the pharmacologic effects of therapy. Across all clinical trials, skin reactions occurred in approximately 94% of patients receiving Vectibix as monotherapy or in combination with chemotherapy (n = 2,224). These events consisted predominantly of rash and dermatitis acneiform and were mostly mild to moderate in severity. Severe (NCI-CTC grade 3) skin reactions were reported in 23% and life-threatening (NCI-CTC grade 4) skin reactions in < 1% of patients. Life-threatening and fatal infectious complications including necrotising fasciitis and sepsis have been observed in patients treated with Vectibix (see section 4.4). For clinical management of dermatological reactions, including dose modification recommendations, see section 4.4. In the post-marketing setting, rare cases of skin necrosis, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (see section 4.4) have been reported. **Ocular toxicities:** Non-serious cases of keratitis have been observed in 0.3% of clinical trial patients. In the post-marketing setting, serious cases of keratitis and ulcerative keratitis have been rarely reported (see section 4.4). **Other special populations:** No overall differences in safety or efficacy were observed in elderly patients ( $\geq$  65 years of age) treated with Vectibix monotherapy. However, an increased number of serious adverse events were reported in elderly patients treated with Vectibix in combination with FOLFIRI (45% versus 32%) or FOLFOX (52% versus 37%) chemotherapy compared to chemotherapy alone (see section 4.4). The most increased serious adverse events included diarrhoea in patients treated with Vectibix in combination with either FOLFOX or FOLFIRI, and dehydration and pulmonary embolism when patients were treated with Vectibix in combination with FOLFIRI. The safety of Vectibix has not been studied in patients with renal or hepatic impairment. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. **Belgium:** Federal agency of medicines and health products –Vigilance Division; EUROSTATION II; Victor Hortaplein, 40/40; B-1060 Brussels; [www.famhp.be](http://www.famhp.be); [adversedrugreactions@fagg-atfmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-atfmps.be). **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ; [crpv@chru-nancy.fr](http://crpv@chru-nancy.fr) ; Tél : +33 3 83 65 60 85 / 87 ; Fax : +33 3 83 65 61 33 or Division de la Pharmacie et des Médicaments ; Direction de la Santé à Luxembourg ; [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu) ; Tél : +352 247 85592 ; Fax : +352 247 95615. **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, The Netherlands. **Local representative:** s.a. Amgen n.v., Telecomlaan 5-7, B-1831 Diegem, phone: 02/775.27.11. **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/1/07/423/001, EU/1/07/423/003. **Classification of the medicine:** Medicinal product subject to medical prescription. **Date of revision of the short SmPC:** September 2019.

**INFORMATIONS ESSENTIELLES.** ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 'Effets indésirables' pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT.** IMFINZI, 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 50 mg de durvalumab. Un flacon de 2,4 ml de solution à diluer contient 120 mg de durvalumab. Un flacon de 10 ml de solution à diluer contient 500 mg de durvalumab. Le durvalumab est produit dans une lignée cellulaire de mammifères (ovaire de hamster chinois) par la technique de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE.** Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile). Solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de toute particule visible. La solution a un pH d'environ 6,0 et une osmolalité d'environ 400 mOsm/kg. **4. INFORMATIONS CLINIQUES.**

Prix hôpital	
500 mg/10 ml	€2.487,69
120 mg/2,4 ml	€597,05

**4.1 Indications thérapeutiques.** IMFINZI est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 ≥ 1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimiothérapie de base de platine (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). IMFINZI, en association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, est indiqué dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE). **4.2 Posologie et mode d'administration.** Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement des cancers. **Test des taux de PD-L1 chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé.** Chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé éligibles à un traitement par IMFINZI, l'expression tumorale de PD-L1 doit être confirmée par un test validé (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). **Posologie.** La dose recommandée d'IMFINZI en monothérapie et en association avec une chimiothérapie est présentée dans le Tableau 1. IMFINZI est administré sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée d'1 heure. **Tableau 1. Dose recommandée d'IMFINZI.**

Indication	Dose recommandée d'IMFINZI	Durée du traitement
CBNPC localement avancé	10 mg/kg toutes les 2 semaines	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 12 mois <sup>a</sup>
CBPC-SE	1 500 mg <sup>b</sup> en association avec une chimiothérapie <sup>c,d</sup> toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles, suivi de 1 500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable

<sup>a</sup> Il est recommandé de poursuivre le traitement chez les patients cliniquement stables présentant des signes de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée. <sup>b</sup> Chez les patients pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalent à 20 mg/kg d'IMFINZI en association avec une chimiothérapie toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles, suivis de 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg. <sup>c</sup> Administrer IMFINZI avant la chimiothérapie, le même jour. <sup>d</sup> Lorsque l'IMFINZI est administré en association avec une chimiothérapie, se reporter aux résumés des caractéristiques du produit relatifs à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, pour connaître la posologie appropriée. Une augmentation ou une réduction de la dose n'est pas recommandée. La suspension de la dose ou l'arrêt du traitement peut être requis sur la base de la sécurité et la tolérance individuelles. Les recommandations relatives au traitement des effets indésirables immuno-médiés sont décrites dans le tableau 2 (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). **Tableau 2. Modifications recommandées pour le traitement par IMFINZI et recommandations relatives au traitement.**

Effets indésirables	Intensité <sup>a</sup>	Modification du traitement par IMFINZI	Traitement par corticoïdes sauf indication contraire
Pneumopathie immuno-médiée / pneumopathie interstitielle	Grade 2	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 ou 4	Interrompre définitivement	1 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
Hépatite immuno-médiée	Grade 2 avec une ALAT ou une ASAT > 3-5 x LSN et/ou une bilirubine totale > 1,5-3 x LSN	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 avec une ALAT ou une ASAT > 5-8 x LSN ou une bilirubine totale > 3-5 x LSN		
	Grade 3 avec une ALAT ou une ASAT > 8 x LSN ou une bilirubine totale > 5 x LSN		
	ALAT ou ASAT concomitante > 3 x LSN et bilirubine totale > 2 x LSN sans autre cause		
Colite ou diarrhée immuno-médiée	Grade 2	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 ou 4	Interrompre définitivement	
Hyperthyroïdie immuno-médiée, thyroïdite	Grade 2-4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	Traitement symptomatique, voir rubrique 'Effets indésirables'
Hypothyroïdie immuno-médiée	Grade 2-4	Pas de changements	Débuter une hormonothérapie thyroïdienne substitutive comme cliniquement indiqué
Insuffisance surrénalienne immuno-médiée ou hypophysite/hypopituitarisme	Grade 2-4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	Débuter un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie et d'une hormonothérapie substitutive comme cliniquement indiqué
Diabète sucré de type 1 immuno-médié	Grade 2-4	Pas de changements	Débuter le traitement par l'insuline comme cliniquement indiqué
Néphrite immuno-médiée	Grade 2 avec créatininémie > 1,5-3 x (LSN ou valeur initiale)	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 avec une créatininémie > 3 x la valeur initiale ou > 3-6 x LSN ; grade 4 avec une créatininémie > 6 x LSN	Interrompre définitivement	
	Grade 2 pendant > 1 semaine	Suspendre le traitement	
	Grade 3	Interrompre définitivement	
Éruption cutanée ou dermatite immuno-médiée (incluant pemphigoïde)	Grade 4	Interrompre définitivement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 2	Suspendre le traitement <sup>b</sup>	
	Grade 3 ou 4, ou tout grade avec une biopsie positive	Interrompre définitivement	
Myocardite immuno-médiée	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement <sup>b</sup>	Débuter le traitement par 2 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
Myosite/ Polymyosite immuno-médiée	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement <sup>b</sup>	Débuter le traitement par 1 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 4	Interrompre définitivement	
Réactions liées à la perfusion	Grade 1 ou 2	Interrompre ou ralentir la vitesse de perfusion	Une prémédication est à envisager pour la prophylaxie de réactions ultérieures liées à la perfusion
	Grade 3 ou 4	Interrompre définitivement	
Infection	Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	
Autres effets indésirables immuno-médiés	Grade 3	Suspendre le traitement	Envisager une dose initiale de 1 mg/kg/jour à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction de la posologie
	Grade 4	Interrompre définitivement <sup>d</sup>	

<sup>a</sup> Critères communs de terminologie pour les événements indésirables, version 4.03. ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; LSN : limite supérieure de la normale. <sup>b</sup> En l'absence d'amélioration dans les 3 à 5 jours malgré la prise de corticoïdes, la mise sous traitement additionnelle immunosuppressive doit être initiée immédiatement. Jusqu'à résolution (grade 0), une réduction de dose graduelle des corticoïdes doit être initiée et continuée pendant au moins 1 mois, après laquelle IMFINZI peut être repris sur la base du jugement clinique. <sup>c</sup> Interrompre définitivement IMFINZI si les effets indésirables ne se résolvent pas en grade ≤ 1 dans les 30 jours ou s'il y a des signes d'insuffisance respiratoire. <sup>d</sup> Pour la myasthénie grave, s'il y a des signes de faiblesse musculaire ou d'insuffisance respiratoire, IMFINZI doit être définitivement interrompu. En ce qui concerne les effets indésirables immuno-médiés suspects, une évaluation appropriée doit être menée afin de confirmer l'étiologie et d'exclure d'autres étiologies. L'augmentation de la dose de corticoïdes et/ou l'utilisation additionnelle d'immunosuppresseurs systémiques est à envisager s'il y a aggravation ou absence d'amélioration. Lorsqu'une amélioration avec un grade ≤ 1 est obtenue, une diminution des corticoïdes devra être initiée et continuée pendant au moins 1 mois. Après suspension, IMFINZI peut être repris dans les 12 semaines si les effets indésirables se sont améliorés jusqu'à un grade ≤ 1 et la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. IMFINZI doit être définitivement arrêté pour les effets indésirables immuno-médiés récurrents de grade 3 ou 4 (sévères ou menaçant le pronostic vital). Pour les effets indésirables non immuno-médiés, il faudra envisager de suspendre le traitement par IMFINZI pour les effets indésirables de grade 2 et 3 jusqu'à un retour à un grade ≤ 1 ou retour à la situation initiale. IMFINZI doit être arrêté pour les effets indésirables de grade 4 (à l'exception des anomalies de laboratoires de grade 4, pour lesquelles la décision d'arrêter le traitement doit être basée sur les signes / symptômes cliniques associés et le jugement clinique). **Populations particulières. Population pédiatrique.** La sécurité et l'efficacité d'IMFINZI chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Sujet âgé.** Aucune adaptation posologique n'est requise chez le sujet âgé (≥ 65 ans) (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées. **Insuffisance rénale.** Aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, les données sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Insuffisance hépatique.** Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère sont limitées. La voie hépatique étant peu impliquée dans l'élimination du durvalumab, aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée chez ces patients en raison de l'absence de différence d'exposition attendue (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Mode d'administration.** IMFINZI est destiné à une utilisation intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une durée d'1 heure (voir rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP). Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP.

**4.3 Contre-indications.** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4 Effets indésirables.** **Résumé du profil de tolérance.** La tolérance d'IMFINZI en monothérapie repose sur les données poolées obtenues chez 3 006 patients présentant de nombreux types de tumeurs. IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou de 20 mg/kg toutes les 4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (>10 %) étaient : toux/toux productive (21,5 %), diarrhées (16,3 %), éruption cutanée (16,0 %), fièvre (13,8 %), infections des voies respiratoires supérieures (13,5 %), douleur abdominale (12,7 %), prurit (10,8 %) et hypothyroïdie (10,1 %). La tolérance d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie repose sur les données obtenues chez 265 patients présentant un CBPC. IMFINZI a été administré à une dose de 1 500 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie, puis en monothérapie toutes les 4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (> 20 %) étaient : neutropénie (48,7 %), anémie (38,5 %), nausées (33,6 %), fatigue (31,3 %), alopecie (31,3 %), thrombocytopénie (21,1 %) et leucopénie (20,0 %). **Liste tabulée des effets indésirables.** Le tableau 3 liste l'incidence des effets indésirables de l'ensemble des données de tolérance en monothérapie et chez les patients traités par IMFINZI en association avec une chimiothérapie dans l'étude CASPIAN. Les effets indésirables sont classés selon la classe de systèmes d'organes de MedDRA. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de fréquence décroissant. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est définie comme : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), très rare (< 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupement de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant. **Tableau 3. Effets indésirables chez les patients traités par IMFINZI en monothérapie et IMFINZI en association avec une chimiothérapie.**

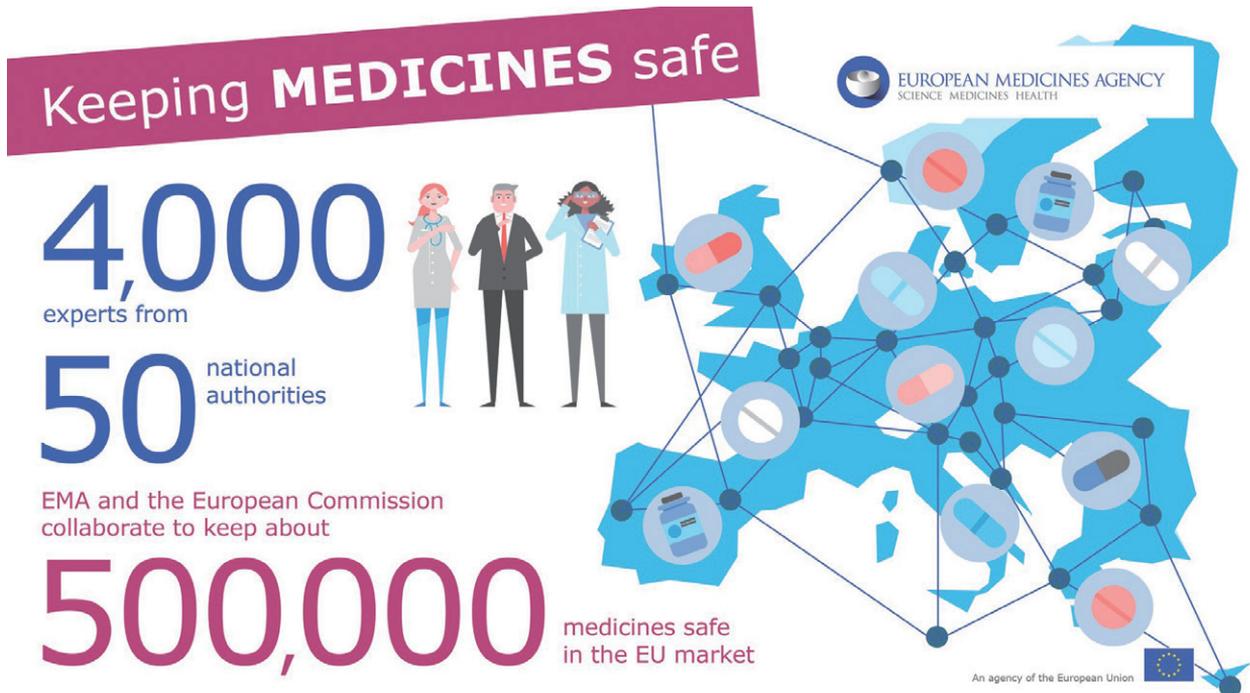
	IMFINZI en monothérapie		IMFINZI en association avec une chimiothérapie	
	Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)
<b>Infections et infestations</b>				
Infections des voies respiratoires supérieures <sup>a</sup>	Très fréquent	13,5	Fréquent	9,1
Pneumonie <sup>b,c</sup>	Fréquent	8,9	Fréquent	5,7
Candidose buccale	Fréquent	2,1	Peu fréquent	0,8
Infections dentaires et des tissus mous buccaux <sup>d</sup>	Fréquent	1,7	Fréquent	1,1
Grippe	Fréquent	1,6	Peu fréquent	0,4
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>				
Neutropénie <sup>a</sup>			Très fréquent	48,7
Anémie			Très fréquent	38,5
Thrombocytopénie <sup>d</sup>			Très fréquent	21,1
Leucopénie <sup>d</sup>			Très fréquent	20,0
Neutropénie fébrile			Fréquent	6,4
Pancytopénie			Fréquent	3,0
<b>Affections endocriniennes</b>				
Hypothyroïdie <sup>a</sup>	Très fréquent	10,1	Fréquent	9,4
Hyperthyroïdie <sup>b</sup>	Fréquent	4,6	Fréquent	9,8
Thyroïdite <sup>c</sup>	Peu fréquent	0,8	Fréquent	1,5
Insuffisance surrénalienne	Peu fréquent	0,6	Fréquent	1,1
Diabète sucré de type 1	Rare	<0,1	Peu fréquent	0,8
Hypopituitarisme/hypophysite	Rare	<0,1		
Diabète insipide	Rare	<0,1		
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Diminution de l'appétit			Très fréquent	18,1
<b>Affections du système nerveux</b>				
Myasthénie grave	Rare <sup>a</sup>	<0,1		
Encéphalite non infectieuse <sup>b</sup>	Fréquence indéterminée			
Méningite <sup>a</sup>	Rare	<0,1		

	IMFINZI en monothérapie			IMFINZI en association avec une chimiothérapie		
	Tous grades (%)		Grade 3 & 4 (%)	Tous grades (%)		Grade 3 & 4 (%)
Syndrome de Guillain-Barré	Fréquence indéterminée					
<b>Affections cardiaques</b>						
Myocardite	Rare	<0,1	<0,1			
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>						
Toux / toux productive	Très fréquent	21,5	0,4	Très fréquent	14,7	0,8
Pneumopathie inflammatoire <sup>a</sup>	Fréquent	3,8	0,9	Fréquent	2,6	0,8
Dysphonie	Fréquent	3,1	<0,1	Peu fréquent	0,8	0
Pneumopathie interstitielle diffuse	Peu fréquent	0,6	0,1	Peu fréquent	0,8	0
<b>Affections gastro-intestinales</b>						
Diarrhées	Très fréquent	16,3	0,6	Fréquent	9,8	1,1
Douleur abdominale <sup>a</sup>	Très fréquent	12,7	1,8	Fréquent	8,7	0,4
Colite <sup>a</sup>	Peu fréquent	0,9	0,3	Peu fréquent	0,8	0
Nausées				Très fréquent	33,6	0,4
Constipation				Très fréquent	16,6	0,8
Vomissements				Très fréquent	14,7	0
Stomatite <sup>a</sup>				Fréquent	6,0	0,4
<b>Affections hépatobiliaires</b>						
Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée <sup>a</sup>	Fréquent	8,1	2,3	Fréquent	8,7	1,9
Hépatite <sup>a,c</sup>	Peu fréquent	0,8	0,4	Fréquent	1,9	1,1
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>						
Éruption cutanée <sup>a</sup>	Très fréquent	16,0	0,6	Fréquent	9,4	0
Prurit <sup>a</sup>	Très fréquent	10,8	<0,1	Fréquent	7,5	0
Sueurs nocturnes	Fréquent	1,6	<0,1	Peu fréquent	0,4	0
Dermatite	Peu fréquent	0,7	<0,1	Fréquent	1,5	0
Alopécie				Très fréquent	31,3	1,1
Pemphigoïde <sup>a</sup>	Rare	<0,1	0			
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>						
Myalgie	Fréquent	5,9	<0,1	Fréquent	3,4	0
Myosite	Peu fréquent	0,2	<0,1			
Polymyosite	Rare <sup>a</sup>	<0,1	<0,1			
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>						
Créatininémie augmentée	Fréquent	3,5	<0,1	Fréquent	1,9	0
Dysurie	Fréquent	1,3	0	Fréquent	1,9	0
Néphrite <sup>a</sup>	Peu fréquent	0,3	<0,1			
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>						
Fièvre	Très fréquent	13,8	0,3	Fréquent	8,3	0
(Cedème périphérique) <sup>a</sup>	Fréquent	9,7	0,3	Fréquent	6,4	0,8
Fatigue <sup>a</sup>				Très fréquent	32,1	3,4
<b>Lésions, intoxication et complications liées aux procédures</b>						
Réaction liée à la perfusion <sup>a</sup>	Fréquent	1,6	0,2	Fréquent	1,9	0,4

<sup>a</sup> inclut laryngite, nasopharyngite, abcès périamigdalien, pharyngite, rhinite, sinusite, angine, trachéobronchite et infection des voies respiratoires supérieures. <sup>b</sup> inclut infection pulmonaire, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, pneumonie à adénovirus, pneumonie bactérienne, pneumonie à cytomegalovirus, pneumonie à haemophilus, pneumonie à pneumocoques, pneumonie à streptocoques, pneumonie à candida et pneumonie à legionella. <sup>c</sup> y compris d'issue fatale. <sup>d</sup> inclut gingivite, infection buccale, parodontite, pulpite dentaire, abcès dentaire et infection dentaire. <sup>e</sup> inclut neutropénie et baisse du taux de neutrophiles. <sup>f</sup> inclut thrombocytopenie et baisse du taux de plaquettes. <sup>g</sup> inclut leucopénie et baisse du taux de globules blancs. <sup>h</sup> inclut hypothyroïdie et hypothyroïdie auto-immune. <sup>i</sup> inclut hyperthyroïdie et maladie de Basedow. <sup>j</sup> inclut thyroïdite auto-immune, thyroïdite et thyroïdite subaiguë. <sup>k</sup> la fréquence rapportée des essais cliniques sponsorisés par AstraZeneca en dehors de celle basée sur l'ensemble de données poolées est rare, sans événement de grade >2. <sup>l</sup> inclut encéphalite auto-immune et encéphalite. <sup>m</sup> inclut méningite et méningite non infectieuse. <sup>n</sup> inclut douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute et douleur du flanc. <sup>o</sup> inclut colite, entérite, entérocolite et proctite. <sup>p</sup> inclut stomatite et inflammation des muqueuses. <sup>q</sup> inclut alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, enzymes hépatiques augmentées et transaminases augmentées. <sup>r</sup> inclut hépatite, hépatite auto-immune, hépatite toxique, lésion hépatocellulaire, hépatite aiguë, hépatotoxicité et hépatite immuno-médicée. <sup>s</sup> inclut éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée pustuleuse, érythème, eczéma et éruption cutanée. <sup>t</sup> inclut prurit généralisé et prurit. <sup>u</sup> inclut pemphigoïde, dermatite bulleuse et pemphigus. <sup>v</sup> la fréquence observée dans les essais cliniques en cours et terminés est peu fréquente. <sup>w</sup> une polymyosite (fatale) a été observée chez un patient traité par IMFINZI dans un essai clinique AstraZeneca en cours, en dehors des données poolées : rare pour tous grades, rare au grade 3 ou 4 ou 5. <sup>x</sup> inclut néphrite auto-immune, néphrite tubulo-interstitielle, néphrite, glomérulonéphrite et glomérulonéphrite extramembraneuse. <sup>y</sup> inclut œdème périphérique et gonflement périphérique. <sup>z</sup> inclut réaction à la perfusion et urticaire débutant au jour du traitement ou 1 jour après. **Description des effets indésirables sélectionnés.** IMFINZI est le plus souvent associé à des effets indésirables immuno-médiés. La plupart d'entre eux, y compris les effets sévères, se sont résolus après l'initiation d'une thérapie médicale appropriée ou de l'arrêt d'IMFINZI. Les données correspondant aux effets indésirables immuno-médiés suivants reflètent la base de données de tolérance combinées de 3 006 patients dont l'étude PACIFIC et des études supplémentaires chez des patients atteints de tumeurs solides diverses, dans des indications pour lesquelles le durvalumab n'est pas autorisé. Dans toutes les études, IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, 20 mg/kg toutes les 4 semaines ou 1 500 mg toutes les 3 ou 4 semaines. Des détails sur les effets indésirables principaux d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie sont présentés lorsque des différences cliniquement pertinentes étaient notées comparativement à IMFINZI en monothérapie. Les recommandations de traitement de ces effets indésirables sont décrites dans la rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP. **Pneumopathie immuno-médicée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie (n = 3 006 plusieurs types de tumeurs), une pneumopathie immuno-médicée est survenue chez 107 (3,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 23 (0,8 %) patients, de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients, et de grade 5 chez 6 (0,2 %) patients. Le temps médian de survenue a été de 57 jours (de 2 à 785 jours). Soixante-quatre patients sur 107 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), 2 patients ont également reçu de l'infliximab et 1 patient a également reçu de la cyclosporine. IMFINZI a été interrompu chez 38 patients. La résolution a eu lieu chez 58 patients. Une pneumopathie immuno-médicée est survenue plus fréquemment chez les patients de l'étude PACIFIC ayant achevé le traitement par chimioradiothérapie concomitante dans les 1 à 42 jours précédant le début de l'étude (10,7 %), que chez les autres patients de la base de données combinées de tolérance (2,2 %). Dans l'étude PACIFIC (n = 475 dans le bras IMFINZI, et n = 234 dans le bras placebo) une pneumopathie immuno-médicée est survenue chez 51 (10,7 %) patients dans le groupe traité par IMFINZI et chez 16 (6,8 %) patients du groupe placebo, y compris de grade 3 chez 8 (1,7 %) patients sous IMFINZI, vs 6 (2,6 %) patients sous placebo et de grade 5 (fatale) chez 4 (0,8 %) patients sous IMFINZI vs. 3 (1,3 %) patients sous placebo. Le délai médian de survenue dans le groupe traité par IMFINZI a été de 53 jours (de 1 à 341 jours) vs. 55,5 jours (de 0 à 231 jours) dans le groupe placebo. Dans le groupe traité par IMFINZI, 44 patients sur 51 ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 28 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), et 2 patients qui ont également reçu de l'infliximab. Dans le groupe placebo, 11 patients sur 16 ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 9 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). La résolution est survenue chez 27 patients du groupe traité par IMFINZI vs. 6 dans le groupe placebo. **Hépatite immuno-médicée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hépatite immuno-médicée est survenue chez 36 (1,2 %) patients, y compris de grade 3 chez 19 (0,6 %) patients, de grade 4 chez 17 (<0,1 %) patients et de grade 5 (fatale) chez 2 (< 0,1 %) patient. Le délai médian de survenue a été de 67 jours (de 7 à 333 jours). Vingt-cinq patients sur 36 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Deux patients ont également reçu un traitement par mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 7 patients. La résolution est survenue chez 22 patients. **Colite immuno-médicée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une colite ou une diarrhée immuno-médicée est survenue chez 52 (1,7 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients, et de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 73 jours (de 1 à 394 jours). Trente-quatre patients sur 52 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a également reçu un traitement par infliximab et 1 patient a également reçu du mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 9 patients. La résolution a eu lieu chez 38 patients. **Endocrinopathies immuno-médiées. Hypothyroïdie immuno-médicée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypothyroïdie immuno-médicée est survenue chez 43 (1,4 %) patients, et aucun cas de grade 3 ou 4 n'a été observé. Le délai médian de survenue a été de 43 jours (de 1 à 196 jours). Trente-neuf patients sur 43 ont reçu un traitement médicamenteux (thiamazole, carbimazole, propylthiouracile, perchlorate, inhibiteur calcique ou tétrabétagol), 11 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 4 de ces 11 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Les deux patients ont présenté une hypothyroïdie à la suite d'une hypothyroïdie. **Thyroïdite immuno-médicée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une thyroïdite immuno-médicée est survenue chez 11 (0,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 41 jours (de 14 à 106 jours). Sur les 11 patients, 9 ont reçu un traitement hormonal substitutif, 1 patient a reçu des corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) suivi d'un traitement hormonal substitutif. Un patient a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une thyroïdite immuno-médicée. Deux patients ont présenté une hypothyroïdie après la thyroïdite. **Insuffisance surrénalienne immuno-médicée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une insuffisance surrénalienne immuno-médicée est survenue chez 12 (0,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 145,5 jours (de 20 à 547 jours). Les 12 patients ont tous reçu un traitement par corticoïdes systémiques, 4 d'entre eux ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une insuffisance surrénalienne immuno-médicée. La résolution a eu lieu chez 3 patients. **Diabète sucré de type 1 immuno-médicé.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, un diabète sucré de type 1 immuno-médicé est survenu chez 2 (< 0,1 %) patient (grade 3). Le délai de survenue a été de 43 jours. Le patient a reçu un traitement substitutif et arrêté le traitement par IMFINZI en raison du diabète sucré de type 1 immuno-médicé. Événement est résolu/chez ce patient. **Hypophosphite/hypophosphatisme immuno-médicé.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypophosphite (ou hypophosphatisme immuno-médicé) est survenue) chez 2 (< 0,1 %) patients, tous deux de grade 3. Le délai médian de survenue des événements était respectivement de 44 jours et de 50 jours. Les deux patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et un patient a interrompu le traitement par IMFINZI en raison de l'hypophosphite/hypophosphatisme immuno-médicé. **Néphrite immuno-médicée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une néphrite immuno-médicée est survenue chez 9 (0,3 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 87 jours (de 29 à 393 jours). Six (0,2 %) patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et 1 patient a également reçu du mycophénolate. Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 5 patients. La résolution a eu lieu chez 6 patients. **Réaction cutanée immuno-médicée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une éruption cutanée ou une dermatite immuno-médicée (y compris un pemphigoïde) est survenue chez 45 (1,5 %) patients, y compris de grade 3 chez 12 (0,4 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 41 jours (de 4 à 333 jours). Vingt patients sur 45 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 3 patients. La résolution a eu lieu chez 31 patients. **Réactions liées à la perfusion.** Dans la base de données combinées de tolérance sur IMFINZI en monothérapie, les réactions liées à la perfusion sont survenues chez 49 (1,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 5 (0,2 %) patients. Aucun événement de grade 4 ou 5 n'est survenu. **Anomalies du bilan biologique.** Chez les patients traités par le durvalumab en monothérapie, la proportion de patients qui ont présenté une évolution de la valeur basale vers une anomalie du bilan biologique de grade 3 ou 4 était de : 2,4 % pour l'augmentation de l'alanine aminotransférase, 3,6 % pour l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, 0,5 % pour l'augmentation de la créatinine, 5,7 % pour l'augmentation de l'amyase et 5,6 % pour l'augmentation de la lipase. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale < LSN vers une valeur > LSN de tout grade était de 18,8 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale > LSN vers une valeur < LSN de tout grade était de 18,1 %. Chez les patients traités par le durvalumab en association avec une chimiothérapie, la proportion de patients qui ont présenté un déplacement de la valeur basale vers une anomalie du bilan biologique de grade 3 ou 4 était de : 4,9 % pour l'augmentation de l'alanine aminotransférase, 4,6 % pour l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, 3,4 % pour l'augmentation de la créatinine, 4,8 % pour l'augmentation de l'amyase et 8,1 % pour l'augmentation de la lipase. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale < LSN vers une valeur > LSN de tout grade était de 17,7 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale > LSN vers une valeur < LSN de tout grade était de 31,3 %. **Immuno-généricité.** L'immuno-généricité d'IMFINZI en monothérapie repose sur les données poolées obtenues chez 2 280 patients traités par IMFINZI 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie et chez qui la présence d'anticorps anti-médicament (anti-drug antibodies ou ADA) était évaluable. Soixante-neuf patients (3,0 %) ont eu un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. Les anticorps neutralisants (neutralizing antibodies ou nAb) dirigés contre le durvalumab ont été détectés chez 0,5 % des patients. La présence des ADA n'a pas eu d'effet clinique pertinent sur la sécurité. Le nombre de patients est insuffisant pour déterminer l'impact des ADA sur l'efficacité. Sur la base de l'analyse de la population PK, une exposition légèrement inférieure chez les patients ADA positif est attendue toutefois, la diminution de l'exposition PK est inférieure à 30 % par rapport au patient type et n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Dans l'étude CASPIAN, sur 201 patients traités par IMFINZI 1 500 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie et chez qui la présence d'ADA était évaluable, 0 (0 %) patient a eu un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. L'impact des ADA apparus sous traitement sur la PK, la sécurité clinique et l'efficacité du durvalumab n'a pas pu être évalué, car aucun échantillon patient n'a fourni de résultat positif au test des ADA du durvalumab apparus sous traitement. **Sujet âgé.** Aucune différence globale de sécurité n'a été rapportée entre les patients âgés (> 65 ans) et les patients plus jeunes. Les données chez les patients atteints d'un CBNPC et d'un CBPC-SE de 75 ans ou plus sont limitées. **Déclaration des effets indésirables suspects.** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique.** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madou. Site internet : www.afmps.be - e-mail : adversedrugreactions@fagg.afmps.be. **Luxembourg.** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de l'Agence Moléculaire et de Biopharmacie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX. Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg. Tél. : (+352) 2478 5592 - Fax : (+352) 2479 5615 - E-mail : pharmacovigilance@ms.etal.lu. Lien pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/tr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suède. **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** EU/1/18/1322/002 : flacon de 120 mg. EU/1/18/1322/001 : flacon de 500 mg. **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 08/2020. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.



**ESSENTIAL INFORMATION** ▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT** Reblozyl 25 mg powder for solution for injection Reblozyl 75 mg powder for solution for injection **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Reblozyl 25 mg powder for solution for injection Each vial contains 25 mg of lusupatecept. After reconstitution, each mL of solution contains 50 mg lusupatecept. Reblozyl 75 mg powder for solution for injection Each vial contains 75 mg of lusupatecept. After reconstitution, each mL of solution contains 50 mg lusupatecept. Lusupatecept is produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology. For the full list of excipients, see section 6.1. **PHARMACEUTICAL FORM** Powder for solution for injection (powder for injection). White to off-white lyophilised powder. **CLINICAL PARTICULARS Therapeutic indications** Reblozyl is indicated for the treatment of adult patients with transfusion-dependent anaemia due to very low, low and intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS) with ring sideroblasts, who had an unsatisfactory response to or are ineligible for erythropoietin-based therapy (see section 5.1). Reblozyl is indicated for the treatment of adult patients with transfusion-dependent anaemia associated with beta-thalassaemia (see section 5.1). **Posology and method of administration** Reblozyl treatment should be initiated by a physician experienced in treatment of haematological diseases. **Posology** Prior to each Reblozyl administration, the haemoglobin (Hb) level of patients should be assessed. In case of a red blood cell (RBC) transfusion occurring prior to dosing, the pretransfusion Hb level must be considered for dosing purposes. **Myelodysplastic syndromes** The recommended starting dose of Reblozyl is 1.0 mg/kg administered once every 3 weeks. In patients who are not RBC transfusion-free after at least 2 consecutive doses at the 1.0 mg/kg starting dose, the dose should be increased to 1.33 mg/kg. If patients are not RBC transfusion-free after at least 2 consecutive doses at the 1.33 mg/kg dose level, the dose should be increased to 1.75 mg/kg. The dose increase should not occur more frequently than every 6 weeks (2 administrations) and should not exceed the maximum dose of 1.75 mg/kg every 3 weeks. The dose should not be increased immediately after a dose delay. For patients with a pre-dose Hb level of > 9 g/dL and who have not yet achieved transfusion independence, a dose increase may be required at the physician's discretion; the risk of Hb increasing above the target threshold with concomitant transfusion cannot be excluded. If a patient loses response (i.e., transfusion independence), the dose should be increased by one dose level.  **$\beta$ -thalassaemia** The recommended starting dose of Reblozyl is 1.0 mg/kg administered once every 3 weeks. In patients who do not achieve a response, defined as a reduction in RBC transfusion burden of at least a third after  $\geq 2$  consecutive doses (6 weeks), at the 1.0 mg/kg starting dose, the dose should be increased to 1.25 mg/kg. The dose should not be increased beyond the maximum dose of 1.25 mg/kg every 3 weeks. If a patient loses response (if the RBC transfusion burden increases again after an initial response) the dose should be increased by one dose level. **MDS and  $\beta$ -thalassaemia Dose reduction and dose delay** In case of Hb increase > 2 g/dL within 3 weeks of lusupatecept treatment in absence of transfusion, the Reblozyl dose should be reduced by one dose level. If the Hb is  $\geq 11.5$  g/dL in the absence of transfusion for at least 3 weeks, the dose should be delayed until the Hb is  $\leq 11.0$  g/dL. If there is also a concomitant rapid increase in Hb (> 2 g/dL within 3 weeks in absence of transfusion), a dose reduction to one step down (minimum 0.8 mg/kg) should be considered after the dose delay. Dose should not be reduced below 0.8 mg/kg. Dose reductions during treatment with lusupatecept are provided below. **Table 1: Dose reductions for MDS Current dose Dose reduction 1.75 mg/kg 1.33 mg/kg 1.33 mg/kg 1 mg/kg 1 mg/kg 0.8 mg/kg Table 2: Dose reductions for  $\beta$ -thalassaemia Current dose Dose reduction 1.25 mg/kg 1 mg/kg 1 mg/kg 0.8 mg/kg** If patients experience persistent treatment-related Grade 3 or higher adverse reactions (see section 4.8), the treatment should be delayed until toxicity has improved or returned to baseline. After a dose delay, patients should be re-started at their previous dose or at reduced dose as per dose reduction guidance. **Missed doses** In case of a missed or delayed scheduled treatment administration, the patient should be administered Reblozyl as soon as possible and dosing continued as prescribed with at least 3 weeks between doses. **Patients experiencing a loss of response** If patients experience a loss of response to Reblozyl, causative factors (e.g. a bleeding event) should be assessed. If typical causes for a loss of haematological response are excluded, dose increase should be considered as described above for the respective indication being treated. **Discontinuation** Reblozyl should be discontinued if patients do not experience a reduction in transfusion burden after 9 weeks of treatment (3 doses) at the maximum dose level if no alternative explanations for response failure are found (e.g. bleeding, surgery, other concomitant illnesses) or if unacceptable toxicity occurs at any time. **Special populations Elderly** No starting dose adjustment is required for Reblozyl (see section 5.2). **Hepatic impairment** No starting dose adjustment is required for patients with total bilirubin (BIL) > upper limit of normal (ULN) and/or alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) < 3 x ULN (see section 5.2). No specific dose recommendation can be made for patients with ALT or AST  $\geq 3$  x ULN or liver injury CTCAE Grade  $\geq 3$  due to lack of data (see section 5.2). **Renal impairment** No starting dose adjustment is required for patients with mild to moderate renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] < 90 and  $\geq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). No specific dose recommendation can be made for patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) due to lack of clinical data (see section 5.2). Patients with renal impairment at baseline should be closely monitored for renal function as per standard of care. **Paediatric population** There is no relevant use of Reblozyl in the paediatric population for the indication of myelodysplastic syndromes, or in paediatric patients less than 6 months of age in  $\beta$ -thalassaemia. For non-clinical data, see section 5.3. The safety and efficacy of Reblozyl in the paediatric patients aged from 6 months to less than 18 years have not yet been established in  $\beta$ -thalassaemia. For non-clinical data, see section 5.3. **Method of administration** For subcutaneous use. After reconstitution, Reblozyl solution should be injected subcutaneously into the upper arm, thigh or abdomen. The exact total dosing volume of the reconstituted solution required for the patient should be calculated and slowly withdrawn from the single-dose vial(s) into a syringe. The recommended maximum volume of medicinal product per injection site is 1.2 mL. If more than 1.2 mL is required, the total volume should be divided into separate similar volume injections and administered across separate sites. If multiple injections are required, a new syringe and needle must be used for each subcutaneous injection. No more than one dose from a vial should be administered. If the Reblozyl solution has been refrigerated after reconstitution, it should be removed from the refrigerator 15-30 minutes prior to injection to allow it to reach room temperature. This will allow for a more comfortable injection. For instructions on the reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6. **Contraindications** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. **Pregnancy** (see section 4.6). **Undesirable effects Summary of the safety profile Myelodysplastic syndromes** The most frequently reported adverse drug reactions in patients receiving Reblozyl (at least 15% of patients) were fatigue, diarrhoea, asthenia, nausea, dizziness, back pain and headache. The most commonly reported Grade 3 or higher adverse drug reactions (at least 2% of patients) included syncope/presyncope, fatigue, hypertension and asthenia. The most commonly reported serious adverse drug reactions (at least 2% of patients) were urinary tract infection, back pain and syncope. Asthenia, fatigue, dizziness and headache occurred more frequently during the first 3 months of treatment. Treatment discontinuation due to an adverse reaction occurred in 2.0% of patients treated with lusupatecept. The adverse reactions leading to treatment discontinuation in the lusupatecept treatment arm were fatigue and headache.  **$\beta$ -thalassaemia** The most frequently reported adverse drug reactions in patients receiving Reblozyl (at least 15% of patients) were headache, bone pain and arthralgia. The most commonly reported Grade 3 or higher adverse drug reaction was hyperuricaemia. The most serious adverse reactions reported included thromboembolic events of deep vein thrombosis, ischaemic stroke portal vein thrombosis and pulmonary embolism (see section 4.4). Bone pain, asthenia, fatigue, dizziness and headache occurred more frequently during the first 3 months of treatment. Treatment discontinuation due to an adverse reaction occurred in 2.6% of patients treated with lusupatecept. The adverse reactions leading to treatment discontinuation in the lusupatecept treatment arm were arthralgia, back pain, bone pain and headache. **Tabulated list of adverse reactions** The highest frequency for each adverse reaction that was observed and reported in the two pivotal studies in MDS and  $\beta$ -thalassaemia is shown in Table 3 below. The adverse reactions are listed below by body system organ class and preferred term. Frequencies are defined as: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to < 1/10), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to < 1/100), rare ( $\geq 1/10,000$  to < 1/1,000) and very rare (< 1/10,000). **Table 3. Adverse drug reactions (ADRs) in patients treated with Reblozyl for MDS and  $\beta$ -thalassaemia System organ class Preferred term Frequency (all grades) for MDS Frequency (all grades) for  $\beta$ -thalassaemia Infections and infestations bronchitis Very common Common urinary tract infection Very common Common upper respiratory tract infection Common Very common influenza Common Common Immune system disorders hypersensitivity\* Common Common Metabolism and nutrition disorders hyperuricaemia Common Common Nervous system disorders dizziness Very common Very common headache Very common Common syncope/presyncope Common Common Ear and labyrinth disorders vertigo/vertigo positional Common Common Vascular disorders hypertension: Common Common thromboembolic events† Common Common Respiratory, thoracic and mediastinal disorders dyspnoea Very common Common Gastrointestinal disorders diarrhoea Very common Very common nausea Very common Common Musculoskeletal and connective tissue disorders back pain Very common Very common arthralgia Common Very common bone pain Common Very common General disorders and administration site conditions fatigue Very common Very common asthenia Very common Common injection site reactions\* Common Common \* Hypersensitivity includes eyelid oedema, drug hypersensitivity, swelling face, periorbital oedema, face oedema, angioedema, lip swelling, drug eruption. † Hypertension reaction includes essential hypertension, hypertension and hypertensive crisis. \* Injection site reactions include injection site erythema, injection site pruritus, injection site swelling and injection site rash. † Thromboembolic events include deep vein thrombosis, portal vein thrombosis, ischaemic stroke and pulmonary embolism. Description of selected adverse reactions **Bone pain** Bone pain was reported in 19.7% of  $\beta$ -thalassaemia patients treated with lusupatecept (placebo 8.3%) and in 2.6% of MDS patients treated with lusupatecept (placebo 3.9%). In  $\beta$ -thalassaemia patients treated with lusupatecept, bone pain was most common in the first 3 months (16.6%) compared to months 4-6 (3.7%). Most events (41/44 events) were Grade 1-2, with 3 events Grade 3. One of the 44 events was serious, and 1 event led to treatment discontinuation. **Arthralgia** Arthralgia was reported in 19.3% of  $\beta$ -thalassaemia patients treated with lusupatecept (placebo 11.9%) and in 5.2% of MDS patients treated with lusupatecept (placebo 11.8%). In the  $\beta$ -thalassaemia patients treated with lusupatecept, arthralgia led to treatment discontinuation in 2 patients (0.9%). **Hypertension** Patients treated with lusupatecept had an average increase in systolic and diastolic blood pressure of 5 mmHg from baseline not observed in patients receiving placebo. Hypertension was reported in 8.5% of MDS patients treated with lusupatecept (placebo 9.2%) and in 8.1% of  $\beta$ -thalassaemia patients treated with lusupatecept (placebo 2.8%). See section 4.4. In MDS patients, Grade 3 events were reported for 5 patients (3.3%) treated with lusupatecept and in 3 patients (3.9%) receiving placebo. No patient discontinued due to hypertension. In  $\beta$ -thalassaemia patients, Grade 3 events were reported in 4 patients (1.8%) treated with lusupatecept (0.0% placebo). No patient discontinued due to hypertension. See section 4.4. **Hypersensitivity** Hypersensitivity-type reactions (including eyelid oedema, drug hypersensitivity, swelling face, periorbital oedema, face oedema, angioedema, lip swelling, drug eruption) were reported in 4.6% of MDS (2.6% placebo) and 4.5% of  $\beta$ -thalassaemia patients treated with lusupatecept (1.8% placebo). In clinical studies, all events were Grade 1/2. In  $\beta$ -thalassaemia patients treated with lusupatecept, hypersensitivity led to treatment discontinuation in 1 patient (0.4%). **Injection site reactions** Injection site reactions (including injection site erythema, injection site pruritus, injection site swelling and injection site rash) were reported in 3.9% of MDS (placebo 0.0%) and in 2.2% of  $\beta$ -thalassaemia patients receiving lusupatecept (placebo 1.8%). In clinical studies, all events were Grade 1 and none led to discontinuation. **Thromboembolic events** Thromboembolic events (including deep vein thrombosis, portal vein thrombosis, ischaemic stroke and pulmonary embolism) occurred in 3.6% of  $\beta$ -thalassaemia patients receiving lusupatecept (placebo 0.9%). All events were reported in patients who had undergone splenectomy and had at least one other risk factor. No difference in TEEs was observed between lusupatecept and placebo arms in MDS patients. See section 4.4. **Immunogenicity** In clinical studies in MDS, an analysis of 260 MDS patients who were treated with lusupatecept and who were evaluable for the presence of anti-lusupatecept antibodies showed that 23 (8.8%) MDS patients tested positive for treatment-emergent anti-lusupatecept antibodies, including 9 (3.5%) MDS patients who had neutralising antibodies against lusupatecept. In clinical studies in  $\beta$ -thalassaemia, an analysis of 284  $\beta$ -thalassaemia patients who were treated with lusupatecept and who were evaluable for the presence of anti-lusupatecept antibodies showed that 4 (1.4%)  $\beta$ -thalassaemia patients tested positive for treatment-emergent anti-lusupatecept antibodies, including 2 (0.7%)  $\beta$ -thalassaemia patients who had neutralising antibodies against lusupatecept. Lusupatecept serum concentration tended to decrease in the presence of neutralising antibodies. There were no severe systemic hypersensitivity reactions reported for patients with anti-lusupatecept antibodies. There was no association between hypersensitivity type reactions or injection site reactions and presence of anti-lusupatecept antibodies. **Reporting of suspected adverse reactions** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system: Belgium Federal Agency for medicines and Health Products (FAMHP) Vigilance Department EUROSTATION II Square Victor Horta, 40/40 B-1060 BRUSSELS PÖ Box 97 B-1000 BRUSSELS Madou Website: [www.fagg-afmps.be/en/](http://www.fagg-afmps.be/en/). E-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be) Luxembourg Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 Fax: (+33) 3 83 65 61 33 E-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr) or Direction de la santé: – Division de la Pharmacie et des Médicaments Allée Marconi - Villa Louvigny L-2120 Luxembourg Tél.: (+352) 2478 5592 Fax: +352 2479 5615 E-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu) Link for the form: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html> **MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Celgene Europe B.V. Winthontlaan 6 N 3526 KV Utrecht Netherlands **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** EU/1/20/1452/001 EU/1/20/1452/002 **CLASSIFICATION** Medicinal product subject to medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT** 25/06/2020 Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.**



## Quand la santé et l'économie regardent dans la même direction

A l'occasion de l'Assemblée Générale de l'Association Pharmaceutique Luxembourgeoise (APL), le Dr Anna Chioti, chef de la Division de la Pharmacie et des Médicaments, était invitée à présenter un état des lieux de l'avancement de l'Agence Luxembourgeoise des Médicaments et Produits de Santé. Une présentation virtuelle - Covid-19 oblige - qui fut également une première prise de connaissance, pour Sonia Franck, récemment entrée en fonction comme Secrétaire Générale de l'APL.

Nous avons déjà abordé bon nombre des missions de l'actuelle Division de la Pharmacie et des Médicaments dans la perspective de la future agence. Il nous paraît intéressant dans ce numéro de montrer combien l'exposé des motifs du Projet de Loi 7523 portant création de l'établissement public «Agence luxembourgeoise des médicaments et produits de santé (ALMPS)» répond aux exigences des

fonctions réglementaires d'une telle agence, telles qu'elles sont définies par l'OMS, et rappelées par le législateur.

### Inscription du Luxembourg dans le contexte européen

Le texte intégral du Projet de Loi est accessible en ligne sur le site de la Chambre des Députés, mais nous en

repreons ci-dessous quelques passages clés, tant ils synthétisent parfaitement la réalité des travaux en cours.

### Raisons à la base de la création d'une agence des médicaments et produits de santé au Luxembourg

Le Luxembourg reste le seul Etat membre de l'Union européenne à ne pas disposer d'agence nationale du médicament et des produits de santé. Dans notre pays, les médicaments, les produits de santé et les produits cosmétiques relèvent des missions de la Direction de la santé, tout comme la supervision de la délivrance du cannabis médical suivant les conditions de la loi du 20 juillet 2018 modifiant la loi modifiée du 19 février 1973 concernant la vente de substances médicamenteuses et la lutte contre la toxicomanie.

La pression réglementaire accrue, couplée aux progrès rapides dans le domaine de la santé et des technologies biomédicales et au développe-

## Fonctions réglementaires minimales pour une autorité compétente nationale ou Agence selon l'OMS

- assurer que tous les établissements de fabrication, d'importation, d'exportation, de vente en gros et de distribution de médicaments sont autorisés (Good Manufacturing Practice – GMP/Good Distribution Practice – GDP);
- évaluer, avant la commercialisation des médicaments, leur innocuité, leur efficacité et leur qualité;
- surveiller la qualité et l'innocuité des médicaments sur le marché afin d'empêcher que les médicaments nocifs, de qualité inférieure ou contrefaits ne parviennent au public;
- inspecter et contrôler régulièrement le marché informel, y compris le commerce électronique, pour prévenir le commerce illégal de médicaments et produits de santé;
- surveiller la publicité et la promotion des médicaments, et fournir des informations indépendantes sur leur utilisation rationnelle au public et aux professionnels;
- participer aux réseaux de réglementation et aux réunions internationales des autorités de réglementation des médicaments pour discuter de questions d'intérêt et de préoccupation mutuelles, faciliter l'échange d'informations en temps opportun et promouvoir la collaboration;
- surveiller et évaluer la performance pour évaluer si les objectifs réglementaires perçus ont été atteints, identifier les faiblesses et prendre des mesures correctives (QMS).

ment de ce secteur au Luxembourg, nécessite la mise en place d'une autorité capable de conjuguer efficacement un accès rapide à l'innovation en accompagnant les acteurs de ce domaine et une capacité d'adaptation continue de la balance bénéfice/risque des produits de santé au fil du progrès thérapeutique.

### **Nécessaire pour accompagner le développement économique**

Le Luxembourg a fait le choix stratégique, dès 2008, au travers de son «Plan d'Action Sciences & Technologies de la Santé», de s'appuyer sur le potentiel considérable offert par les biotechnologies et la biomédecine en termes de développement industriel et économique pour diversifier son économie et d'accompagner l'implémentation d'une médecine personnalisée au niveau national.

L'Agence jouera un rôle déterminant pour attirer les acteurs à s'implanter au Luxembourg, car elle leur fournira les garanties requises pour pouvoir travailler dans le contexte d'un cadre

réglementaire précis appliqué de manière efficace pour l'autorisation et le contrôle de leurs activités de production et de commercialisation, ainsi que la planification de leurs essais cliniques. L'Agence pourra également accompagner utilement le développement des compétences du Luxembourg dans le domaine de la santé numérique, capable de catalyser le développement d'un véritable secteur économique centré sur la médecine personnalisée, les biotechnologies et l'innovation dans le domaine de la santé.

### **Différentiation du Luxembourg au niveau européen**

Afin de s'aligner sur les besoins de digitalisation en lien avec la stratégie télématique de l'Agence européenne des médicaments (EMA), l'agence luxembourgeoise, grâce au «know how» existant dans le pays, permettra de développer une structure informatique efficace (interface «one stop shop») pour traiter les dossiers d'enregistrement volumineux des demandeurs d'autorisations de mise sur le marché ou AMM (c'est-à-dire

principalement les sociétés pharmaceutiques) et de gérer ces flux de travail de manière efficace et rapide. L'ensemble de ce processus est actuellement mal géré à travers l'Union européenne. Par conséquent, l'agence luxembourgeoise aura la possibilité de se démarquer par rapport aux autres autorités compétentes par sa capacité à innover et à entreprendre des travaux inédits qui pourront servir à faire progresser la science réglementaire.

### **Des services jamais offerts auparavant**

L'espace réglementaire du secteur public pourrait tirer parti des connaissances du secteur universitaire ou privé. L'agence pourra tirer parti des compétences existantes au Luxembourg, notamment au sein d'entités telles que notamment le SnT, le GIE INCERT et le Luxembourg Center of Systems Biomedicine de l'Université, qui a développé des fonctions « translationnelles » alliant compétences médicales et informatiques.

L'agence pourra ainsi prévoir d'intégrer l'apprentissage automatique («machine learning») pour éclairer les décisions réglementaires en combinant, en traitant et en analysant d'énormes quantités de données provenant de diverses sources. Cela pourra s'appliquer à des activités telles que la surveillance du marché dans le secteur des dispositifs médicaux, qui représente plusieurs milliers d'appareils sur le marché, ainsi que la détection de signaux pour la surveillance de la sécurité des médicaments, ce qui permettra à l'agence d'apporter des informations et des applications totalement nouvelles à la science réglementaire. ■

### **L'enjeu du législateur...**

«Asseoir la place du Luxembourg et lui donner un avantage compétitif dans le réseau réglementaire européen, permettant d'augmenter son attractivité pour les entreprises du secteur biomédical.»

# Des intérêts clairement conjoints face aux défis du 21<sup>e</sup> siècle

A l'occasion de cette conférence, nous avons souhaité recueillir pour Semper Luxembourg - et donc pour vous, professionnels de la santé qui nous lisez, le sentiment de Sonia Franck et d'Anna Chiotti. L'exercice, dont nous les remercions, a été fait séparément, sans concertation. Mais on y retrouve les mêmes priorités et le même engagement pour le futur du Luxembourg dans le paysage européen de l'innovation et de la santé.



## Sécurité, innovation, collaboration

**Sonia Franck:** «Le Dr Anna Chiotti nous a fait l'honneur, ce 22 octobre, lors de l'assemblée générale de l'APL, de nous détailler le projet de loi relatif à la création de l'Agence du Médicament et des Produits de Santé, dont elle a la charge, et dont un des objectifs est de garantir un haut niveau de sécurité sanitaire pour tous les produits de santé.»

«Le Dr Chiotti nous expliqué - et l'APL en est persuadée - que la création de l'agence suit non seulement un agenda rigoureux mais poursuit aussi des objectifs stratégiques ambitieux en termes de support à l'innovation et à la digitalisation. L'APL se réjouit de l'accent mis sur l'innovation dans le domaine biomédical et des technologies de santé.»

«J'ai été recrutée comme Secrétaire Générale notamment pour accompagner le développement de cette agence dans une perspective durable ainsi que pour la mise en place de partenariats forts avec les autres acteurs des soins de santé. L'APL souhaite en effet construire une collaboration avec les corps académique, médical et pharmaceutique, les autorités ainsi que les organisations de patients.»

«Cette collaboration veut s'inscrire à la fois dans une continuité sur des sujets importants comme l'éthique (notre nouveau code rentrera en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier) et dans le renouveau, avec la promotion de notre secteur pour les innovations aux patients. Notre organisation entend accompagner les évolutions et les défis auxquels le Luxembourg fait face, en particulier le développement d'outils numériques en matière de prévention et de diagnostic, ainsi que le développement de la médecine personnalisée. Je suis convaincue que ces enjeux ne peuvent être adressés que dans un esprit de collaboration, de travail d'équipe dans l'intérêt du patient.»

Sonia FRANCK  
Secretary-General | Secrétaire Générale  
APL - Association pharmaceutique luxembourgeoise



## Ecosystème, esprit d'entreprise, digitalisation

**Anna Chiotti:** «Le Luxembourg est le seul pays de l'Union Européenne qui n'a pas encore son agence des médicaments et produits de santé. Depuis mars 2018, je pilote ce projet d'envergure et qui me tient particulièrement à cœur car je suis persuadée que le Luxembourg, de par son écosystème biomédical et technologique, auquel je participe depuis 10 ans, a un potentiel énorme pour obtenir la place qu'il mérite sur l'échiquier européen, voire international.»

«Le projet de loi No 7523 qui en résulte, vise à créer cette agence sous la forme d'un établissement public moderne et performant dont les objectifs seront d'allier d'une part compétences réglementaires et cadre juridique pour protéger la santé publique et d'autre part, vision stratégique et esprit d'entreprise pour accompagner le développement économique dans le domaine des technologies de la santé.»

«Malgré les retards pris à cause de la crise sanitaire liée au coronavirus, ma vision d'une agence orientée sur la digitalisation et les innovations thérapeutiques se voit renforcée. En effet, suite à la mise en place de procédures accélérées et simplifiées pour proposer des solutions aux patients, aux professionnels de santé et à nos concitoyens, telles que notamment les ordonnances digitales, l'approbation accélérée des études cliniques COVID-19 et les mesures pour l'approvisionnement en médicaments essentiels pour les malades, il est évident que nous devons encore plus développer nos ressources et nos compétences. C'est pourquoi, il est urgent que les travaux législatifs avancent afin de lancer cette agence rapidement pour nous permettre de répondre aux défis de santé du 21<sup>e</sup> siècle.»

Dr Anna CHIOTTI, MD, MPH, MBA  
Médecin / Chef de Division - Division de la Pharmacie et des  
Médicaments  
Chargée de la création de l'Agence du Médicament et des  
Produits de Santé

**RÉSUMÉ ABREGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT** Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament. ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Trelegy Ellipta 92 microgrammes/55 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour inhalation en récipient unidose - EU/1/17/1236/002 - EU/1/17/1236/003. Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour des pathologies respiratoires obstructives des voies respiratoires, adrénergiques en association avec des anticholinergiques incluant des associations triples avec des corticostéroïdes, code ATC : R03AL08. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque inhalation délivre une dose (mesurée à la sortie de l'embout buccal) de 92 microgrammes de furoate de fluticasone, 55 microgrammes de bromure d'umeclidinium (équivalent à 55 microgrammes d'umeclidinium) et 22 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifénate). Chaque récipient unidose contient 100 microgrammes de furoate de fluticasone, 74,2 microgrammes de bromure d'umeclidinium (équivalent à 62,5 microgrammes d'umeclidinium) et 25 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifénate). **Excipient à effet notoire** : Chaque dose délivrée contient approximativement 25 mg de lactose (sous forme monohydrate). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Trelegy Ellipta est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 du RCP complet pour les résultats sur le contrôle des symptômes de la BPCO et la prévention des exacerbations). **POSÉOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie Adultes La dose quotidienne recommandée est d'une inhalation de Trelegy Ellipta 92/55/22 microgrammes en une prise, chaque jour à la même heure. Ne pas dépasser cette dose. En cas de oubli d'une prise, l'administration se fera le lendemain, à l'heure habituelle. **Populations spécifiques** Patients âgés Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans. Insuffisance rénale Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Insuffisance hépatique Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère. Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Population pédiatrique** Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Trelegy Ellipta dans la population pédiatrique (enfants âgés de moins de 18 ans) pour l'indication BPCO. **Mode d'administration** Voie inhalée exclusivement. Instructions pour l'utilisation du dispositif : Les instructions pour l'utilisation de l'inhalateur Trelegy Ellipta 30 (traitement pour 30 jours) décrites ci-dessous s'appliquent également à l'inhalateur Ellipta 14 doses (traitement pour 14 jours). a) Préparation de la dose à inhaler Le couvercle ne devra être ouvert que lorsque le patient est prêt à inhaler une dose. Ne pas secouer l'inhalateur. Faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un « clic ». Le médicament est ainsi prêt à être inhalé. Le compteur de doses doit afficher 1 dose en moins pour confirmer que la dose est prête à être délivrée. Si le décompte des doses ne se déclenche pas dès le « clic », il ne délivrera pas de dose et devra être rapporté au pharmacien. b) Comment prendre le médicament Tenir l'inhalateur éloigné de la bouche et expirer autant que possible, sans expirer dans l'inhalateur. Serrer fermement les lèvres autour de l'embout buccal. Veiller à ne pas bloquer la grille d'aération avec les doigts pendant l'utilisation. Inspirer profondément et régulièrement, puis retenir son souffle aussi longtemps que possible (pendant au moins 2-4 secondes). Retirer l'inhalateur de la bouche. Expirer lentement et doucement. Il est possible de ne ressentir ni le produit, ni son goût, même si l'inhalateur est utilisé correctement. L'embout buccal peut être nettoyé à l'aide d'un tissu sec avant de fermer le couvercle. c) Fermer l'inhalateur et se rincer la bouche Faire glisser le couvercle à son maximum vers le haut, jusqu'à couvrir l'embout buccal. Se rincer la bouche avec de l'eau après avoir utilisé l'inhalateur, sans l'avalier afin de réduire le risque d'irritation/douleur au niveau de la bouche ou de la gorge. Pour plus d'information concernant la manipulation de l'inhalateur, voir la rubrique 6.6 du RCP complet. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP complet. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** Asthme Trelegy Ellipta ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un asthme, car il n'a pas été étudié dans cette population de patients. Trelegy n'est pas destiné au traitement des épisodes aigus. Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation de Trelegy Ellipta dans le traitement des épisodes aigus de bronchospasme ou d'exacerbation aiguë de la BPCO (en tant que traitement de secours). **Aggravation de la BPCO** Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action pour soulager les symptômes peut indiquer une détérioration du contrôle de la maladie. En cas d'aggravation de la BPCO au cours du traitement par Trelegy Ellipta, l'état clinique du patient, ainsi que le traitement de la BPCO doivent être réévalués. Les patients ne doivent pas arrêter le traitement par Trelegy Ellipta sans avis médical car les symptômes pourraient réapparaître à l'arrêt du traitement. **Bronchospasme paradoxal** L'administration de furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol peut entraîner un bronchospasme paradoxal, se manifestant par la survenue de sifflements et d'un essoufflement immédiatement après l'administration, et pouvant à l'extrême engager le pronostic vital du patient. En cas de bronchospasme paradoxal, le traitement par Trelegy Ellipta doit être immédiatement interrompu. L'état du patient doit être évalué et un traitement alternatif doit être envisagé si besoin. **Effets cardiovasculaires** Des effets cardiovasculaires, tels que des arythmies cardiaques (par exemple, fibrillation auriculaire et tachycardie), peuvent être observés suite à l'administration d'antagonistes des récepteurs muscariniques tels que l'umeclidinium ou de médicaments sympathomimétiques tel que le vilanterol. Par conséquent, Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire non contrôlée ou pouvant engager le pronostic vital. **Insuffisance hépatique** La prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère et traités par Trelegy Ellipta. La survenue d'éventuels effets indésirables systémiques liés à la corticothérapie devra être surveillée. **Effets systémiques liés à la corticothérapie** Des effets systémiques peuvent survenir avec toute corticothérapie inhalée, en particulier lors de traitements à fortes doses ou long cours. Cependant, la probabilité de survenue de ces effets reste beaucoup plus faible qu'avec une corticothérapie orale. **Troubles visuels** Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choréïdopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale. **Pathologies associées** Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsion ou une thyroïdite, ou chez ceux développant des réponses inhabituelles aux agonistes bêta<sub>2</sub>-adrénergiques. Trelegy Ellipta doit être administré avec précaution chez les patients présentant une tuberculose pulmonaire ou une infection chronique ou non traitée. **Activité anticholinergique** Trelegy Ellipta doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou des antécédents de rétention urinaire. Il conviendra de les informer des signes et symptômes évocant un glaucome à angle fermé et de l'importance d'arrêter Trelegy Ellipta et de contacter immédiatement un médecin si de tels symptômes apparaissent. **Pneumonie chez les patients présentant une BPCO** Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administrée. Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé. Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO et d'évoquer un éventuel début de pneumonie, les symptômes pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO. Le tabagisme, un âge avancé, une faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie. **Hypokaliémie** Chez certains patients, les agonistes bêta<sub>2</sub>-adrénergiques peuvent entraîner une hypokaliémie significative pouvant provoquer des effets indésirables cardiovasculaires. La baisse des taux sériques de potassium est généralement transitoire et ne requiert pas de supplémentation. Dans les études cliniques réalisées avec Trelegy Ellipta, aucun effet cliniquement significatif de type hypokaliémique n'a été observé à la dose thérapeutique préconisée. La prudence est recommandée lorsque Trelegy Ellipta est utilisé avec d'autres médicaments pouvant également provoquer une hypokaliémie. **Hyperglycémie** Chez certains patients, les agonistes bêta<sub>2</sub>-adrénergiques peuvent entraîner une hyperglycémie transitoire. Dans les études cliniques réalisées avec le furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol, il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif sur la glycémie à la dose thérapeutique préconisée. Des cas d'augmentation de la glycémie ont été rapportés chez les patients diabétiques traités par furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol. Il convient d'en tenir compte lors de la prescription chez des patients diabétiques. À l'initiation du traitement par Trelegy Ellipta, la glycémie sera plus étroitement surveillée chez les patients diabétiques. **Excipients** Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au galactose (déficit total en lactase ou syndrome de malabsorption du glucose-galactose) ne doivent pas utiliser ce médicament. **EFFETS INDÉSIRABLES Résumé du profil de tolérance** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec Trelegy Ellipta ont été le rhinopharyngite (7 %), les céphalées (5 %) et les infections respiratoires hautes (2 %). **Liste tabulée des effets indésirables** Le profil de tolérance de Trelegy Ellipta a été établi à partir de trois études cliniques de phase III. La première étude comprenait des données de sécurité des études cliniques au cours desquelles 911 patients présentant une BPCO ont reçu l'association furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes, une fois par jour, pendant 24 semaines maximum. 210 de ces patients ont reçu l'association furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol à une dose de 92/55/22 microgrammes une fois par jour pendant 52 semaines maximum, avec comparateur actif (étude CT118853, FULFIL). La seconde étude comprenait des données de sécurité issues de 527 patients présentant une BPCO et recevant l'association furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes et de 528 patients recevant l'association furoate de fluticasone/vilanterol (92/22 microgrammes plus umeclidinium (55 microgrammes) une fois par jour, pendant des durées allant jusqu'à 24 semaines (étude 200812). La troisième étude comprenait des données de sécurité issues de 4151 patients présentant une BPCO et recevant l'association furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes une fois par jour, pendant des durées allant jusqu'à 52 semaines, incluant deux comparateurs actifs (étude CT118855, IMPACT). Lorsque les fréquences de survenue des effets indésirables différiaient en fonction des études, la fréquence la plus élevée a été retenue pour figurer dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables rapportés au cours de ces études cliniques sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes selon la classification classe de système d'organes MedDRA. La fréquence des réactions indésirables est définie selon les conventions suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/100), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/1000), rare (≥ 1/10 000, < 1/10 000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Infections et infestations** : Pneumonie, infection des voies respiratoires supérieures, Bronchite, Pharyngite, Rhinite, Sinusite, Syndrome grippal, Rhinopharyngite, Candidose buccale et pharyngée, infection des voies urinaires. Fréquent, infection virale des voies respiratoires. Peu fréquent - Troubles du système nerveux : Céphalée. Fréquent - Troubles oculaires : Vision floue (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Indéterminée - Troubles cardiaques : Tachycardie supraventriculaire, Tachycardie, Fibrillation auriculaire. Peu fréquent - Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Toux, Douleur oropharyngée. Fréquent, Dyspnée. Peu fréquent - Troubles gastro-intestinaux : Constipation. Fréquent, Sécheresse buccale. Peu fréquent - Troubles musculo-squelettiques et systémiques : Arthralgie, Douleur dorsale. Fréquent, Fractures. Peu fréquent **Description des effets indésirables sélectionnés** Pneumonie Sur un total de 1 810 patients présentant une BPCO à un stade avancé (VEMS moyen après bronchodilatateurs : 45 % de la valeur théorique, écart-type 13 %), parmi lesquels 65 % avaient eu une exacerbation modérée/sévère dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude (étude CT118853), l'incidence des pneumonies rapportées jusqu'à la semaine 24 était plus élevée chez les patients recevant Trelegy Ellipta (20 patients, soit 2 %) que chez les patients recevant du budesonide/formotérol (7 patients, soit < 1 %). Des pneumonies nécessitant une hospitalisation ont été rapportées chez 1 % des patients recevant Trelegy Ellipta et chez < 1 % des patients recevant du budesonide/formotérol pendant un maximum de 24 semaines. Un cas de pneumonie d'issue fatale a été rapporté chez un patient recevant Trelegy Ellipta. Dans le sous-groupe de 430 patients traités pendant 52 semaines maximum, l'incidence des pneumonies rapportées était de 2 % dans les deux bras Trelegy Ellipta et budesonide/formotérol. L'incidence des pneumonies rapportées avec Trelegy Ellipta est comparable à celle observée dans le groupe de patients traités par furoate de fluticasone/vilanterol (FFV)/100/25 des études cliniques réalisées avec FFV dans la BPCO. Dans une étude de 52 semaines incluant 10 355 patients présentant une BPCO et des antécédents d'exacerbations modérées à sévères au cours des 12 mois précédents (VEMS moyen après bronchodilatateurs : 46 % de la valeur théorique, écart-type 15 %) (étude CT118855), l'incidence des pneumonies était de 8 % (317 patients) pour Trelegy Ellipta (n = 4 151), 7 % (292 patients) pour l'association furoate de fluticasone/vilanterol (n = 4 134) et 5 % (97 sujets) pour l'association umeclidinium/vilanterol (n = 2 070). Des pneumonies dont l'issue a été fatale sont survenues chez 12 patients sur 4 151 (3 cas pour 1000 patient-année) recevant Trelegy Ellipta, chez 5 patients sur 4 134 (17 cas pour 1000 patient-année) recevant l'association furoate de fluticasone/vilanterol, et chez 5 patients sur 2 070 (29 cas pour 1000 patient-année) recevant l'association umeclidinium/vilanterol. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madox, Site internet : www.fpmi.be, e-mail : adverse@regreactions@fagg-afmps.be, Luxembourg Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHR de Nancy - Hôpital de Brabois, Rue du Morvan, 54 111 VANDEUVRE LES NANCY CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 80 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crpu@chu-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villo Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ems.ats.lu, Link pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Clivey Business Campus, Dublin 24, Irlande **DATE D'APPROBATION DU TEXTE 11/2019 (v04) MODE DE DELIVRANCE** Sur prescription médicale. **Abbreviations** BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, ICS : corticostéroïde inhalé, FF : furoate de fluticasone, LABA/bêta-2-agoniste de longue durée d'action, LAMA : anticholinergique de longue durée d'action, UMEC : umeclidinium, VEMS : volume expiratoire maximale par seconde, Vi : vilanterol. **References** 1. Trelegy Ellipta SmPC 2. Lipson DA et al. Am J Respir Crit Care Med 2017;196:438-446. 3. Lipson DA et al. N Engl J Med 2018;378:1671-1680. **PM-BE-FVU-ADR-200005 - Octobre 2020 - E.R. GlaxoSmithKline Pharmaceuticals sa/n.v. Site Apollon, Avenue Pascal, 2-4-6-1000 Wavre - Belgique**

<b>TRELEGY</b> Ellipta	Prix public (TVA incluse)
92/55/22 mcg 30 doses	60,01 €
92/55/22 mcg 3 x 30 doses	157,20 €

# Votre choix d'aujourd'hui aura un grand impact pour eux demain <sup>1-3,\*\*\*,†</sup>

## Aujourd'hui. Demain. Trelegy Ellipta.

gsk

**TRELEGY**  
ELLIPTA

**92/55/22 mcg • µg**

poudre pour inhalation/inhalatiepoeder  
Pulver zur Inhalation

fluticasone furoate/umeclidinium  
vilanterol • Fluticasonfuroat  
Umeclidinium  
Vilanterol

30  
doses  
doses  
Dosen

30

0 14 16 0 7

\*\*Étude FULFIL vs. Symbicort® Turbohaler®; patients BPCO symptomatiques présentant un VEMS < 50% OU un VEMS ≥ 50% et < 80% avec ≥ 2 exacerbations modérées ou ≥ 1 exacerbation sévère dans le courant de l'année dernière; Étude IMPACT vs. FF/Vi et UMEC/Vi; patients BPCO symptomatiques, avec ≥ 1 exacerbation dans le courant de l'année dernière. † Réduction du risque d'exacerbations.<sup>1,3</sup>

**TRELEGY ELLIPTA**  
furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol

**INNOVIVA**



# Epithor, une base de données en chirurgie thoracique pour la qualité et la sécurité des soins

# DATA

Lors d'une conférence donnée le 2 octobre dernier dans l'auditorium de l'Hôpital Kirchberg, le Pr Marcel Dahan, CNP de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire en France, présenta l'intérêt majeur d'Epithor dans l'évaluation des pratiques et la qualité des soins en chirurgie thoracique.

Céline Buldgen

La base de données en chirurgie thoracique «Epithor» est aujourd'hui reconnue par toutes les sociétés savantes en France. Mais cela n'a pas été un long fleuve tranquille. Pour comprendre ce parcours du «combattant», il faut remonter à la fin des années 90. A cette époque, François Mali et Jérôme Vincent, deux médecins devenus journalistes, décidèrent d'établir un «Palmarès des hôpitaux». Cette liste publiée en 1998 - qui visait «à pointer du doigt les services défaillants», s'était malheureusement soldée par la mise au banc d'un service de chirurgie cardiaque de l'Est de la France.

La Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (SFC-TCV) - dont le Pr Dahan faisait partie du Conseil d'administration - releva

le manque de pertinence de cette publication qui reposait uniquement sur une base de données (P.M.S.I) qui servait à facturer les frais hospitaliers. Cependant, aucun communiqué de presse ne put être publié faute de données ! En effet, le Pr Dahan nous explique: «Nous ne disposions à l'époque d'aucune donnée tangible sur ce qui se faisait à tel ou tel endroit, et nous avions encore moins la possibilité de donner des indicateurs de résultats sur la chirurgie thoracique et cardio-vasculaire en France. Le Pr Yves Logeais, chirurgien cardiaque et thoracique à Rennes, qui était président de la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire à l'époque, proposa de créer une base de données en chirurgie thoracique. Je fus désigné pour mener à bien ce projet.»

## Cahier des charges

Pour éviter qu'un tel registre ne soit considéré comme «du flicage qui fait perdre du temps et n'apporte aucun bénéfice», l'élaboration d'un cahier des charges a permis de répondre aux questions suivantes: Qui fait quoi ? Où ? Pour quel patient ? Comment ? Et avec quels résultats à court et long terme ?

Marcel Dahan précise: «Il existait bien en France plusieurs bases de données (P.M.S.I, base de données des décès...), mais aucune d'entre elles ne permettait de recueillir des données probantes dès l'entrée du patient à l'hôpital et jusqu'à sa sortie, ni de connaître l'évolution de l'état de santé de ce patient ensuite.»

La SFC-TCV décida de créer un petit logiciel et de le fournir gratuitement à tous les chirurgiens thoraciques du pays. Pr Dahan: «Simple d'usage, ce logiciel permettait d'encoder rapidement les données de patients qui étaient opérés durant leur séjour hospitalier. Le dossier à remplir contenait

## Bon à savoir:

- Pour que ce projet d'Epithor réussisse, la règle des «3 U» a été appliquée: Utile, Utilisable, Utilisé.
- Le nom «**EPITHOR**» vient de **EPI**démiologie **THO**racique.
  - La base de chirurgie cardiaque (Epicard) est sortie après celle d'Epithor (06/2002).
  - **EP**: Evaluation des Pratiques.

52 items dont 14 étaient obligatoires. Il y avait peu de saisies directes (2) mais surtout des menus déroulants rendant un remplissage possible en 2 minutes !»

## Retour des données

Le «réseau Epithor» a été créé non seulement pour faciliter le retour des données chez chacun des contributeurs non sans avoir au préalable répondu au cahier des charges de la CNIL. Ainsi, une première autorisation d'utilisation du réseau Epithor fut accordée pour 5 ans. Pr Dahan: «*Concrètement, le chirurgien qui envoie les données de son centre à une base nationale reçoit un accusé de réception. Une fois compilées, ces données sont mises en téléchargement sur un site Internet (www.sfctcv.net) avec un retour à l'expéditeur mais sous une forme complètement agrégée et anonymisée. Ce petit logiciel permet donc la comparaison des données locales à une base de données nationale en vue de faire «une évaluation des pratiques». Il ne s'agit pas de statistiques, uniquement de comptages.»*

## Bonne acceptation !

Le Réseau Epithor a reçu une excellente acceptabilité, pour trois raisons:

1. Il contient un outil de codage: la CCAM. Pr Dahan: «*Grâce au logiciel, nous pouvions retrouver à partir de l'organe, la voie d'abord et le geste réalisé, le code CCAM, les comorbidités et les complications,... dans le but d'obtenir des*

*statistiques pertinentes.»*

2. Il permet de mesurer des infections sur le site opératoire.
3. Il s'agit d'un outil d'évaluation des pratiques (RMM).

## Implémentation

Marcel Dahan: «*En 2015, au moment où notre nouveau système a été implanté, nous étions à 266.000 interventions en chirurgie thoracique. Cela a permis de regrouper 102 centres actifs, soit 83% de l'activité de la chirurgie thoracique à l'époque et plus de 20.000 gestes en plus par an. Nous avons ainsi la preuve de posséder des données quantitatives.»*

## La bataille de la Qualité ?

Dès lors, comment prouver l'acquisition de données qualitatives en vue de favoriser la publication d'études scientifiques internationales ?

Plusieurs critères ont été retenus:

1. **Création de «l'index de Qualité», avec la mise en place d'un cercle vertueux de la Qualité.**
2. **Tendre vers l'exhaustivité grâce à une politique du guichet unique.** Bien que facultative, la participation à la base d'Epithor est devenue incontournable.
3. **Contrôle de l'utilisation des données, avec la création d'un Comité scientifique et d'un Comité d'éthique (CERC).** Marcel Dahan: «*Les données nationales appartiennent à la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire. Elles ne peuvent donc être utilisées sans un avis positif du Comité scientifique et du Comité éthique. Deux conditions sont toutefois requises pour l'utilisation de ces données: il faut participer soi-même à la base Epithor et adresser une demande d'autorisation au Comité scientifique. En cas d'avis positif, il sera demandé de respecter des règles de publication avec notamment l'obligation*

*de rentrer au moins les 3 centres qui ont fourni le plus de données complètes et pertinentes.»*

## Productions scientifiques

1. En 2008, le Pr Pascal Thomas, publia des recommandations validées par la Haute Autorité de Santé (HAS) sur la chirurgie du cancer primitif non à petites cellules du poumon. En 2010-2011 est sorti un travail, sur base des données d'Epithor, qui avait permis de comparer les pratiques avant et après la publication de ces recommandations et de démontrer que les recommandations avaient été bien suivies.
2. En 2007, le Pr Pierre-Emmanuel Falcoz, chirurgien thoracique à Strasbourg, publia le Thoracoscore, premier index permettant de déterminer le taux de probabilité de décès post-opératoire à 30 jours. Intégré à Epithor, le thoracoscore est actuellement en cours de modification. Des items vont être rajoutés pour augmenter sa pertinence.
3. L'utilisation du score IPAL qui permet d'évaluer la probabilité d'un patient de faire un bullage prolongé après chirurgie thoracique. Pr Dahan: «*A cette époque, dans les années 2010, des industriels ont sorti toute une série de produits aériennes après chirurgie. En utilisant le score IPAL, nous pouvions évaluer le risque pour chaque patient et avoir des éléments factuels pour classer ces différents produits en fonction de leur efficacité.»*

## Etude des seuils d'activité

En France, l'Institut National du Cancer a décidé que pour faire de la chirurgie du cancer, il fallait répondre à la fois à des critères d'organisation et des critères de seuils d'activité. Ces derniers comprennent:

- le risque de décès ajusté en fonction du nombre de procédures annuelles par chirurgien,

- la mortalité en fonction du délai de participation et du secteur d'activité (public/privé).

Pr Dahan: «L'Institut National du Cancer nous avait demandé de fournir le nombre minimum d'interventions majeures par an pour garantir un certain niveau de résultat. Nous avons proposé des seuils à 40 car elle diminuait la mortalité post opératoire de 28% environ. De même, nous avons pu montrer qu'au-delà de ces 40 interventions, la mortalité remontait prouvant ainsi que la sur-activité pouvait s'avérer aussi néfaste que la sous-activité. Nous avons également comparé la mortalité dans les secteurs privés et publics. L'objectif n'était pas de montrer une différence d'augmentation de 18% de la mortalité dans le secteur privé, mais bien de savoir si le fait de participer à une base de données permettait de diminuer le taux de mortalité. Nos résultats ont montré que, même si les centres privés de petite taille avaient une augmentation de la mortalité des patients, ce taux de mortalité baissait après 4 années, probablement grâce à une auto-évaluation des pratiques. La courbe devenait ainsi quasi similaire entre les centres privés et les centres publics.»

## 2016: Plateforme FSM

En 2016, la Fédération des spécialités médicales (FSM), qui regroupe toutes les spécialités en France, mis à disposition de la SFC-TCV une plateforme afin de pouvoir y intégrer ses 4 registres (Epithor, Epicard, Epicong et Assistances).

La création de ce portail des registres des spécialités médicales comporte plusieurs avantages majeurs:

- une mutualisation des coûts,
- un accès illimité aux bases de données,
- la possibilité de croiser les données d'une base à l'autre (sous certaines conditions) grâce à l'utilisation d'une nomenclature unique,
- l'opportunité de créer des relations entre les différentes bases institutionnelles (P.M.S.I., SNIIRAM, INSEE, CepiDC) et Epithor. Pr Dahan: «La base de données CepiDC, qui permet de donner la cause du décès d'un patient, n'est pas encore intégrée à Epithor. Elle le sera bientôt. La base de données INSEE permet quant à elle d'obtenir la liste des décès en France qui ont lieu tous les mois. Enfin, le SNIIRAM a l'avantage de fournir une multitude de don-

nées intéressantes sur les patients, leurs consommations de soins en ville, etc.»

La plateforme FSM met à disposition des utilisateurs différents outils, dont des outils de calcul (exemple: outil permettant d'évaluer la complétude du dossier d'un patient).

Elle permet d'y encoder de nombreuses données et de recueillir une multitude d'informations:

- lieu de naissance du patient,
- données sur la période pré-opératoire, le séjour hospitalier,
- mortalité ou infection post-opératoire,
- fichiers spécifiques (RAC, Covid-19),
- déclaration d'évènements indésirables associés aux soins (EIAS),
- évolution de l'état de santé du patient après sa sortie de l'hôpital...

«Les tableaux de mortalité/les courbes de survie réelle ne feront jamais l'objet d'une publication. Ils sont utilisés à titre indicatif en tant qu'outils d'audit de la Qualité et outils d'autoévaluation des pratiques. L'accès aux données nationales non nominatives reste extrêmement restreint.», précise le Pr Dahan. ■

### Epithor et formation

1. Courbe d'apprentissage des internes
2. Capacité de formation: Degré de délégation et Qualité de la formation
3. Validation des stages de l'interne

### Epithor et Démographie médicale

1. Traçage de l'activité chirurgicale (de l'internat à la retraite !).
2. Analyse de l'activité: simultanée - Dans le temps.
3. Anticipation des besoins médicaux.

### Epithor et Innovations techniques

1. Notion d'item «Etude séjour».
  2. Etude de la «Vraie vie».
  3. Intégration des DMI /Dispositif Médical Implantable (Epicard).
  4. Registre des «Assistances».
- Pendant la période Covid-19: Pas de SUR morbi-mortalité, pas de mortalité chez les Covid+/SARS CoV2+, re-

bond cancer de 50%: 2<sup>e</sup> vague !, la leçon apprise: sanctuarisation «COVID FREE».

### Epithor et son avenir

1. Labellisation (ICHOM) en faveur d'une meilleure définition et rationalisation des items.
2. Institutionnalisation (*Health Data Hub*). Objectif: créer une base de données exploitable gratuitement par les institutions publiques ou de manière payante par les laboratoires.
3. Autorisations - Accréditations et recertification. La participation à la base d'Epithor permettra la recertification automatique tous les 6 ans.

### Trois leçons apprises

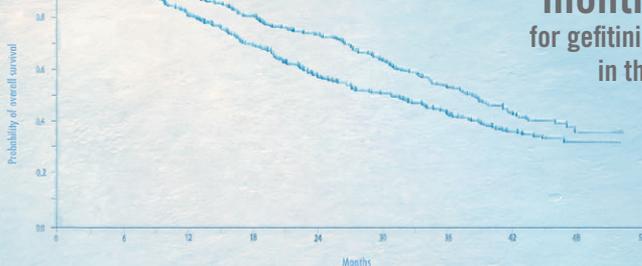
1. Acculturation: gestion des risques et évaluation des pratiques professionnelles pour les chirurgiens thoraciques et cardio vasculaires.
2. Intérêt de la politique du «Guichet unique».
3. Notion de «Dossier Minimum par Pathologie ».

# IN ADVANCED EGFRm NSCLC FIRST-LINE TAGRISSO®

Prix hôpital  
80 mg x 30 cp €6.100  
40 mg x 30 cp €6.100

# GROUND-BREAKING PFS AND OS RESULTS

**39.6 vs 31.8**  
months median OS  
for gefitinib/erlotinib ( $P=0.0462$ )  
in the FLAURA study\*



**INFORMATIONS ESSENTIELLES** ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique "Effets indésirables" pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** TAGRISSO 40 mg comprimés pelliculés TAGRISSO 80 mg comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** TAGRISSO 40 mg comprimé Chaque comprimé contient 40 mg d'osimertinib (sous forme de mésylate). TAGRISSO 80 mg comprimé Chaque comprimé contient 80 mg d'osimertinib (sous forme de mésylate). Exipient à effet notoire: Ce médicament contient 0,3 mg de sodium par comprimé de 40 mg et 0,6 mg de sodium par comprimé de 80 mg. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique "Liste des excipients" du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). **TAGRISSO 40 mg comprimé** Comprimé belge, de 9 mm, rond, biconvexe, portant les inscriptions « AZ » et « 40 » sur une face et lisse sur l'autre. **TAGRISSO 80 mg comprimé** Comprimé belge, de 7,25 x 14,5 mm, ovale, biconvexe, portant les inscriptions « AZ » et « 80 » sur une face et lisse sur l'autre. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** TAGRISSO en monothérapie est indiqué dans : le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR); le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M. **4.2 Posologie et mode d'administration** Le traitement par TAGRISSO doit être initié par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux. Lorsque l'utilisation de TAGRISSO est envisagée, le statut mutationnel EGFR doit être déterminé dans des échantillons tumoraux ou plasmatiques en utilisant une méthode d'analyse validée pour TAGRISSO. Les patients "Misses en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP. **Dosage** La dose recommandée est de 80 mg d'osimertinib une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. En cas d'oubli d'une prise de TAGRISSO la dose omise doit être prise immédiatement sans s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose. TAGRISSO peut être pris avec ou sans nourriture, chaque jour à la même heure. **Adaptations posologiques** Une interruption de l'administration et/ou une réduction de la posologie peuvent être nécessaires en fonction de l'évaluation individuelle de la sécurité et de la tolérance. Si une réduction de la posologie est nécessaire, la dose doit alors être réduite à 40 mg une fois par jour. Les recommandations de réduction de la posologie en cas d'effets indésirables figurent dans le Tableau 1. **Tableau 1. Adaptations de posologie recommandées pour TAGRISSO (Organe cible: Effet indésirable; Modification de la dose):** **Poumons: Effet indésirable:** \*Pneumopathie interstitielle diffuse /pneumopathie inflammatoire; **Modification de la dose:** Arrêt du traitement par TAGRISSO (voir rubrique "Misses en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). **Cœur: Effet indésirable:** intervalle QTc supérieur à 500 ms sur au moins 2 ECG distincts; **Modification de la dose:** interrompre le traitement par TAGRISSO jusqu'à ce que l'intervalle QTc soit inférieur à 481 ms ou revienne à sa valeur de référence si l'intervalle QTc de référence était supérieur ou égal à 481 ms, puis reprendre le traitement à la dose réduite (40 mg). **Effet indésirable:** Allongement de l'intervalle QTc avec des signes/symptômes d'arythmie grave; **Modification de la dose:** Arrêt définitif du traitement par TAGRISSO. **Autres: Effet indésirable:** Effet indésirable de grade 3 ou plus; **Modification de la dose:** interruption du traitement par TAGRISSO jusqu'à 3 semaines; **Effet indésirable:** Si améioration de l'effet indésirable de grade 3 ou plus pour atteindre un grade 0-2 après l'interruption du traitement par TAGRISSO dans un délai de 3 semaines. **Modification de la dose:** Reprendre le traitement par TAGRISSO à la même dose (80 mg ou à une dose inférieure (40 mg)) **Effet indésirable:** Si absence d'amélioration de l'effet indésirable de grade 3 ou plus pour atteindre un grade 0-2 après l'interruption du traitement par TAGRISSO dans un délai de 3 semaines; **Modification de la dose:** Arrêt définitif du traitement par TAGRISSO. **Remarque:** L'intensité des événements indésirables cliniques est évaluée selon la classification du National Cancer Institute, critères communs de terminologie des Effets Indésirables (NCI CTCAE) version 4.0. **ECG:** Electrocardiogramme; **QTc:** Intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque. **Populations particulières** Aucune adaptation posologique n'est requise en fonction de l'âge, du poids, du sexe, de l'origine ethnique et du statut tabagique du patient (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). **Insuffisance hépatique** En se fondant sur des études cliniques, aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A) ou une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B). Et la même façon, en se fondant sur les analyses pharmacocinétiques de population, aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤ limite normale supérieure (LSN) et aspartate aminotransférase (ASAT) > LSN ou bilirubine totale > 1,0 à 1,5 x LSN et quelle que soit la valeur d'ASAT) ou une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale entre 1,5 et 3 fois la LSN et quelle que soit la valeur d'ASAT). La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Jusqu'à ce que des données complémentaires soient disponibles, l'utilisation de ce médicament chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). **Insuffisance rénale** Aucune étude clinique n'a été conduite pour évaluer spécifiquement l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'osimertinib. Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée, ou sévère. Des données limitées sont disponibles chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine (Cl<sub>CR</sub>) <15 ml/min, calculée selon la formule de Cockcroft et Gault), ou sous dialyse. Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère et terminale (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de TAGRISSO chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Ce médicament est administré par voie orale. Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau et ne doit être ni écrasé, ni divisé, ni mâché. Si le patient est incapable d'avalé le comprimé, le comprimé peut être dispersé dans un premier temps être dispersé dans 50 ml d'eau non gazeuse. Le comprimé doit être mis, sans être écrasé, dans l'eau, remué jusqu'à dispersion et la dispersion obtenue immédiatement avec un demi-verre d'eau additionnel doit être ajoutée afin de s'assurer qu'aucun résidu ne reste et être ensuite immédiatement bu. Aucun autre liquide ne doit être ajouté. Si une administration par sonde nasogastrique est nécessaire, le milieu procédural que décrit précédemment doit être suivi, mais en utilisant des volumes de 15 ml pour la dispersion initiale et de 15 ml pour le rinçage des résidus. Les 30 ml de liquide obtenus doivent être administrés conformément aux instructions du fabricant de la sonde nasogastrique avec des rinçages appropriés à l'eau. La dispersion et les résidus doivent être administrés au plus tard 30 minutes après avoir mis le comprimé dans l'eau. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique "Liste des excipients" du RCP. Le milipolipyrrol ne doit pas être utilisé en association avec TAGRISSO (voir rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). **4.4 Effets indésirables** Résumés du profil de tolérance **Etudes chez les patients présentant une mutation EGFR** Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à TAGRISSO de 1142 patients avec un cancer bronchique non à petites cellules positif pour une mutation EGFR. Ces patients ont reçu TAGRISSO à la dose quotidienne de 80 mg dans deux études randomisées de Phase 3 (FLAURA, première ligne et AURA2, deuxième ligne uniquement), deux études mono-bras (AURA1 et AURA2, deuxième ligne ou plus), et une étude de Phase 1 (AURA1, première ligne ou plus) (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). La majorité des effets indésirables avaient une sévérité de grade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les diarrhées (49 %) et les rash (47 %). L'incidence des effets indésirables de grade 3 et grade 4 survenus dans les deux études était respectivement de 9,7 % et 0,9 %. Chez les patients traités par TAGRISSO à raison de 80 mg une fois par jour, la posologie a été réduite à cause d'effets indésirables chez 2,1 % des patients. Le traitement a été arrêté en raison d'effets indésirables chez 4,3 % des patients. Les patients avec des antécédents médicaux de PID, PID médicamenteuse, pneumopathie radiante ayant reçu un traitement par des stéroïdes, ou les patients avec une PID cliniquement active ont été exclus des études cliniques. Les patients avec des anomalies cliniquement significatives du rythme et de la conduction cardiaque, tels que mesurés par un électrocardiogramme (ECG) au repos (p. ex. intervalle QTc supérieur à 470 ms) ont été exclus de ces études. La FEVG des patients a été évaluée à l'inclusion puis toutes les 12 semaines. **Liste tabulée des effets indésirables** Les effets indésirables ont été répartis par catégorie de fréquence dans le Tableau 2 en se basant, lorsque c'est possible, sur l'incidence des événements indésirables comparables survenus chez les 1142 patients atteints d'un CBNPC et positifs à une mutation EGFR qui ont reçu TAGRISSO à la dose quotidienne de 80 mg dans les études FLAURA, AURA1, AURA2, AURA3, AURA4, AURA2 et AURA1. Les effets indésirables sont présentés selon la classification par classe de systèmes d'organes (SOC) de MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence, les effets indésirables les plus fréquents figurant en premier. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est basée sur la convention CIOMS I et est définie de la manière suivante : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1000, <1/100), rare (≥1/10000, <1/1000), très rare (≥1/10000), indéterminé (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 2. Effets indésirables rapportés dans les études FLAURA et AURA1 (SOC MedDRA - Terme MedDRA : Fréquence globale (tous grades CTCAE) selon la convention CIOMS ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE) Affections respiratoires, thoraciques et médastinales :** Terme MedDRA : Pneumopathie interstitielle diffuse ; Fréquence globale (tous grades CTCAE) selon la convention CIOMS : Très fréquent (9,9 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE : 1,5 % **Affections gastro-intestinales :** Terme MedDRA : Diarrhée ; Fréquence globale (tous grades CTCAE) selon la convention CIOMS : Très fréquent (49 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE : 1,2 % ; Terme MedDRA : Stomatite ; Fréquence globale (tous grades CTCAE) selon la convention CIOMS : Très fréquent (20 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE : 0,2 % **Affections oculaires :** Terme MedDRA : Kératite ; Fréquence globale (tous grades CTCAE) selon la convention CIOMS : Peu fréquent (0,7 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE : 0,1 % **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Terme MedDRA : Rash ; Fréquence globale (tous grades CTCAE) selon la convention CIOMS : Très fréquent (47 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE : 0,9 % ; Terme MedDRA : Sécheresse de la peau ; Fréquence globale (tous grades CTCAE) selon la convention CIOMS : Très fréquent (33 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE : 0,1 % ; Terme MedDRA : Périonychie ; Fréquence globale (tous grades CTCAE) selon la convention CIOMS : Très fréquent (3,1 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE : 0,3 % ; Terme MedDRA : Prurit ; Fréquence globale (tous grades CTCAE) selon la convention CIOMS : Très fréquent (17 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE : 0,1 % ; Terme MedDRA : Erythème polymorphe ; Fréquence globale (tous grades CTCAE) selon la convention CIOMS : Peu fréquent (0,33 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE : 0 % ; Terme MedDRA : Syndrome de Stevens-Johnson ; Fréquence globale (tous grades CTCAE) selon la convention CIOMS : Rare (0,02 %) ; Terme MedDRA : Kallusite cutanée ; Fréquence globale (tous grades CTCAE) selon la convention CIOMS : Peu fréquent (0,26 %) **Investigations :** Terme MedDRA : Allongement de l'intervalle QTc\* ; Fréquence globale (tous grades CTCAE) selon la convention CIOMS : Peu fréquent (0,9 %) **Conclusions basées sur les résultats des tests présentés comme des changements de grade CTCAE :** Terme MedDRA : Diminution du nombre de plaquettes\* ; Fréquence globale (tous grades CTCAE) selon la convention CIOMS : Très fréquent (64 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE : 1,6 % ; Terme MedDRA : Diminution du nombre de leucocytes\* ; Fréquence globale (tous grades CTCAE) selon la convention CIOMS : Très fréquent (68 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE : 1,5 % ; Terme MedDRA : Diminution du nombre de lymphocytes\* ; Fréquence globale (tous grades CTCAE) selon la convention CIOMS : Très fréquent (67 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE : 7,2 % ; Terme MedDRA : Diminution du nombre de neutrophiles\* ; Fréquence globale (tous grades CTCAE) selon la convention CIOMS : Très fréquent (35 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE : 4,1 % ; \* Il s'agit de données cumulatives des études FLAURA et AURA (AURA3, AURA2 et AURA1), seuls les événements survenus chez des patients ayant reçu au moins une dose de TAGRISSO dans le cadre du traitement qui leur a été attribué sont résumés. \* Classification du National Cancer Institute, critères communs de terminologie des Effets Indésirables (NCI CTCAE/CTC, version 4.0) ; \* Inclut les cas rapportés sous les termes groupes suivants : pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie inflammatoire ; \* Événements de grade 5 (fatal) selon la classification CTCAE ont été rapportés ; \* Inclut les cas rapportés sous les termes groupes suivants : kératite, kératite ponctuée, érosion de la cornée, anomalie de l'épithélium cornéen ; \* Inclut les cas rapportés sous les termes groupes suivants pour les TI de type rash : rash généralisé, rash érythémateux, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash papuleux, rash pustuleux, rash prurigineux, rash vésiculeux, rash folliculaire, érythème, folliculite, acné, dermatite, dermatite acroïme, éruption médicamenteuse, érosion cutanée ; \* Inclut les cas rapportés sous les termes groupes suivants : sécheresse cutanée, fissures cutanées, fissures cutanées, xérose, eczéma, xérodémie ; \* Inclut les cas rapportés sous les termes groupes suivants : anomalies du lin linguéal, inflammation du lin linguéal, infection du lin linguéal, coloration anormale des ongles, pigmentation des ongles, anomalies au niveau des ongles, toxicité unguéale, dystrophie unguéale, infection unguéale, striures unguéales, onycholyse, onychoclasie, onychose, onychomadose, onychomachie, périonychie ; \* Inclut les cas rapportés sous les termes groupes suivants : prurit, prurit généralisé, prurit des paupières ; \* Outre des 1142 patients inclus dans les études AURA et FLAURA ont présenté un érythème polymorphe. Des cas d'érythème polymorphe ont également été rapportés après commercialisation, incluant 7 signalements provenant d'une étude de surveillance post-commercialisation (n = 3578) ; \* Un événement a été rapporté dans une étude post-commercialisation et la fréquence a été déduite des études FLAURA, AURA et de l'étude post-commercialisation (N = 4720) ; Fréquence estimée. La limite supérieure de l'IC 95 % pour l'estimation ponctuelle est 3/1142 (0,26%) ; \* Représente l'incidence des patients qui avaient un allongement de l'intervalle QTcF >500 ms ; \* Représente l'incidence des résultats de laboratoire, et non pas des événements indésirables rapportés. Les résultats de sécurité dans les études mono-bras de Phase 2 AURA1 et AURA2 sont en général cohérents avec ceux observés dans les bras TAGRISSO de 80 mg ont rapporté une fréquence plus élevée d'effets indésirables correspondant en termes de nature, de sévérité et de fréquence. **Description d'effets indésirables sélectionnés** **Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)** Dans les études FLAURA et AURA, l'incidence des pneumopathies interstitielles diffuses était de 10,4 % chez les patients d'origine ethnique japonaise, de 1,8 % chez les patients asiatiques d'origine ethnique non japonaise et de 2,8 % chez les patients non asiatiques. Le délai médian de survenue de la pneumopathie interstitielle diffuse ou de effets indésirables à type de pneumopathie interstitielle diffuse était de 85 jours (voir rubrique "Misses en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). **Allongement de l'intervalle QTc** Sur les 1142 patients des études FLAURA et AURA traités par TAGRISSO 80 mg, 0,9 % des patients (n = 10) ont présenté un QTc supérieur à 500 ms, et 3,6 % des patients (n = 41) ont présenté une augmentation de plus de 60 ms par rapport au QTc de référence. Une analyse pharmacocinétique pharmacodynamique portant sur TAGRISSO a prouvé une augmentation concentration-dépendante de l'allongement de l'intervalle QTc. Aucun trouble du rythme en relation avec l'intervalle QTc n'a été rapporté dans les études FLAURA et AURA (voir rubriques "Misses en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). **Effets gastro-intestinaux** Dans les études FLAURA et AURA, une diarrhée a été rapportée chez 49 % des patients parmi lesquels 39 % étaient des événements de grade 1, 8,0 % de grade 2 et 1,2 % de grade 3 ; aucune événement de grade 4 ou 5 n'a été rapporté. Une diminution de la dose a été requise chez 0,2 % des patients et une interruption de la dose a été requise chez 1,4 %. Un événement (n = 1) a été rapporté en association avec TAGRISSO 80 mg ont rapporté une fréquence plus élevée d'effets indésirables, et la durée médiane des événements de grade 2 était de 19 jours et de 7 jours, respectivement. **Événements hématologiques** Chez les patients traités par TAGRISSO, les nombres médians de leucocytes, de lymphocytes, de neutrophiles et de plaquettes ont diminué en début de traitement. Ils se sont stabilisés avec le temps puis sont restés au-dessous de la limite inférieure de la normale. Des événements indésirables de type leucopénie, lymphopénie, neutropénie et thrombopénie ont été rapportés ; la plupart de ces événements étaient d'intensité légère ou modérée et n'ont pas entraîné d'interruption de traitement. **Personnes âgées** Dans FLAURA et AURA (N = 1142), 43 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, et 13 % étaient âgés de 75 ans et plus. Comparé aux sujets plus jeunes (< 65 ans), les personnes âgées de 65 ans ont rapporté davantage d'effets indésirables ayant conduit à des modifications de dose du médicament à l'étude (interruption du traitement ou diminution de dose) (13,4 % versus 7,6 %). Les types d'événements indésirables rapportés étaient similaires quel que soit l'âge. Les patients plus âgés ont rapporté plus d'effets indésirables de grade 3 ou plus par rapport aux patients plus jeunes (13,4 % versus 9,3 %). Dans l'ensemble, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre les sujets et les sujets plus jeunes. Un profil de sécurité et des données d'efficacité comparables ont été observés dans les études de Phase 2 AURA. **Effets indésirables de grade 3 ou plus** Les patients avec un faible poids (< 50 kg) recevant TAGRISSO 80 mg ont rapporté une fréquence plus élevée d'effets indésirables de grade 3 (52 % versus 35 %) et d'allongement du QTc (14 % versus 4 %) que les patients avec un poids plus important (≥ 50 kg). **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique:** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madou. Site internet : [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - e-mail : [adversedrugreactions@tagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@tagg-afmps.be) ; **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpital de Braibus, Rue du Morvan, 54 151 VANDELBOURG LES NANCY CEDEX. Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 - Fax : (+33) 3 83 65 61 33 - E-mail : [crpv@nancy.fr](mailto:crpv@nancy.fr) ou : Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvois, L-2120 Luxembourg. Tél. : (+352) 2478 5932 - Fax : (+352) 2478 5916 - E-mail : [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu) Lien pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html> ; **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Suède ; **6. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/16/1086/001 (40 mg x 30 comprimés pelliculés) ; EU/1/16/1086/002 (80 mg x 30 comprimés pelliculés) ; EU/1/16/1086/003 (40 mg x 28 comprimés pelliculés) ; **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE AU JOUR TEXTE 09/2020** Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>



\*Ramaalingam SS, Gray JE, Ohe Y, et al. Osimertinib vs. construct EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): Final overall survival analysis [oral presentation]. Presented at: European Society of Medical Oncology; September 27-October 1, 2019; Barcelona, Spain. Abstract LBAS.

NS ID XL-1587-Revision date 10/2020-1B

# L'amorti des chaussures comme facteur de risque possible pour les blessures en course à pied ?

*La course à pied, c'est bon pour la santé. Les experts médicaux et le grand public sont d'accord sur ce point. Courir est bon à la fois pour le corps et l'esprit, prévient des maladies, réduit le stress et permet de garder la ligne. Il n'est donc pas surprenant que la course à pied soit l'un des sports les plus populaires.*



Mais malgré tous ces bienfaits, elle entraîne également un nombre relativement élevé de blessures, notamment sur les membres inférieurs.

Un projet de recherche conjoint entre le *Luxembourg Institute of Health* (LIH) et le Decathlon SportsLab a été élaboré afin d'étudier le rôle du système d'amorti des chaussures de course dans la prévention des blessures, mais aussi d'autres facteurs de risque qui déterminent les blessures résultant de la course à pied.

L'étude contrôlée et randomisée a été réalisée au Luxembourg par le LIH et a impliqué 848 coureurs récréatifs en bonne santé. Cette étude a examiné les aspects suivants: 1. l'effet de l'amorti de la chaussure sur le risque de blessure; 2. l'influence de la masse corporelle sur le risque de blessure; 3. le rôle du poids corporel dans la relation entre l'amorti de la chaussure

et le risque de blessure; 4. l'influence de l'amorti de la chaussure sur la biomécanique de la course; 5. les facteurs biomécaniques associés au risque de blessure; et 6. l'influence du poids corporel sur la biomécanique de la course. Les résultats publiés à ce jour portent sur les quatre premiers aspects.

## Les chaussures de l'étude ne différaient que par leurs propriétés d'amorti

Les participants se sont vus attribuer au hasard l'un des deux prototypes de chaussures, qui ne différaient que par leurs propriétés d'amorti, et ont été testés à leur vitesse de course préférée sur un tapis roulant équipé de plateforme de force au début de l'étude. Tous les participants ont ensuite été invités à poursuivre leur pratique habituelle de la course à pied six mois durant et à enregistrer toutes les

activités d'entraînement et les blessures - c'est-à-dire toutes les douleurs physiques qui ont réduit ou interrompu la course pendant au moins sept jours - dans le système «TIPPS» (*Training and Injury Prevention Platform for Sport*).

## 848 coureurs ont parcouru 220.014 km pendant six mois

Les 848 coureurs de loisir ont totalisé 24.170 séances de course. Au total, 220.014 km ont ainsi été parcourus avec les chaussures de course de l'étude. Le poids moyen des hommes était de 78,2 kg et celui des femmes de 62,8 kg. Sur une période de six mois, 128 participants (15%) ont déclaré au moins une blessure liée à la course dans le système TIPPS. L'incidence était de 5,7 blessures pour 1.000 heures de course. Les chevilles (26%), les genoux (22%) et le bas des

jambes (18%) sont les plus touchés. L'inflammation des tendons (48%) et les lésions musculaires (19%) sont les types de pathologies les plus fréquents.

## L'amorti des chaussures influence le risque de blessure

L'étude a montré que les coureurs ayant reçu la version raide des chaussures de course présentaient un risque de blessure nettement plus élevé. Cependant, le poids des participants n'influçait pas directement le risque de blessure.

Aucune association significative n'a été trouvée entre l'indice de masse corporelle ou entre le pourcentage de masse grasse et le risque de blessure. Cependant, les résultats ont révélé que les joggeurs plus légers observaient un risque plus élevé de se blesser avec des chaussures de course raides, alors qu'aucun effet de la chaussure n'a été observé chez les coureurs plus lourds, contrairement à ce que l'on pourrait croire d'ordinaire.

On peut donc en conclure que les athlètes plus légers devraient utiliser des chaussures plus amortissantes.

## Une force d'impact verticale plus élevée dans la version souple

L'étude a également révélé que la force d'impact verticale maximale pendant la course, généralement considérée comme un facteur de risque de blessures, était plus élevée dans le groupe qui courait avec la version souple que dans le groupe de comparaison.

Toutefois, les tests de biomécanique de la course à pied réalisés au laboratoire n'ont pas permis de mettre en évidence de différences dans le taux de charge entre les deux types de chaussures. Comme le risque

«des athlètes plus légers devraient utiliser des chaussures plus amortissantes.»

de blessure était plus faible dans le groupe qui courait avec les chaussures souples, l'étude en conclut que l'effet bénéfique d'un amorti accru n'est donc pas dû à une diminution de la force d'impact et du taux de charge.

## Une question de santé importante pour la population

«En tant qu'institution de recherche publique, notre institut s'occupe des questions de santé importantes pour la population. La course à pied étant un sport populaire, nous sommes heureux de pouvoir contribuer à la clarification des facteurs de risque de blessures dues à la course à pied grâce à cette étude», souligne Laurent Malisoux, Physical Activity, Sport & Health research group, Department of Population Health, LIH. «Nous espérons que les résultats de notre projet de recherche commun pourront

contribuer durablement à la prévention des blessures», continue Laurent Malisoux.

«Le travail du Decathlon SportsLab se concentre à la fois sur la protection des sportifs et sur l'amélioration de leurs performances. Les résultats scientifiques d'études telles que celle-ci sont intégrés dans le développement de nos équipements sportifs, soutenant ainsi les sportifs du monde entier dans leurs activités physiques», explique Nicolas Delattre, Decathlon SportsLab, département des sciences du mouvement. ■

Lisez le rapport complet de l'étude à l'adresse suivante: <https://bit.ly/3kyuOGm>

D'autres analyses de l'ensemble des données collectées au cours de l'étude sont en cours.





## La technologie 3D et la digitalisation au service de l'orthodontie

*Semper Luxembourg est allé à la rencontre de Jean-Philippe Becker, médecin-dentiste spécialiste en orthodontie et propriétaire associé des Cabinets d'orthodontie Becker & Associés depuis 2016. C'est avec passion qu'il nous expliqua comment l'apport des nouvelles technologies et une dynamique d'innovation au sein de l'équipe permet de garantir aux patients une excellence durable, personnalisée et sécurisée des traitements orthodontiques.*

*Céline Buldgen*

Pionniers dans la digitalisation de l'orthodontie au niveau européen dès 2013, les Cabinets d'orthodontie Becker & Associés utilisent les scanners intra-buccaux et impriment en 3D leurs modèles orthodontiques.

«L'introduction des scanners intra-oraux et de l'impression 3D dans nos opérations a révolutionné la façon dont nous travaillons. L'expérience patient au cabinet, le processus orthodontique comme «cœur de notre métier» et la relation avec les médecins-externes et laboratoires, s'en retrouvent nettement améliorés. Entre-temps, nous ne sommes naturellement pas les seuls au Luxembourg à nous être dotés de scanners intra-oraux, et c'est très bien ainsi afin que la profession puisse évoluer», nous expliqua Jean-Philippe Becker.

### **Digitalisation: en quoi consiste-t-elle ?**

En début de traitement, le praticien enregistre un scan (non-irradiant) de la

surface des dents et des gencives du patient. Le scanner intra-oral s'avère être une excellente alternative à la méthode traditionnelle d'empreinte dentaire qui consistait à utiliser une pâte à base d'alginate ou siliconée. Jean-Philippe Becker: «Cette méthode traditionnelle, souvent redoutée par les patients, peut générer de l'inconfort et des réflexes nauséux. Ainsi, l'arrivée sur le marché des premiers scanners intra-oraux en 2013 a permis, non seulement d'apporter un certain confort au patient, mais également de dédramatiser la prise d'empreinte d'un point de vue patient, d'améliorer l'hygiène de nos interventions, ainsi que la précision des empreintes orthodontiques. Les modèles d'empreinte 3D digitalisée sont ensuite stockés sur nos serveurs sécurisés (Tier IV Eurohub, Gasperich) sous un fichier de format .STL pendant 10 ans selon le code de déontologie, puis détruits après 10 ans selon le RGPD.»

Au niveau des technologies 3D, il existe également la possibilité de ré-

aliser des Conebeam-CT, qui sont une sorte de «CT-Scan» mais moins irradiant. Cette technique d'imagerie 3D existe déjà en nombre très limité dans des hôpitaux luxembourgeois mais est autorisée depuis plusieurs années dans les 3 pays voisins en cabinet privé et sous certaines conditions. Jean-Philippe Becker s'en réjouit: «Il est dès lors possible, si nécessaire, de faire une radiographie en 3D et d'ensuite la superposer avec le modèle 3D obtenu par scanner intra-oral. Ce procédé est très utile dans la prise en charge des cas cliniques complexes devant bénéficier d'un traitement ortho-chirurgical. Nous utilisons depuis 2018 le Conebeam-CT dans notre cabinet localisé à Trèves en Allemagne, ce qui nous donne une certaine expérience en ce domaine. Une chose est sûre, si on a accès au fichier original, ce type d'imagerie offre beaucoup plus de possibilités que de la simple visualisation en 3D... planification, prévision de la fin de traitement, impression 3D...»



## L'impact de la technologie 3D

Élément moteur de l'innovation, la technologie 3D offre de nombreuses opportunités:

### 1. Pour le patient:

- Confort grandement amélioré grâce au remplacement de l'empreinte silicone encombrante et inconfortable des dents du patient par un scan 3D totalement indolore, et ceci tout au long du traitement.
- Prévisualisation des dents droites avant le début du traitement.
- Meilleure précision de l'appareil orthodontique personnalisé résultant du scan 3D de grande finesse digitale, et donc une meilleure efficacité du traitement orthodontique.
- Impression directe et planifiée des gouttières de stabilisation en fin de traitement (stockage digital des gouttières ré-imprimables en 2 heures sur demande du patient).

Jean-Philippe Becker: «Grâce à la visualisation en 3D de la situation avant/ après traitement, les patients peuvent plus facilement comprendre le fonctionnement des appareils d'orthodontie et leur efficacité. Ils ont en effet une meilleure idée des étapes mises en place pour leur traitement orthodon-

«La prévisualisation en 3D permet à l'orthodontiste de mieux maîtriser les étapes du traitement en vue d'optimiser les résultats.»

*Jean-Philippe Becker*

tique ainsi qu'une image précise du projet final. On peut donc très facilement se mettre d'accord sur le résultat attendu et les objectifs recherchés par l'orthodontiste et par le patient. En effet, avec les moules en plâtre et sans prévisualisation préalable, les patients avaient du mal à exprimer leur attentes parce qu'ils n'ont pas forcément la même conception d'un alignement droit des dents que l'orthodontiste»

- Sécurité de stockage des données personnelles et des données personnelles sensibles des patients (Datacenter EUROHUB Gasperich TIER IV).

### 2. Pour les médecins partenaires et autres intervenants de soins:

- Rapidité et facilitation de la communication entre le Cabinet et ses partenaires.
- Diminution des radiographies inutiles (partage des RX existantes).
- Meilleure prise en charge grâce au partage des données avec transparence des résultats de traitement.

Jean-Philippe Becker: «Avec l'accord des patients, les modèles 3D digitalisés peuvent être partagés avec leurs dentistes à travers notre système de dossiers partagés sécurisé sur le cloud Becker (niveau TIER IV). Les modèles 3D digitalisés peuvent également être partagés avec des laboratoires externes ayant signé avec le cabinet l'engagement sur le respect du RGPD. Enfin, les modèles 3D ainsi que toute photographie, dossier, photo, radiographies, sont accessibles à travers nos 6 cabinets (Dudelange, Luxembourg, Kirchberg, Ettelbrück, Luxembourg-Merl et Trèves) qui fonctionnent en réseau.»

### 3. Pour le Cabinet d'orthodontie:

Le fait de pouvoir prendre autant d'empreintes qu'on veut sans inconfort et sans gaspillage de matériaux,

conduit à une maîtrise renforcée du processus orthodontique end-to-end (du scan début de traitement à la production in-house des gouttières de stabilisation de fin de traitement).

«Grâce à la prévisualisation en 3D, l'orthodontiste a la possibilité de visualiser les différentes étapes du traitement orthodontique, le projet final ainsi que les différents objectifs à atteindre. En cours ou en fin de traitement, une superposition entre la situation momentanée et le projet final, lui permet un contrôle optimal et plus sécurisé du traitement. Il peut ainsi mieux comprendre l'ampleur des mouvements dans l'espace et en déterminer la faisabilité, tout en respectant les angles et le cadre d'intervention. Bien que l'entièreté des détails d'ajustement ne peuvent être entièrement prédéterminés à l'avance, nous avons gagné en précision et en vitesse d'analyse.», commenta Jean-Philippe Becker.

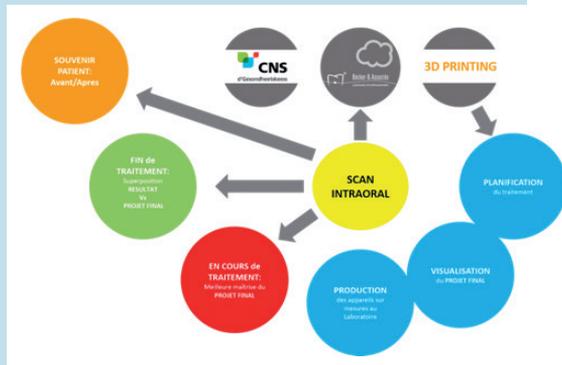
- Fort gain de place grâce au stockage numérique qui remplace les modèles physiques encombrants (capacité de stockage numérique importante et facilement accessible).
- Permet une approche bien plus Durable et Eco-Friendly de la Dentisterie, car il n'y a plus de consommation de produits ou matériaux à usage



## Les différents usages du scan intra-oral :

Le scan intraoral est enregistré sur le Cloud sécurisé pour données médicales, avec les phases suivantes :

- Impression des modèles 3D
- Envoi à la CNS des modèles ou du fichier .stl dans le futur
- Planification des étapes de traitement par le praticien
- Visualisation du PROJET orthodontique FINAL avant de commencer le traitement, afin de se mettre d'accord avec le patient sur les objectifs du traitement.
- Production des appareils orthodontiques sur mesure au laboratoire, grâce au scan et l'accès sécurisée et partagé via le Cloud avec les partenaires (dentistes généralistes, laboratoires, chirurgiens, médecin traitant etc...)
- En cours de traitement: réévaluation par scan intraoral afin de maîtriser la voie vers le projet final. Cette étape restait jusqu'à présent très imprécise avec les pâtes à empreintes traditionnelles qui déchiraient la pâte d'empreinte...d'où une sécurité de traitement augmentée
- Fin de traitement: superposition du RESULTAT et comparaison avec le PROJET FINAL initialement prévu.
- Souvenir pour le patient avant et après traitement orthodontique
- Sauvegarde du scan 10 ans sur le CLOUD sécurisé en conformité avec le RGPD.



unique... (porte-empreinte, silicone, alginate, plâtre, etc.) ou des aller-retours en voiture au Laboratoire.

«Dans les années à venir, il sera possible d'aller encore plus loin dans l'exploitation de la digitalisation et d'un système d'avantage eco-responsable. Par exemple, les fichiers d'impression 3D pourraient être envoyés à la CNS. Ce serait ensuite à la CNS de décider d'imprimer ou non les modèles. Encore une fois, cela éviterait des zones de stockage non nécessaires et une forte baisse des livraisons de modèles», précisa le spécialiste en orthodontie.

- Contribution à la collectivité et gestion des anciens modèles physiques.

Jean-Philippe Becker, qui possède une expérience en impression 3D depuis 2014, expliqua également: «Nous avons la possibilité de paramétrer l'imprimante 3D pour qu'elle fonctionne de nuit, ce qui nous donne un énorme avantage en terme de délais et de disponibilité pour le patient. Egalement, pendant le confinement, nous avons

fait tourner nos 6 imprimantes 3D non-Stop. Alors que nos activités étaient complètement à l'arrêt, j'ai pris l'initiative d'imprimer en 3D plus de 350 visières de protection faciale. Ainsi, très rapidement, nous avons pu fournir in extremis des faceshields à la garde dentaire nationale qui avait été organisée en un temps record par le Dr Carlo Ahlborn de l'AMMD et le Dr Tom Ulveling du Collège Médical. Le restant des Faceshield a été offert à des consoeurs et confrères demandeurs pour protéger leurs équipes lors de la reprise.»

### Excellence & satisfaction des patients

Dans une démarche d'amélioration continue de la qualité des soins et de la sécurité des données médicales, les Cabinets d'orthodontie Becker & Associés ont mis en place diverses procédures, processus et protocoles. «Nos docteurs et assistants ont reçu des formations internes à la digitalisation (sous forme de formations générales, workshops,

présentations, etc.) développées par nos soins dans le but d'uniformiser la digitalisation auprès de nos patients.», souligna Jean-Philippe Becker.

Il ajouta: «Nos statistiques internes d'impression de modèles orthodontiques 3D démontrent l'essor de la digitalisation, contribuant à l'augmentation régulière de la satisfaction de nos patients mesurée par enquête ces 5 dernières années.»

### Les avantages de la technologie 3D et de la digitalisation dans le domaine de l'orthodontie:

- meilleur confort et compréhension du patient,
- flexibilité élevée,
- approche plus durable et éco-responsable,
- délais plus courts,
- modèles plus précis et d'apparence plus professionnelle (se cassent moins et sont plus légers),
- meilleure communication entre les parties prenantes: patient, orthodontiste, dentiste, chirurgien maxillo-facial, CNS...

Sources:

- Interview de Jean-Philippe Becker, médecin-dentiste, spécialiste en orthodontie, et associé propriétaire des Cabinets Becker & Associés depuis 2016.

«Le stockage physique des modèles en plâtre est obligatoire pendant 10 ans. Grâce au Cloud sécurisé, ce stockage est devenu virtuel et grâce à l'imprimante 3D rapidement accessible.»

*Jean-Philippe Becker*



# INUVAIR®

## Inuvair® NEXThaler® 100/6 3-pack<sup>1</sup> (conditionnement de 3 inhalateurs)



## ASTHME/BPCO

**DENOMINATION DU MEDICAMENT:** Inuvair Nexthaler 100 microgrammes/6 microgrammes par inhalation, poudre pour inhalation. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque dose mesurée de 10 mg contient: 100 microgrammes de dipropionate de béclométhasone anhydre et 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté. C'est équivalent à une dose délivrée (à partir de l'embout buccal) de 81,9 microgrammes de dipropionate de béclométhasone anhydre et 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté. Excipients à effet notoire: Chaque inhalation contient 9,9 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Poudre pour inhalation. L'inhalateur multidoses contient une poudre blanche ou blanc cassé. **DONNEES CLINIQUES: Indications thérapeutiques:** ASTHME: Inuvair Nexthaler est indiqué en traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée; chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée «à la demande». Ou, chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. Inuvair Nexthaler est indiqué chez l'adulte. **BPCO:** Traitement symptomatique des patients présentant une BPCO sévère (VEMS <50% de la valeur prédite) et des antécédents d'exacerbations répétées, et qui présentent des symptômes significatifs malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée. **Posologie et mode d'administration:** Voir inhalation. **ASTHME:** Inuvair Nexthaler ne doit pas être utilisé en première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme. La posologie de Inuvair Nexthaler est individuelle et doit être ajustée en fonction de la sévérité de la maladie. Que ce soit à l'initiation ou pendant les phases d'adaptation du traitement, si le dosage disponible de l'association fixe ne permet pas d'ajuster la posologie de chacun des principes actifs en fonction de l'état clinique du patient, bêta-2 agonistes et corticostéroïdes doivent être administrés individuellement. La distribution en particules de taille extrême rend nécessaire un ajustement posologique lorsque les patients remplacent une formulation caractérisée par une distribution de particules de taille non extrême par un inhalateur. Lors de ce remplacement de traitement, la dose journalière totale recommandée de dipropionate de béclométhasone pour Inuvair Nexthaler est plus faible que celle des traitements délivrant du dipropionate de béclométhasone en particules non extrêmes et doit être adaptée aux besoins de chaque patient. Cependant, un ajustement posologique n'est pas nécessaire chez les patients remplaçant Inuvair, solution pour inhalation en flacon pressurisé par Inuvair Nexthaler, poudre pour inhalation. Il existe deux stratégies de traitement: **A. Traitement d'entretien:** Inuvair Nexthaler est utilisé pour le traitement d'entretien régulier avec, séparément, un bronchodilatateur à action rapide comme médicament de crise. **B. Traitement d'entretien et des symptômes:** Inuvair Nexthaler est utilisé pour le traitement d'entretien régulier et quand nécessaire en cas de symptômes. **A. Traitement d'entretien:** Il faut conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur bronchodilatateur séparé à action rapide, en tant que médicament de crise. **Posologies recommandées chez l'adulte âgé de 18 ans et plus:** Une à deux inhalations deux fois par jour. La dose journalière maximale est de 4 inhalations par jour. **B. Traitement d'entretien et des symptômes:** Les patients prennent une dose d'entretien quotidienne d'Inuvair Nexthaler et utilisent aussi Inuvair Nexthaler, en cas de besoin, en réponse à la survenue de symptômes de l'asthme. Il faut conseiller aux patients de toujours avoir à disposition Inuvair en tant que médicament de crise. On doit particulièrement envisager un traitement d'entretien et des symptômes par Inuvair Nexthaler chez les patients avec: - un contrôle de l'asthme insuffisant et qui nécessite fréquemment un médicament de crise. - des antécédents d'exacerbations de l'asthme requérant une intervention médicale. Il est conseillé de surveiller étroitement les effets indésirables dépendant de la dose chez les patients qui utilisent régulièrement un nombre élevé d'inhalations supplémentaires d'Inuvair Nexthaler pour le traitement des symptômes. **Posologies recommandées chez l'adulte âgé de 18 ans et plus:** La dose d'entretien recommandée est une inhalation deux fois par jour (une inhalation le matin et une inhalation le soir). Si nécessaire, en cas de symptômes, les patients doivent prendre une inhalation supplémentaire. Si les symptômes persistent après quelques minutes, une inhalation supplémentaire est encore possible. La dose journalière maximale est de 6 inhalations. Il est fortement conseillé aux patients, qui nécessitent une utilisation fréquente des inhalations supplémentaires quotidiennes, de consulter un médecin. Ces patients doivent être soumis à un examen médical et leur traitement d'entretien doit être reconsidéré. **Posologies recommandées chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans:** La sécurité et l'efficacité d'Inuvair Nexthaler chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Inuvair Nexthaler ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de 5 à 11 ans en raison de problèmes de sécurité. Les données disponibles pour cette tranche d'âge sont récapitulées dans les rubriques 5.1 et 5.2. du RCP. Les données cliniques actuellement disponibles chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans sont récapitulées dans les rubriques 4.6 et 5.1 du RCP, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être effectuée. Le médecin vérifiera régulièrement que le dosage prescrit d'Inuvair Nexthaler est adapté pour un traitement optimal du patient et qu'il n'est changé que sur avis médical. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale permettant d'obtenir le contrôle des symptômes. Lorsque celui-ci est obtenu avec la posologie minimale recommandée de Inuvair Nexthaler, l'administration d'un corticoïde seul pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace. Les patients devront être informés de la nécessité de poursuivre le traitement de façon régulière et quotidienne, même si la symptomatologie a régressé. **BPCO: Posologies recommandées chez l'adulte âgé de 18 ans et plus:** Deux inhalations deux fois par jour. **Populations particulières:** Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez les sujets âgés. Il n'existe pas de donnée concernant l'emploi de Inuvair Nexthaler en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 5.2 du RCP). **Mode d'administration:** Nexthaler est un inhalateur actionné par la respiration. Les patients atteints d'asthme modéré et sévère ou une BPCO sont en mesure d'exercer un débit inspiratoire suffisant pour déclencher la libération de la dose de Nexthaler (voir la rubrique 5.1 du RCP). La délivrance de Inuvair Nexthaler est indépendante du débit inspiratoire, dans l'intervalle des débits que cette population de patients peut atteindre avec l'inhalateur. L'utilisation correcte de l'inhalateur Nexthaler est essentielle pour le succès du traitement. Il doit être recommandé aux patients de lire attentivement la notice et de suivre les instructions qui y sont présentées. Pour des raisons pratiques, le prescripteur trouvera ces instructions ci-dessous. Le nombre de doses s'affichant dans la fenêtre du boîtier ne diminue à la fermeture du couvercle que si le patient a effectué une inhalation avec l'inhalateur. Le couvercle de l'inhalateur ne doit être ouvert que lorsque cela est nécessaire. Lorsque le patient a ouvert l'inhalateur, mais n'a pas pratiqué d'inhalation et qu'il a fermé le couvercle, la dose est renvoyée dans le réservoir de poudre situé à l'intérieur de l'inhalateur; la dose suivante peut être inhalée en toute sécurité. Les patients doivent se rincer la bouche ou se gargariser à l'eau ou encore se brosser les dents après l'inhalation (voir rubrique 4.4 du RCP). **MODE D'EMPLOI DE L'INHALATEUR NEXHALER:** Inuvair Nexthaler 100/6 est disponible en deux tailles d'inhalateurs: un inhalateur contenant 120 inhalations et un inhalateur contenant 180 inhalations. A. Contenu du conditionnement: Pour les informations sur le contenu du conditionnement, voir rubrique 6.5. Si le contenu du conditionnement ne correspond pas à la liste reprise sous la rubrique 6.5 du RCP, rincez votre inhalateur à la personne vous l'ayant délivré afin d'en obtenir un nouveau. B. Misses en garde générales et précautions d'emploi: Ne pas retirer l'inhalateur du sachet si vous n'avez pas l'intention de l'utiliser immédiatement. N'utilisez votre inhalateur que conformément aux indications. Gardez le couvercle fermé jusqu'à ce que vous utilisiez votre inhalateur pour administrer une dose. Lorsque vous n'utilisez pas votre inhalateur, conservez-le dans un endroit propre et à l'abri de l'humidité. N'essayez pas de démonter votre inhalateur Nexthaler pour une raison quelconque. C. Principales caractéristiques de votre inhalateur Nexthaler: Administrer une dose avec votre inhalateur Nexthaler n'exige que trois étapes simples: Ouvrir, Inhaler, Fermer. D. Avant d'utiliser un nouvel inhalateur Nexthaler: 1. Ouvrez le sachet et sortez votre inhalateur. N'utilisez pas votre inhalateur si le sachet n'est pas scellé ou est endommagé - retournez-le à la personne qui vous l'a délivré afin d'en obtenir un nouveau. Utilisez l'étiquette sur la boîte pour écrire la date d'ouverture du sachet. 2. Inspectez votre inhalateur. Si votre inhalateur est cassé ou apparaît endommagé, retournez-le à la personne qui vous l'a délivré afin d'en obtenir un nouveau. 3. Vérifiez la fenêtre du compteur de doses. Si votre inhalateur est neuf, le nombre "120" ou "180" s'affichera dans la fenêtre du compteur de doses. N'utilisez pas un nouvel inhalateur si le nombre affiché est inférieur à "120" ou "180" - retournez-le à la personne qui vous l'a délivré afin d'en obtenir un nouveau. E. Comment utiliser votre inhalateur Nexthaler: Si vous n'êtes pas sûr de recevoir votre dose correctement, contactez votre pharmacien ou votre médecin. Si vous n'êtes pas sûr que le compteur de doses a décompté une dose après une inhalation, attendez la prochaine prise programmée et prenez la normalement. Ne prenez pas de dose supplémentaire. E.1. Ouvrir: 1. Maintenez votre inhalateur fermement en position verticale. 2. Vérifier le nombre de doses restantes: tout chiffre compris entre "1" et "120" ou "180" montre que l'inhalateur contient des doses restantes. Si la fenêtre du compteur de doses affiche "0", il ne reste aucune dose - jetez votre inhalateur et obtenez-en un nouveau. 3. Ouvrir entièrement le couvercle. 4. Avant d'inhaler le médicament, expirez autant que vous le pouvez sans être gêné. N'expirez pas dans votre inhalateur. E.2. Inhaler: Restez, si possible, debout ou assis en position verticale lors de l'inhalation. 1. Amenez votre inhalateur à votre bouche et placez vos lèvres autour de l'embout buccal. Ne touchez pas l'orifice d'aération en tenant votre inhalateur. N'inhaliez pas à travers l'orifice d'aération. 2. Inspirez rapidement et profondément par la bouche. Vous pouvez sentir un goût lorsque vous prenez votre dose. Vous devez entendre ou ressentir un dé clic lorsque vous prenez votre dose. N'inhaliez pas par le nez. Ne retirez pas votre inhalateur de vos lèvres au cours de l'inhalation. 3. Retirez votre inhalateur de votre bouche. 4. Retenez votre respiration pendant 5 à 10 secondes ou aussi longtemps que vous le pouvez sans être gêné. 5. Expirez lentement. N'expirez pas dans votre inhalateur. E.3. Fermer: 1. Replacez votre inhalateur en position verticale et fermez entièrement le couvercle. 2. Vérifiez que le compteur de doses a reculé d'une unité. 3. Si vous devez prendre une autre dose, répétez les étapes E.1 à E.3. F. Nettoyage: Normalement, il n'est pas nécessaire de nettoyer votre inhalateur. Le cas échéant, vous pouvez nettoyer votre inhalateur après utilisation avec un lingon ou un tissu sec. Ne nettoyez pas votre inhalateur avec de l'eau ou d'autres liquides. Laissez-le sec. G. Conservation et élimination: Pour les informations sur les conditions de conservation et les instructions d'élimination, voir rubriques 6.4 et 6.6 du RCP. **Contre-indications:** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. **Effets indésirables:** Les effets indésirables constituent l'effet indésirable des médicaments. Au cours d'une étude clinique de 12 semaines sur Inuvair Nexthaler, des tremblements ont été observés uniquement avec le schéma posologique le plus élevé (deux inhalations deux fois par jour), ils sont apparus plus fréquemment au début du traitement et ont été d'intensité légère. Aucun patient n'est sorti de l'étude à cause des tremblements. **Expérience chez les patients asthmatiques au cours des études cliniques:** La sécurité d'emploi de Inuvair Nexthaler a été évaluée au cours d'études cliniques contrôlées versus placebo, dans lesquelles 719 patients âgés de 12 à 17 ans, atteints d'un asthme de sévérité variable, ont été exposés au médicament. Les incidences des effets indésirables indiqués dans le tableau ci-dessous font référence aux patients asthmatiques âgés de 12 à 17 ans, et sont basées sur les résultats de deux études cliniques pivots ayant porté sur l'administration de Inuvair Nexthaler aux posologies recommandées dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) pendant une période de 8 à 12 semaines. Aucun trouble psychiatrique n'a été observé au cours des études cliniques sur Inuvair Nexthaler, mais ils ont été inclus dans le tableau comme potentiel effet indésirable de classes corticostéroïdes inhalés. Les effets indésirables observés sous traitement par une association fixe de dipropionate de béclométhasone et de formotérol (Inuvair Nexthaler) sont indiqués ci-après. Ils sont classés par organes. La définition des fréquences est la suivante: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1.000 et < 1/100), rare (≥ 1/10.000 et < 1/1.000) et très rare (≤ 1/10.000), inconnu (ne pouvant être estimé à partir des données disponibles). **Infections et infections:** Rhinopharyngite (Peu fréquent), Candidose orale (Peu fréquent) - Pneumonie (chez les patients atteints de BPCO) (Fréquent) - Troubles du métabolisme et de la nutrition: Hypertrioléciémie (Peu fréquent) - **Affections psychiatriques:** Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression, agressivité, troubles du comportement (principalement chez l'enfant) (Fréquence inconnue) - **Affections du système nerveux:** Tremblement (Fréquent); Céphalée (Peu fréquent) - **Affections oculaires:** Vision floue (voir rubrique 4.4 du RCP) (Inconnu) - **Affections cardiaques:** Tachycardie (Peu fréquent); Bradycardie sinusale (Peu fréquent); Angine de poitrine (Peu fréquent); Ischémie myocardique (Peu fréquent) - **Affections respiratoires thoraciques et médiastinales:** Irritation de la gorge, crise d'asthme (Peu fréquent); Dyspnée (Peu fréquent); Douleur oropharyngée (Peu fréquent); Dysphonie (Peu fréquent); Toux (Peu fréquent) - **Affections gastro-intestinales:** Nausée (Peu fréquent) - **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Fatigue (Peu fréquent); Irritabilité (Peu fréquent) - **Investigations:** Allongement de l'espace QT à l'électrocardiogramme (Peu fréquent); Diminution du cortisol libre urinaire (Peu fréquent); Diminution du cortisol sanguin (Peu fréquent); Augmentation de la kaliémie (Peu fréquent); Augmentation de la glycémie (Peu fréquent); Mauvaise progression des ondes à l'électrocardiogramme (Peu fréquent). Parmi les effets indésirables observés, ceux qui sont typiques du formotérol sont les suivants: tremblement, céphalées, tachycardie, bradycardie sinusale, angine de poitrine, ischémie myocardique et allongement de l'intervalle QTc. Les effets indésirables spécifiques du dipropionate de béclométhasone sont les suivants: rhinopharyngites, candidose orale, dysphonie, irritation de la gorge, irritabilité, diminution du cortisol libre urinaire, diminution du cortisol sanguin, augmentation de la glycémie. Les effets indésirables supplémentaires non observés au cours de l'expérience clinique avec Inuvair Nexthaler, mais généralement associés à l'administration par inhalation du dipropionate de béclométhasone sont les infections buccales fongiques et la pneumonie. Des troubles du goût ont occasionnellement été notifiés au cours d'un traitement par les corticostéroïdes inhalés. Veuillez-vous reporter à la rubrique 4.4 du RCP pour les mesures permettant de minimiser la survenue d'infections buccales fongiques, de candidose orale et de dysphonie. Les corticoïdes par voie inhalée (par exemple le dipropionate de béclométhasone) peuvent avoir des effets systémiques, surtout en cas d'utilisation prolongée de doses fortes. Il peut s'agir des phénomènes suivants: syndrome de Cushing, symptômes cushingoides, freinage surrénalien, diminution de la densité minérale osseuse, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, cataracte et glaucome (voir aussi rubrique 4.4 du RCP). Les effets indésirables supplémentaires non observés au cours de l'expérience clinique avec des doses thérapeutiques de Inuvair Nexthaler, mais généralement associés à l'administration de 2-agonistes comme le formotérol sont les suivants: palpitations, fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachycardie, hypokaliémie potentiellement grave et augmentation/diminution de la pression artérielle. Des cas de dysfonction, de sensations vertigineuses, d'agitation et d'anxiété ont occasionnellement été rapportés au cours du traitement par le formotérol inhalé. Le formotérol peut également induire des crampes musculaires et une myalgie. Des réactions d'hypersensibilité telles que rash, urticaire, prurit, rythme et œdème des yeux, de visage, des lèvres et de la gorge (angioedème) ont également été notées. Comme avec les autres traitements par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut survenir, avec une aggravation immédiate du sifflement, de la toux et un essoufflement après l'administration de la dose (voir également rubrique 4.4). **Population pédiatrique:** D'après les données pharmacocinétiques disponibles, la sécurité d'Inuvair Nexthaler n'est pas démontrée chez les enfants âgés de 5 à 11 ans. Les informations cliniques recueillies chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans sont limitées (voir rubriques 4.2, 5.1 et 5.2 du RCP). Au cours d'une étude clinique randomisée de 12 semaines menée chez des adultes et des adolescents, 162 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints d'un asthme modéré à sévère ont reçu Inuvair Nexthaler ou la formulation en solution pour inhalation pressurisée correspondante, à la dose d'une ou deux inhalations deux fois par jour; la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables n'ont pas été différents chez l'adolescent par rapport à l'adulte. **Déclaration des effets indésirables suspects:** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: **Belgique:** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madrid. Site internet: www.afmps.be, e-mail: adverse.reactions@afmps.be. **Luxembourg:** Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Alameda Montoni - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél: (+352) 2478 5592, Fax: (+352) 2479 5615. E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire: <http://www.sante.public.lu/fr/procédure-sante>. **France:** Agence nationale de sécurité sanitaire de la médecine, du médicament et des produits de santé, Ministère-santé/direction-santé/div-pharmacie-medicaments/index.html **MODE DE DELIVRANCE:** Sur prescription médicale. **TITULAIRE DE LAURISORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** CHIESI S.p.A., Via S. Maria, 10, 37060 Biadene di Telve, Trentino, Italie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** BE432013. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION:** Date de première autorisation: 13/12/2012. **DATE DE DERNIÈRE RENOUVELLEMENT:** 02/05/2017. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 09/2020.



# Les trains sanitaires 1914/18

*Un premier wagon ferroviaire fut aménagé à l'improviste en Italie, pour rapatrier les victimes de la guerre d'indépendance (1848/49) en 1848 - les premiers balbutiements des transports ferroviaires de soldats blessés. La guerre comme moteur du développement des moyens techniques.*

La guerre de Crimée opposa, de 1853 à 1856, l'Empire russe à une coalition formée de l'Empire ottoman, de la France, du Royaume-Uni et du royaume de Sardaigne: en 1855 les Britanniques mirent en service un chemin de fer d'une dizaine de kilomètres depuis le port de Balaklava jusque sur les hauteurs. Celui-ci facilita considérablement l'approvisionnement de leurs troupes - les wagons, tirés par des machines fixes ou des chevaux, pouvaient transporter chaque jour plusieurs dizaines de tonnes de munitions et de provisions. La voie servit également au transport des blessés et elle est considérée comme le premier train hôpital de l'histoire: un premier train sanitaire y circula le 2 avril 1855.

La France, rival traditionnel de l'Angleterre, allait démontrer qu'on pouvait faire mieux ! Par décret du 15 novembre 1856 Napoléon III avait créé un camp militaire sédentaire en Champagne - à Mourmelon/Châlons; il l'inaugurera le 30 août 1857. Dans un premier temps le camp était destiné aux manœuvres militaires et il était en permanence le lieu de réunion de

25.000 à 30.000 soldats. Il se mua rapidement en une vitrine de l'armée impériale française, en théâtre de propagande - 25 km le séparaient de la ville de Châlons qui depuis 1851 était commodément accessible depuis Paris. D'où le raccordement rapide du camp au réseau ferroviaire - pour son aspect pratique tout comme pour son aspect pub: la Compagnie des Chemins de Fer de l'Est fut chargée d'établir une ligne reliant la voie ferrée Paris-Strasbourg au camp, le décret de concession étant signé le 3 juillet 1857.

En 1857 plusieurs wagons furent aménagés pour évacuer des blessés du lazaret de Mourmelon vers l'hôpital de la ville de Châlons :

*„Die Wagen waren zu 5 Bänken mit 25 Sitzplätzen eingerichtet und mit 2 Matratzen für Liegende. Die Sitze konnten als Tragbahnen verwendet werden und wurde so ein Umbetten vermieden“ (Wilhelm Roth, Leistungen und Fortschritte auf dem Gebiete des Militär-Sanitätswesens, Berlin 1874 p.51).*

- des bancs convertibles en brancards...

*Dr Henri Kugener*

*Train sanitaire français. Toute guerre n'est grande que sous un seul aspect: celui de la misère (CPA collection de l'auteur).*

Pendant la guerre de sécession américaine (1861-1865) le chirurgien militaire Jonathan LETTERMANN (1824-1872) et le médecin Elisha HARRIS (1824-1884) développaient des wagons ferroviaires plus sophistiqués équipés d'une suspension élastique des brancards, d'une ventilation, d'un WC, d'une cuisine et d'une petite pharmacie (1863): chaque wagon était une entité autonome et complète pouvant être rattachée à n'importe quel train.

Le développement en Europe n'allait pas vers des wagons autonomes mais des trains entiers spécialisés.

## La France

En 1873 la Société française de secours aux blessés militaires présentera à l'exposition universelle de Vienne un train sanitaire modèle comportant une voiture pour les médecins, une pharmacie, trois 'wagons-ambulances' - déjà exposés à l'exposition de 1867 à Paris - avec des lits superposés ou des

bancs pour les blessés assis, un réfectoire, une cuisine.

Des ambulances rien que virtuelles. En fait dans l'éventualité d'une guerre l'armée comptait adapter en toute vitesse des wagons civils, en prenant modèle sur le train modèle de 1873. Ce n'est qu'en 1889 que la France s'offrira cinq trains sanitaires permanents, composés de 23 voitures chacun, dont seize pour blessés couchés, deux pour le personnel de service, deux pour la pharmacie et les services de lingerie, trois pour les services de cuisine et les provisions diverses.

## L'Allemagne

L'Allemagne adoptera le système américain des wagons 4<sup>ème</sup> classe et la suspension des brancards au moyen d'anses en cuir. Quand la guerre franco-prussienne éclata en 1870 les armées de Prusse, du Württemberg et d'autres pays allemands disposaient en tout de 36 trains, financés majoritairement par les états, les villes ainsi que par des fondations comme le „Vereinslazarettzug G2 Stadt Cöln, Stiftung v. Mevissen“. Chaque train comprenait des wagons de provision, de combustibles, de cuisine, 2 douzaines de wagons pour malades et blessés, un wagon pour le personnel médical, un pour le personnel féminin, un pour le service de l'administration. Un détail qui peut paraître curieux: le train de la fondation Mevissen comportait un wagon-chapelle avec des vitraux en verre coloré et un autel pour lire la messe – les donatrices Mathilde (1848-1924) et Mélanie (1853-1923) v. Mevissen bien qu'issues d'un milieu libéral avaient manifestement une estime pour l'aspect religieux de la souffrance humaine.

L'équipement des wagons évoluait avec les années, la composition des trains variait. Mais en principe, c'était avec ce genre de trains qu'en 1914 les Allemands s'en allaient en guerre.

„Die Armeen besaßen für jedes Armeekorps eine Kriegslazarett-Abteilung. Der Transport der Verwundeten

«Le train de la fondation Mevissen comportait un wagon-chapelle avec des vitraux en verre coloré et un autel pour lire la messe.»

*in die Etappen bzw. in die Heimat war Aufgabe der Krankentransport-abteilungen. Der Transport der Verwundeten in heimatliche Lazarette (Garnisonslazarette, Vereinslazarette etc.) wurde mit Lazarettzügen durchgeführt, die eigens für den Transport erkrankter oder verwundeter Soldaten hergerichtet waren. Die Erkrankten und Verwundeten wurden mit sogenannten „Wundtäfelchen“ versehen, die an Mantel oder Hemdknopfloch sowie am Waffenrock befestigt wurden. Insgesamt wurden im Verlauf des ersten Weltkrieges im Durchschnitt monatlich 86.300 Verwundete und Kranke in die Heimat transportiert, die dort angekommen vielfach von freiwilligen Hilfsorganisationen“ (Rotes Kreuz, Samaritervereine, Verbände der Genossenschaft etc.) mit Hilfe freiwilliger Krankenpfleger versorgt wurden.*

Un service sanitaire parfaitement organisé, à en croire les rapports dans la presse:

„Soweit die Hilfslazarettzüge keine Küchenwagen haben, geschieht die Verpflegung an eigenen Verpflegestationen. Den genannten Zügen ist eine entsprechende Zahl von Ärzten, Sanitätsunter-offizieren und Militärkrankenwärtern beigegeben. In Ausrüstung und Verwendung entsprechend sind die Hilfslazarettzüge der freiwilligen Krankenpflege. Die Krankenzüge werden nach Bedarf, wenn irgend möglich nur aus Personenwagen zusammengestellt und dienen dem Transport Leichtverwundeter und Leichtkranker. Sie haben dementsprechend keine ärztliche Begleitung, Pflegepersonal der freiwilligen Krankenpflege ist beigegeben. (...) Die Verpflegung und Behandlung kranker Kriegsgefangener ist die gleiche wie die der Kranken

der eigenen Armee“ (Luxemburger Wort, 23 septembre 1914).

## Des wagons chirurgicaux

En 1915 les trains sanitaires allemands étaient complétés par un wagon chirurgical permettant des interventions d'urgence en pleine course. L'idée de cette innovation venait d'un médecin juif:

„Als 'Erfinder' der Lazarettzüge des 20. Jahrhunderts gilt der seinerzeit in Berlin ansässige jüdische Urologe James Israel, geboren am 02.02.1848 in Wien. Anfang des 1. Weltkrieges entwickelte er einen Laz.-Zug, in dem auch während der Fahrt operiert werden konnte und leitete im Jahr 1915 auch dessen ersten Einsatz. Damit wurde quasi eine neue Qualitätsstufe erreicht – vom bis dahin vorherrschenden „Verwundeten-transportzug“ zum wirklichen „Lazarettzug“. Diese Züge wurden gebildet aus 2- bzw. 3-achsigen Bettenwagen für den Verletztentransport, Behandlungswagen und Unterkunftswagen für das medizinische und eisenbahntechnische Personal der Züge, die aus geeigneten Reisezugwagen entsprechend umgebaut worden waren, aus Küchenwagen, die in der Regel durch den Umbau von Gepäckwagen entstanden und aus Vorratswagen. Als Vorratswagen dienten Güterwagen, modifiziert u.a. durch Ausrüstung mit einer Dampfheizung“.

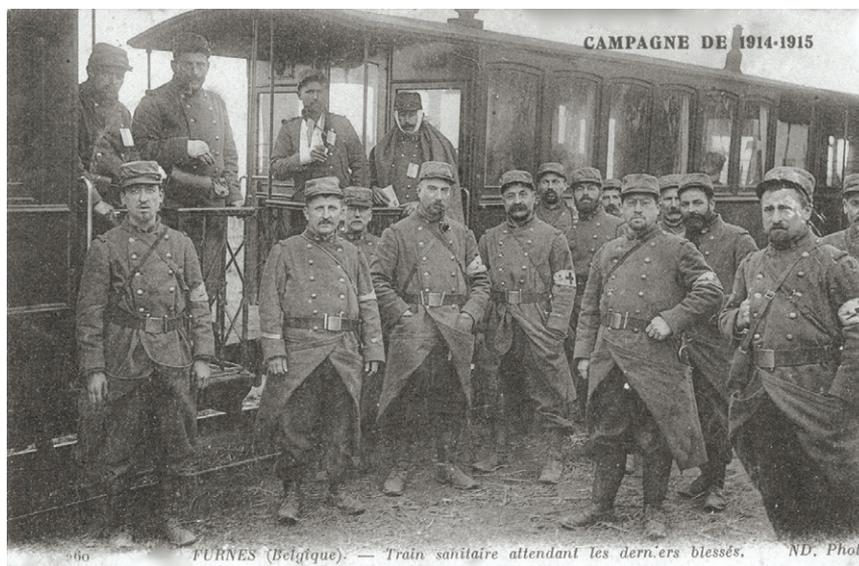
James ISRAEL (1848-1926) n'était pas né à Vienne, mais à Berlin. La confusion vient du fait qu'en 1871 il se rendit à Vienne pour des études médicales d'une durée d'un an. De retour à Berlin il se fit élève du grand chirurgien Bernhard v. LANGENBECK et devint médecin en chef du service chirurgical du „Jüdische Kranken-

haus" en 1875. Un homme extraordinaire qu'on fit venir à Constantinople pour traiter le sultan Mohammed V en juin 1915 et qui eut le droit de porter le titre de professeur sans habilitation. De « wagons pour blessés » les trains étaient devenus des « hôpitaux sur rails ».

### Désorganisation côté français

Le rapport du médecin et député de la Seine Inférieure Louis Amédée PEYROUX (1872-1944) nous renseigne sur la situation désastreuse du côté français :

*„Genf, 17. Aug. In seinem Blatte «L'Homme enchaîné», dessen Erscheinen für vier Tage verboten worden ist, bringt Clemenceau noch Einzelheiten aus der Anklagerede des Abgeordneten Peyroux. Dieser erwähnte u.a., daß bis zum 25. September 1914 250.000 Verwundete aus der Schlacht an der Marne nur nach und nach vom Platz hatten weggeschafft werden können, da es an Transportmitteln und Unterkunft in gleich großer Masse fehlte. Das Kriegsministerium sandte den Kommissaren, die die Fortschaffung der Verwundeten zu leiten hatten, einfach die Weisung, daß sie an einem bezeichneten Ort das Verfügungsrecht über so und so viele Betten hätten, ohne sich vorher darum zu kümmern, ob auch so viele Betten dort in der Tat zur Verfügung standen. So kam es, daß die Verwundetenzüge dort ankamen, aber von Ort zu Ort, oft 50 bis 100 Kilometer weit, auf Geratewohl weiterbefördert werden mußten, bis sie untergebracht waren. Es waren zwei oder drei musterhaft eingerichtete Verwundetenzüge vorhanden, aber sie blieben in der Nähe von Paris und dienten dazu, den Besuchern gezeigt zu werden, die sehen sollten, wie die französischen Verwundetenzüge eingerichtet seien. Die wirklichen Verwundetenzüge wurden, so gut es ging, improvisiert aus Güter- und Viehwagen, in denen die Verwundeten auf dem Boden auf*



Train sanitaire français, (CPA collection de l'auteur).

*Stroh liegen mussten (...)* (Luxemburger Wort, 18 août 1915).

Ce cliché avec 4 blessés légers sur la plateforme et 13 infirmiers en attente sur le quai ne montre que la facette anecdotique de ce que les Français continuent d'appeler la 'Grande Guerre'. Les blessés graves transportés en position couchée se retrouvaient très souvent dans des wagons bétailleurs transformés en toute hâte pour recevoir les blessés sur leurs brancards durs et mal montés.

En Allemagne villes et duchés rivali-

saient pour financer des trains ramenant les blessés dans leur patrie pour être répartis sur les hôpitaux locaux : Le cliché montre le „Ver(eins).Laz.Zug L2" mis sur pied en novembre 1914 par le „Dresdner Verein des Roten Kreuzes" (CPA collection de l'auteur).

Des innombrables trains-couchettes :

- 3 Weißenburger Lazarethzüge,
- 10 Preussische Lazarethzüge N° I – X,
- 2 Lazarethzüge de la Croix rouge du Württemberg, financés par le Baron v. Hoenika,



Le cliché montre le „Ver(eins).Laz.Zug L2" mis sur pied en novembre 1914 par le „Dresdner Verni des Roten Kreuzes" (CPA collection de l'auteur).

# SYMBIOSYS

LE MICROBIOTE POUR LA VIE

## alflorex® pour le SCI

Mise en évidence de la diminution  
des symptômes du syndrome du  
côlon irritable y compris:

- ballonnements et gaz
- douleurs abdominales
- diarrhée et constipation

POUR VOTRE SANTÉ  
INTESTINALE

POUR LE MICROBIOTE



alflorex® pour le SCI est un dispositif médical.

Découvrez toute la gamme Symbiosys sur [www.SYMBIOSYS.com](http://www.SYMBIOSYS.com)

BIOCODEX  
Benelux

- 1 Sanitätszug du Berliner Hilfsverein,
- 4 Lazarethzüge des villes de Cologne, Frankfort, Hambourg, Hattingen et Mayence,
- 4 trains hospitaliers bavarois, composés chacun de plus de 40 wagons
- 4 trains du pays de Bade, du Palatinat, de Saxe et du Württemberg,
- Vereins-Lazarettzug „R3“ Herzog Ernst August
- Vereins-Lazarettzug „von Hindenburg“, organisé par le „Mobilmachungsausschuss Posen“,
- Vereins-Lazarettzug „S“ mis sur pied par le „Württ. Landesverein vom Roten Kreuz“ de Stuttgart,
- Vereins-Lazarettzug „R“ de la Croix rouge, financé par le „Zentralkomitee der Deutschen Rote Kreuz-Vereine“,
- Vereins-Lazarettzug „M3“ financé par la Loge maçonnique Deutschland VIII Berlin,
- Vereins-Lazarettzug „A4“ du „Ländliche Kreis Sachsen-Anhalt“,
- Vereins-Lazarettzug de la ville de Halle a.S.,
- Vereins-Lazarettzug „F1“ de la ville de Trèves, financé par la Croix rouge et le „Vaterländischer Frauenverein“ de la Ville et j’en passe.

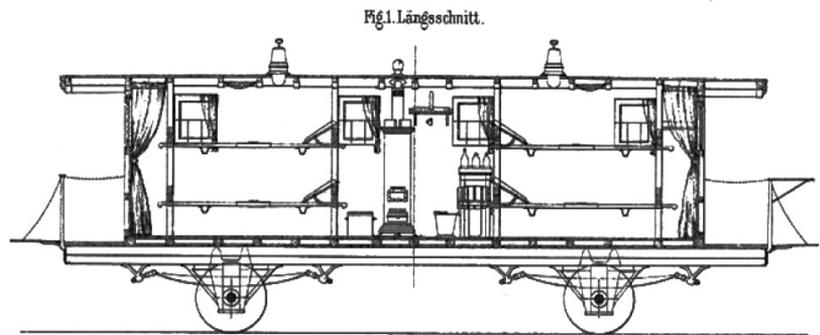
Ces trains étaient protégés par la Convention de Genève interdisant toute attaque d’un objet marqué par une croix rouge sur fond blanc. Il est intéressant de lire que certains transports eurent lieu frauduleusement sous ce couvert:

„München. 18. Nov. (..) An den aus 31 Wagen bestehenden Lazarettzug waren 3 Güterwagen angehängt. Davon waren 2 mit Liebesgaben beladen, im 3. befanden sich Pferde unter Aufsicht von zwei Offiziersdienern“ (Luxemburger Bürger-Zeitung, 19 novembre 1914).

## En Gare de Luxembourg

Un pays neutre enclavé entre les belligérants - en résultait un trafic intense en gare de Luxembourg, de Wiltz et de Esch/Alzette:

## Krankwagen der Preussischen Sanitätszüge I-IX.



Ce wagon prussien de 1914 transportait 4 blessés d’un côté et 6 de l’autre.

„Kriegsgefangene und Verwundete. Gestern [...] passierten Züge mit Verwundeten: Franzosen, Belgiern und Deutschen. Ab und zu sieht man Schwerverwundete am Bahnhof verladen. Man erschauert bei dem Gedanken, daß viele derselben erst vor einigen Wochen ihre Heimat als kräftige, gesunde Männergestalten verlassen haben, und nun als Krüppel oder dem Siechtum und dem Tode geweiht von den Schlachtfeldern fortgeschafft werden. Unwillkürlich kommt einem der Gedanke an die ganze inhaltschwere Bedeutung der Fürbitte der Allerheiligentanei: „Vor Pest, Hunger und Krieg bewahre uns, o Herr!“ (Luxemburger Wort, 28 août 1914).

„Wiltz, 1. September. Der Durchzug von Verwundetenzügen durch Wiltz dauert noch immer an und auch Züge mit Kriegsgefangenen folgen“ (Luxemburger Wort, 2 septembre 1914).

Le va et vient des blessés et moribonds ne manqua pas d’impressionner nos populations:

„Sieh Dir die endlosen Verwundetenzüge an mit all ihrem Jammer, ihrer Gebrochenheit, ihren blutigen Körper-Ruinen – diese Haufen von Elend, Schmerz und Tod!“ (Krieg und Weltanschauung, Exposé de monsieur Frédéric Mack, rédacteur et secrétaire général du Lux. Kathol. Volksvereins, impr. St. Paul Luxembourg 1914 p.15).

„Remich, 7. Okt. (..) Täglich hören mir noch aus dem fernen Westen den Kanonendonner einer Riesenschlacht, wie die Weltgeschichte noch keine gesehen hat. (..) Tag und Nacht schleichen Eisenbahnzüge mit verwundeten Soldaten an uns vorüber“ (Luxemburger Wort, 8 octobre 1914).

„Grevmacher 31. Oktober. Allerheiligen Allerseelen! Niemals haben wir dieses Fest unter so besonderen Umständen erlebt wie dieses Jahr. Zwar sind wir räumlich und völkisch ziemlich von den Ereignissen entfernt, die das heurige Allerseelenfest zu einem besonders schaurigen Gedenktage machen; aber in den Verwundetenzügen, die über unsere Eisenbahnen rollen, in den einsamen Särgen, die über unsere Straßen gefahren werden, tritt uns übergenug von dem Elend entgegen, das über die Menschheit gekommen ist“ (Obermosel-Zeitung, 31 octobre 1914).

„Esch a.d. Alz.. 30. Aug. Vor einem Jahre trafen die ersten Verwundeten-transporte in Esch ein: eine Anzahl starb in den hiesigen Lazaretten und wurde in einem gemeinsamen Grabe beigesetzt. In Erinnerung daran veranstaltete heute der deutsche Kriegerverein eine kleine Gedenkfeier und legte zwei Kränze auf dem Grabe nieder“ (Luxemburger Wort, 29 août 1915).

Des trains qui avaient sans doute transité par le grand-duché:

„Trier, 24. Febr. Ein Lazarettzug traf heute früh mit etwa 200 Verwundeten für die hiesigen Hospitäler auf dem Westbahnhof ein. Auch die Sanitätswagen der Straßenbahn wurden in Dienst gestellt“ (Luxemburger Wort, 25 février 1916).

„Trier, 29. Februar. Ein Lazarettzug traf heute mittag vom westlichen Kriegsschauplatz hier ein, der Verwundete für die hiesigen Hospitäler brachte. Alle verfügbaren Sanitätswagen wurden in Dienst gestellt“ (Luxemburger Wort, 1<sup>er</sup> mars 1916).

## Collision avec un train luxembourgeois

„Luxemburg. Eisenbahnunfall. Heute morgen lief in der Stadt das Gerücht eines Eisenbahn-unglückes um, das sich auf der Strecke Luxemburg-Wasserbillig ereignet haben sollte. Wir erfahren darüber folgendes: Von Luxemburg fuhr gegen 6 Uhr ein deutscher Lazarettzug in der Richtung nach Trier ab. Zu gleicher Stunde bewegte sich ein Kokzug von der Station Oetringen nach Luxemburg zu. Die beiden, Züge stießen zwischen dem Hämmerstälchen und der Station Sandweiler-Kontern, auf offener Strecke, ungefähr bei Kilometer 4, aufeinander. Wegen der langsamen Fahrt der beiden Züge wurde ein größeres Unglück vermieden. Bei dem Anprall flogen die Puffer der Lokomotiven ab und die Stirnlaternen wurden eingedrückt. Der hinter der Lokomotive des Kokzuges fahrende Packwagen wurde teleskopiert. Der hintere Teil desselben stellte sich aufrecht. Von den beiden nächstfolgenden Kokswagen wurden die Seitenwände eingedrückt und der Kok auf die Geleise geworfen. Ein weiterer geschlossener Wagen wurde stark beschädigt. Von dem Personal dieses Zuges erlitt der 20jährige ledige Bremser Olinger aus Neudorf schwere Verletzungen, während andere Beamte leichter verletzt wurden. Der Verkehr auf der Strecke war bis in den Morgen hinein

gehemmt. Ein 2. Bericht der uns soeben von unserm Korrespondenten zugeht, sagt: Von dem Zugpersonal des Güterzuges, wurden soweit wir in Erfahrung bringen konnten, 3 Bedienstete, der Lokomotivführer und Heizer, sowie ein Schaffner schwer verletzt. Der Schaffner, namens Olinger aus Neudorf, ist inzwischen an den erlittenen Verletzungen gestorben. Der Materialschaden ist bedeutend. Der Personen- und Güterverkehr mußte auf dieser Strecke bis nachmittags eingestellt werden. Das Unglück dürfte auf den herrschenden Nebel, welcher dem Zugpersonal die Aussicht auf der Strecke behinderte, zurückzuführen sein. Zahlreiche Neugierige wanderten den ganzen Tag über der Unfallstelle“ (Escher Tagblatt, 10 septembre 1917). Pas un mot sur l'impact de cet accident sur le train sanitaire allemand...

Des trains sanitaires qui ne traversaient pas toujours le grand-duché:

„Brüssel, 29. Sept. Die deutsche Regierung hat wissen lassen, daß sie Befehl erteilt hat, die belgischen Lazarettzüge durchzulassen. Es handelt sich um einige belgische Sanitätszüge, die Belgien Polen geschenkt hat. Die Züge fahren über Köln, Berlin, Posen, Warschau. Anfänglich sollte auch Luxemburg berührt werden“ (Luxemburger Wort, 29 septembre 1920).

## Un train sanitaire civil luxembourgeois...

A côté du service sanitaire aux armées existait un service dépendant des sociétés ferroviaires, donc de droit civil. En 1900 les cheminots luxembourgeois créèrent un service sanitaire pour garantir une aide médicale rapide en cas de gros accident sur le réseau. Le médecin du chemin de fer attiré Guillaume KROMBACH (1866-1936) de former le personnel sanitaire (Bürger- und Beamtenzeitung, 8 mai 1900). Bien plus surprenant: la mise sur pied



**Atozet**®  
(ezetimibe/atorvastatine, MSD)

LU-ATO-00008 • Date of last revision: 04/2020.

d'un train sanitaire sur notre territoire ! La compagnie ferroviaire Guillaume-Luxembourg était une société sans personnel ni matériel roulant – elle était ce qu'on appelle une société fermière qui confiait l'exploitation de son réseau à d'autres compagnies. De 1871 à 1918, les réseaux de chemin de fer d'Alsace-Lorraine et du Luxembourg étaient exploités par la «Direction générale impériale des chemins de fer d'Alsace-Lorraine». Dans le cas qui nous intéresse, c'est donc la EL (Elsaß-Lothringische Gesellschaft) qui assurait les transports – c'est de cette société (de droit allemand entre 1871 et 1918) que dépendait le matériel roulant, les wagons sanitaires et médicaux en particulier.

*„(..) Sie [l'administration des Chemins de fer] hält ferner beständig im Bahnhof zu Luxemburg einen Hilfszug zur Abfahrt bereit, wenn ein größeres Unglück sich ereignen sollte. Dieser Hilfszug ist ausgerüstet mit Rettungsmitteln für alle möglichen Fälle: mit Maschinen zur „Aufgleisung“ resp. Freimachung der Bahn bei Entgleisung, mit einer nicht geringen Zahl von Tragbahnen zum Transport von Verwundeten usw. Der interessanteste Teil dieses Hilfszuges ist der Aertzewagen. Er enthält sehr praktisch eingerichtete Betten, Verbandmittel für jede Art von Verunglückten, Arzneien, chirurgische Instrumente selbst für die schwierigsten Fälle“ (Luxemburger Wort, 24 septembre 1904).*

*„Hilfeleistung bei Eisenbahnunfällen. Aus Anlaß des Zugzusammenstoßes der vorigen Woche ist es sicher interessant zu hören, daß die Wilhelm-Luxemburg-Eisenbahn beständig auf Bahnhof Luxemburg einen Hilfszug zur Abfahrt bereit hält für den Fall, wo ein größeres Unglück schnelle Hilfe erforderlich machen sollte. Dieser Hilfszug ist ausgerüstet mit Rettungsmitteln für alle möglichen Fälle: mit Maschinen zur Freimachung der Bahn bei Entgleisung, mit einer nicht geringen Zahl von Tragbahnen zum Trans-*

*port von Verwundeten usw. Er enthält sehr praktisch eingerichtete Betten, Verbandmittel für jede Art von Verunglückten, Arzneien, chirurgische Instrumente selbst für die schwierigsten Fälle. Vorige Woche sollte der neu organisierte Rettungsdienst erprobt werden. In der Nacht vom 20. zum 21. Sept. wurde eine Alarmierung zu einer in Metzerville fingierten Entgleisung befohlen. Um 12 Uhr nachts traf der Befehl zur Abfahrt des Hilfszuges nach Diedenhofen hier ein und schon um 12 Uhr 40 Minuten fuhr derselbe mit dem neu eingerichteten Aertzewagen und 22 Mann unter Leitung des Betriebswerkmeisters ab. Bei der Ankunft in Metzerville [frç. Metzerville], wo auch schon Hilfszüge von Metz und Diedenhofen eingetroffen waren, wurden dann vom Rettungspersonal die verschiedenen Uebungen vorgenommen“ (Obermoselzeitung, 27 septembre 1904).*

Les activités des chemins de fer Guillaume-Luxembourg étant assurés par la EL, c'est cette société avec siège à Strasbourg qui surveillait les exercices de sécurité:

*„Bettemburg. 25. Nov. Heute Abend gegen 7 Uhr fand eine Probealarmierung auf dem Bahnhof statt. Der Aertzewagen und der Hilfszug mit den Mannschaften des Samariterdienstes von Luxemburg war eingetroffen. In Gemeinschaft mit den aus Bettemburg im Samariterwesen ausgebildeten Mannschaften fanden unter Leitung der Aerzte und höheren Beamten von Straßburg die praktischen Uebungen statt“ (Obermosel-Zeitung, 28 novembre 1913).*

### **...en service pendant la guerre**

Brancards, pansements, médicaments et instruments chirurgicaux en plus d'un personnel bien formé et entraîné: on était préparé pour toutes les éventualités. Une collision en gare de Roodt/Syr d'appeler le train sanitaire sur place en 1915:

*„Roodt a.d. Syr. 30. Juni (Zusammenstoß) Heute morgen früh hielt in hiesiger Station ein Güterzug, der etwas nach 5 Uhr in Luxemburg eintreffen sollte. Ein von Trier kommender Militärzug fuhr um 3,55 Uhr in den Güterzug hinein. 5 Soldaten wurden schwer, aber nicht lebensgefährlich verletzt. 15 trugen leichte Verletzungen davon. Die Verwundeten wurden mit einem Lazarettzug nach Luxemburg gebracht, nachdem ihnen an Ort und Stelle die erste Hilfe durch die Hrn. Dr. Krombach und Dr. Welter zuteil geworden war. Um 8 Uhr folgten die übrigen Mannschaften. Die Aufgleisung konnte noch im Laufe des Morgens erfolgen. Der Materialschaden ist gering“ (Luxemburger Bürgerzeitung, 1<sup>er</sup> juillet 1915).*

Les médecins Guillaume KROMBACH et Michel WELTER (1859-1924) d'apporter les premiers soins médicaux, le docteur KROMBACH établi bd. de la Pétrusse depuis 1894, le docteur WELTER établi rue Nilles depuis 1900.

### **Un train de luxe de passage**

*„Amerikanischer Lazarettzug. Ein mit einigen Hundert bisher in Frankreich zurückbehaltenen deutschen verwundeten Kriegsgefangenen besetzter amerikanischer Lazarettzug kam Ende verfl. Woche, auf dem Wege nach Deutschland, am Hauptbahnhof zu Luxemburg durch“ (Obermosel-Zeitung, 15 juillet 1919).*

*„Hollerich-Bonneweg. Am Samstag nachmittag gegen 3 Uhr passierte am Zentralbahnhof ein amerikanischer Extra-Lazarettzug, zusammengesetzt aus weißlackierten, mit dem modernsten Komfort für Kranke eingerichteten Wagen, welcher etwa 400 verwundete deutsche Kriegsgefangene, deren Gesundheitszustand die Heimbeförderung gestattet, aus verschiedenen französischen Lazaretten nach Deutschland befördert“ (Die Volkstribüne, 16 juillet 1919). ■*



**AXURA® 20 mg 1x par jour**

**AXURA®. Vous-même plus longtemps.  
Ensemble plus longtemps.**

**MENTIONS LÉGALES RESTREINTES Axura® comprimés et solution buvable**

Axura® 10 mg comprimés pelliculés: chlorhydrate de mémantine: 10 mg. Axura® 20 mg comprimés pelliculés: chlorhydrate de mémantine: 20 mg. Axura® 5 mg/pression solution buvable: 1 pression de la pompe (0,5 ml de solution): 5 mg de chlorhydrate de mémantine. Excipients à effet notoire: sorbitol E420 (100 mg/millilitre), potassium (0,5 mg/millilitre). Indication thérapeutique: traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer. Posologie et mode d'administration\*: le traitement doit être initié et supervisé par un médecin entraîné au diagnostic et au traitement de la maladie d'Alzheimer au stade démentiel. Le traitement ne doit commencer qu'avec l'assurance de la disponibilité d'un auxiliaire de soins qui surveillera régulièrement la prise du médicament par le patient. Le diagnostic doit être établi selon les critères en vigueur. La tolérance et la posologie de la mémantine doivent être réévaluées à intervalles réguliers, de préférence dans les 3 mois suivant le début du traitement. Ensuite, le bénéfice clinique de la mémantine et sa tolérance doivent être réévalués à intervalles réguliers selon les critères cliniques en vigueur. Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice thérapeutique est favorable et que le patient tolère le traitement par la mémantine. L'arrêt du traitement par la mémantine doit être envisagé lorsqu'il devient évident qu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique ou si le patient ne tolère pas le traitement. Axura doit être administré une fois par jour, à la même heure chaque jour. Les comprimés et la solution peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. Adultes: la dose maximale recommandée est de 20 mg une fois par jour. La dose d'entretien est atteinte par une progression posologique de 5 mg par semaine au cours des trois premières semaines. A partir de la 4<sup>e</sup> semaine, traitement à la dose d'entretien recommandée soit 20 mg par jour. Insuffisance rénale modérée: 10 mg par jour. Si la tolérance est bonne après au moins 7 jours de traitement, la dose pourra être augmentée jusqu'à 20 mg par jour en suivant le schéma de progression posologique habituel. Insuffisance rénale sévère: 10 mg par jour. Insuffisance hépatique sévère: non recommandé. Contre-indications: hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi\*: prudence chez les patients épileptiques, ayant des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque d'épilepsie. L'association aux antagonistes NMDA doit être évitée. Certains facteurs susceptibles d'augmenter le pH de l'urine peuvent exiger une surveillance étroite du patient. Les patients avec infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive non compensée (NYHA III-IV) ou hypertension artérielle non contrôlée doivent être étroitement surveillés. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions\*: L-dopa, agonistes dopaminergiques, anticholinergiques, barbituriques, neuroleptiques, dantrolène, baclofène, amantadine, kétamine, dextrométhorphan, phénytoïne, cimétidine, ranitidine, procainamide, quinidine, quinine, nicotine, hydrochlorothiazide, warfarine. In vitro la mémantine n'a pas inhibé CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavine monooxygénase, l'époxyle hydrolase ou la sulfatation. Grossesse et allaitement\*. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines\*. Effets indésirables\*: au cours des essais cliniques dans la démence légère à sévère ayant inclus 1784 patients traités par Axura et 1595 patients sous placebo, la fréquence globale des événements indésirables pour Axura ne différait pas de celle du placebo; les événements indésirables étaient en général d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquents recueillis au cours des essais cliniques avec Axura et depuis sa commercialisation sont: hypersensibilité au médicament, somnolence, sensations vertigineuses, hypertension, dyspnée, constipation et céphalée. Surdosage\*. Propriétés pharmacodynamiques\*: médicament anti-démence, code ATC: N06DX01. Le dysfonctionnement de la neurotransmission glutamatergique, en particulier au niveau des récepteurs NMDA, contribue à l'expression des symptômes et à la progression de la maladie dans la démence neurodégénérative. La mémantine est un antagoniste voltage-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA d'affinité modérée. Elle module les effets de taux élevés pathologiques de glutamate qui pourraient aboutir à un dysfonctionnement neuronal. Propriétés pharmacocinétiques\*: biodisponibilité absolue d'environ 100 %; Tmax entre 3 et 8 heures; pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de dose allant de 10 à 40 mg; Vd = 10 l/kg; 45 % de liaison aux protéines plasmatiques. Le taux d'élimination rénale de la mémantine dans des urines alcalines peut être réduit d'un facteur de 7 à 9. Données de sécurité précliniques\*. Excipients\*. Durée de conservation: 4 ans. Flacon après ouverture: 3 mois. Précautions particulières de conservation\*. Nature et contenu de l'emballage extérieur\*: 10 mg: 50 ou 98x1 comprimés; 20 mg: 42 ou 98x1 comprimés; flacons de 50 ml de solution. Précautions particulières d'élimination et manipulation\*. Merz Pharmaceuticals GmbH, Eckenheimer Landstrasse.100, 60318 Frankfurt/Main.





## Concert

### Serge Lama

Serge Lama revient avec un tout nouveau tour de chant qui promet d'être des plus émouvants puisque l'artiste a annoncé qu'il s'agissait de sa dernière tournée. «*Je ne fais pas mes adieux à la chanson, je ne fais pas mes adieux à Paris, je fais mes adieux aux tournées*», précise Serge Lama. «*Il m'était impossible de partir sans aller dire au revoir à toutes ces belles villes mais surtout au public de ces villes qui a rempli mes salles de concert depuis maintenant plus de 55 ans. C'est ce public qui m'a fait et je tiens à le remercier pour sa fidélité en me déplaçant encore une fois chez lui.*» Venez une dernière fois à sa rencontre pour fredonner *Je suis malade, D'aventures en aventures, Les Ballons rouges, Les p'tites femmes de Pigalle ou Femme, femme, femme...*

En accord avec Luana Santonino & Gilbert Coullier Productions.

**Samedi 6 février 2021 au CHAPITO du CASINO 2000 de Mondorf-les-Bains. Tarif: A partir de 55€.**  
Spectacle à 20h30.  
[www.casino2000.lu](http://www.casino2000.lu)

## Concert

### 47TER

Être authentique. L'obsession classique de tout rappeur qui se respecte. Mais l'authenticité, ce n'est pas forcément un CV de criminel patenté ou un C.A.P de bad boy. Prenez 47Ter par exemple: impossible de faire plus vrai que ce trio composé de Pierre Paul, Miguel et Blaise.

Le trio a trouvé la bonne formule : pas de mimétisme gangstérisé, mais de l'autodérision alliée à un flow précis de Pierre Paul, lyriciste et rappeur du groupe qui finit par trouver son nom après avoir trouvé son style: 47Ter.

47Ter prend son art au sérieux. Pierre Paul écrit les textes, le trio compose les musiques. *Petit Prince* est le second titre du groupe à être finalisé dans des conditions artisanales mais avec un sens de la formule et de la mélodie qui transcende les problèmes techniques.

47Ter amène un vent de fraîcheur. C'est un groupe de rap français à suivre.

**Mercredi 7 avril 2021 à la Rockhal. Show à 20h30. [www.rockhal.lu](http://www.rockhal.lu)**



## Concert

### Typh Barrow

Depuis la sortie de son album *RAW* arrivé n°1 des ventes et unanimement salué par la critique, Typh Barrow ne cesse de faire parler d'elle et s'impose comme une artiste incontournable. Artiste complète (auteur-compositeur, musicienne et interprète exceptionnelle).

L'interprète de *Taboo* et *Replacé* est assurément l'une des plus belles voix de la scène belge. Artiste infatigable et véritable bête de scène, elle enchaîne les concerts sold out et les festivals sans interruption depuis 3 ans.

Nommée plusieurs années d'affilée dans la catégorie *Artiste féminine de l'année* aux D6bels Music Awards, Typh Barrow n'est qu'au début d'une grande carrière.

Après avoir rapidement rempli des salles prestigieuses telles que le Cirque Royal de Bruxelles, l'Ancienne Belgique ou encore le Forum de Liège, elle viendra à la Rockhal pour présenter son nouvel album.

**Mercredi 12 mai 2021 à la Rockhal. Show à 20h30. [www.rockhal.lu](http://www.rockhal.lu)**

## C'est mon corps

Martin Winckler, 65 ans, a consacré sa vie à la santé des femmes. Il les a écoutées et soignées dans un cabinet généraliste puis dans un centre de planification et d'IVG. En 2003, il a ouvert un blog consacré à la gynécologie qui reçoit aujourd'hui encore 50.000 visites par mois.

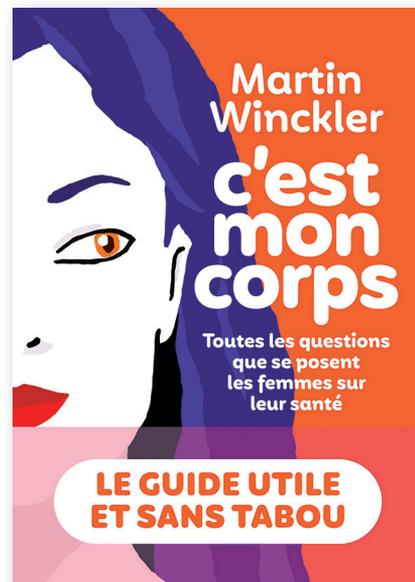
Sandrine Stauner-Facques

Il a écrit des romans (*La Maladie de Sachs*, *Le Chœur des femmes*) et des essais, comme *Les Brutes en blanc*, qui ont largement contribué à faire reconnaître les violences obstétricales et ont mené fin 2019 à la création du label *Maternités bienveillantes*.

Pourquoi ce livre aujourd'hui ? C'est une réponse à la crise de l'autorité médicale. Beaucoup de femmes ne se contentent plus de ce qu'affirme leur médecin. Certaines se tournent vers Internet, où elles trouvent des informations erronées ou partielles. D'autres se tournent vers Martin Winckler. Son site, consacré à la santé des femmes, reçoit chaque jour des milliers de visites. Elles réclament le droit à des réponses argumentées. Elles veulent reprendre le pouvoir sur leur corps et leur santé.

Comment le livre est-il fait ? Il s'adresse à toutes les femmes. Quels que soient leur âge, leur orientation sexuelle ou leur désir ou non de maternité. Le livre est ainsi constitué de grands chapitres thématiques sur les règles, la contraception, la grossesse, les violences obstétricales, etc.

À l'intérieur de chacune de ces parties se trouvent des questions qui sont régulièrement posées à Martin Winckler. Ses réponses sont claires, argumentées avec les dernières connaissances scientifiques, des points à retenir, des



conseils.

Enfin, l'auteur complète chaque chapitre par une liste de recommandations à lire ou à regarder: sites, films, romans... ■

AVANTAGES  
**Semper**  
LUXEMBOURG

### GAGNEZ

> Des exemplaires de *C'est mon corps* de Martin Winckler

Pour participer, envoyer un email à [avantages@dsb.lu](mailto:avantages@dsb.lu)

(Seuls les gagnants, tirés au sort, seront personnellement avertis.)

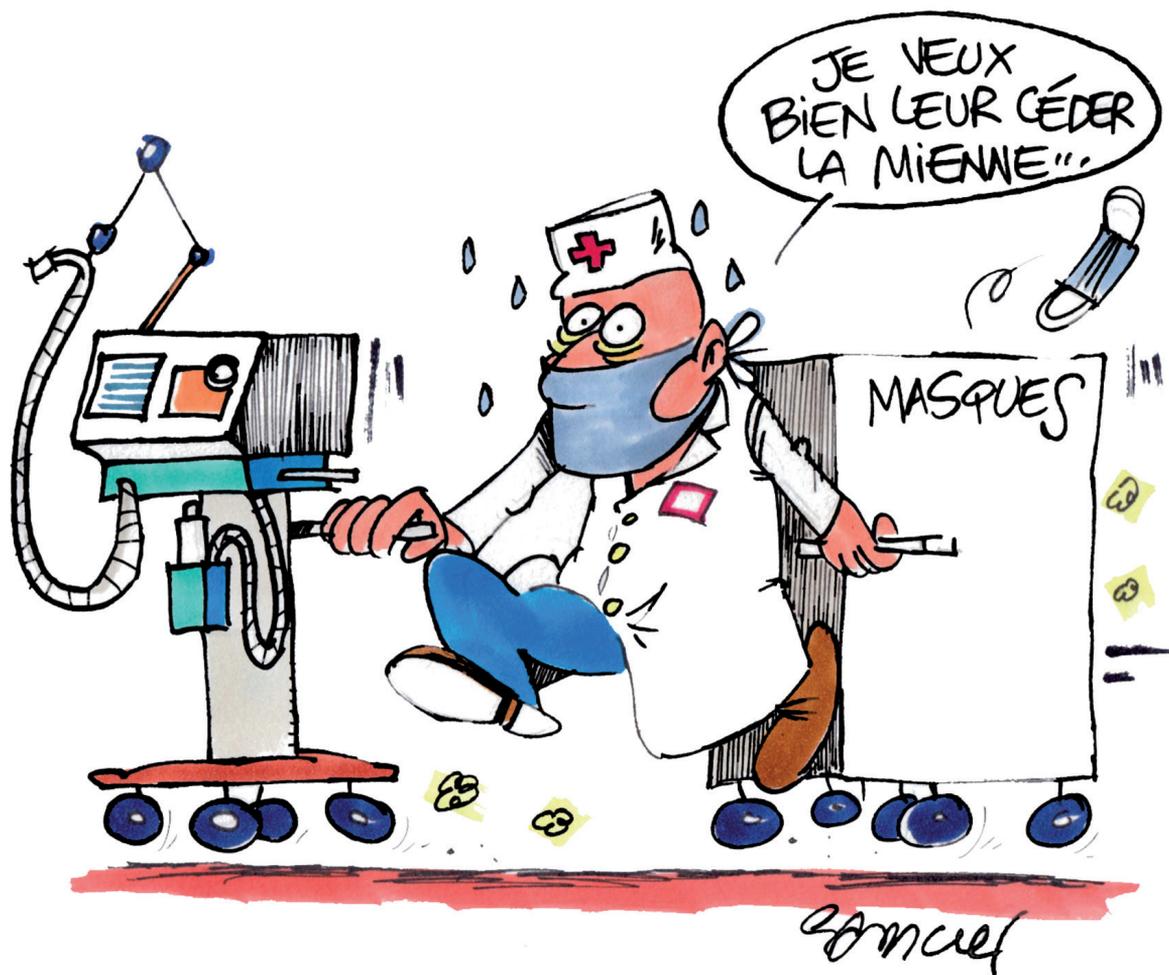
Steglatro<sup>®</sup>  
(ertugliflozin)

Segluromet<sup>®</sup>  
(ertugliflozin and metformin HCl)

Steglujan<sup>®</sup>  
(ertugliflozin and sitagliptin)

LU-STE-00005 - Date of last revision : 04/2020

# COVID & HÔPITAL LES PLACES LIBRES SE FONT RARES



N°129 NOVEMBRE 2020  
**Semper**  
LUXEMBOURG



**Directrice artistique**  
Nathalie Ruykens  
nruykens@dsb.lu

**Photographes Semper**  
Michel Brumat, Dominique Gaul

**Ont collaboré à ce numéro**  
Dr C. Biéva, Dr H. Kugener, C. Vrancken

**Production et impression**  
Sacha Design s.à.r.l.  
contact@sacha.lu

Semper Luxembourg est imprimé sur du papier certifié issu de la gestion responsable des forêts.

[www.dsb.lu](http://www.dsb.lu)

**dsb**  
communication

**DSB Communication s.a.**  
Société anonyme au capital de 31.000 €  
Adm. dél.: Dr Corinne Rosman  
25, rue de Waltzing - L-8478, Eischen  
R.C.S. Luxembourg B 110.223  
Autorisation d'établissement N°123743

**Chargées de relations**  
Micheline Legrand  
Tél. +32 475 306 311  
mlegrand@dsb.lu

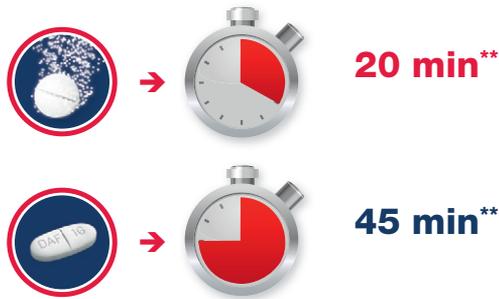
Roseline Lhote  
Tél. +352 691 22 99 22  
rlhote@dsb.lu



Dafalgan® Forte 1g Effervescent	8 comprimés	3,07 €
	20 comprimés	7,65 €
	40 comprimés	13,72 €
Dafalgan® 500mg Effervescent	20 comprimés	4,55 €
	40 comprimés	8,10 €

# DAFALGAN® FORTE EFFERVESCENT

## AGIT 2X PLUS VITE QUE LE COMPRIMÉ SEC\*



\*de la gamme

\*\*Délai moyen de perception de l'effet. Réf: RCP Dafalgan



**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents DAFALGAN 500 mg comprimés effervescents COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents contient 1000 mg de paracétamol. DAFALGAN 500 mg comprimés effervescents contient 500 mg de paracétamol. Excipients à effet notoire : DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents contient 565 mg de sodium, 252,2 mg de sorbitol, 39 mg d'aspartame et 120 mg de benzoate de sodium. DAFALGAN 500 mg comprimés effervescents contient 412,4 mg de sodium, 300,0 mg de sorbitol et 60,61 mg de benzoate de sodium. **FORME PHARMACEUTIQUE** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents : comprimés blancs, plats, solubles dans l'eau en produisant une réaction d'effervescence. DAFALGAN 500 mg comprimés effervescents : comprimés blancs, plats, solubles dans l'eau en produisant une réaction d'effervescence. Le comprimé peut être divisé en doses égales. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** DAFALGAN est indiqué chez les patients pour le traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie Comme pour tout analgésique, le traitement sera aussi bref que possible et sa durée strictement adaptée à celle de la symptomatologie. Pour éviter tout risque de surdosage, il y a lieu de vérifier que les traitements concomitants (incluant les médicaments en vente libre et délivrés sous prescription) ne contiennent pas de paracétamol. **Adultes et adolescents à partir de 50 kg:** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents. Ce dosage élevé peut être utile pour contrôler l'analgésie chez certains patients. La posologie unitaire usuelle est un comprimé à 1 g par prise, à renouveler au bout de 6 à 8 heures. En cas de besoin, la prise peut être répétée au bout de 4 heures minimum. La dose recommandée est de 3 g de paracétamol par jour, soit 3 comprimés par jour. En cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g (4 comprimés) par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre deux prises. Recommandation posologique : Adultes et adolescents à partir de 50 kg : Forme pharmaceutique : Comprimés effervescents, Dosage : 1 g, Posologie : 1 comprimé, 3 à 4 fois par jour ; Forme pharmaceutique : Comprimés effervescents, Dosage : 500 mg, Posologie : 1 à 2 comprimés, 3 à 4 fois par jour. **Insuffisance rénale :** En cas d'insuffisance rénale, l'intervalle minimum entre deux prises sera modifié selon le schéma suivant : Clairance de la créatinine  $cl > 50$  ml/min : Intervalle 4 heures ; Clairance de la créatinine  $10 < cl < 50$  ml/min : Intervalle 6 heures ; Clairance de la créatinine  $cl < 10$  ml/min : Intervalle 8 heures. Ne pas dépasser 3 g de paracétamol par jour. **Insuffisance hépatique :** Chez les patients présentant une diminution de la fonction hépatique, la dose doit être réduite ou l'intervalle d'administration prolongé. La dose quotidienne ne peut être supérieure à 60 mg/kg/jour (ne pas dépasser 2 g/jour) dans les situations suivantes : Adulte pesant moins de 50 kg, Maladie hépatique chronique ou maladie hépatique active compensée, particulièrement ceux présentant une insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, Syndrome de Gilbert (ictère familial non hémolytique), Alcoolisme chronique, Malnutrition chronique (faible réserve de glutathion hépatique), Déshydratation. **Alcoolisme chronique :** Une consommation chronique d'alcool peut abaisser le seuil de toxicité de paracétamol. Chez ces patients l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. Ne pas dépasser 2 g de paracétamol par jour. **Population gériatrique :** Un ajustement de la dose n'est généralement pas nécessaire chez les patients âgés. Il faut toutefois tenir compte du fait que l'insuffisance rénale et / ou hépatique survient plus souvent chez les sujets âgés. **Population pédiatrique : Enfants jusqu'à 50 kg :** Chez les enfants, le dosage doit être déterminé en fonction du poids de l'enfant. La posologie recommandée chez l'enfant est de 15 mg/kg, toutes les 6 heures (soit 40 à 60 mg/kg/24 heures). En cas de jaunisse, cette posologie sera réduite de moitié. La dose maximale à ne pas dépasser est de 60 mg/kg/24 heures. DAFALGAN 500 mg n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans. Poids corporel : De 33 kg à < 50 kg, Dose : 500 mg, Intervalle entre les prises : 6 heures, Dose Journalière Maximale : 4 comprimés (2000 mg). Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. Toujours respecter un intervalle de 4 heures minimum entre deux prises. Ne pas administrer au-delà de 2 à 3 jours sans avis médical. **Mode d'administration** Comprimés effervescents : Dissoudre les comprimés dans un verre d'eau. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité au paracétamol, à la phénacétine ou à l'un des excipients ; DAFALGAN comprimés effervescents est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare) ; DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents contient de l'aspartame (E951), qui se métabolise en phénylalanine, pouvant être nocif chez les patients présentant une phénylcétonurie. **EFFETS INDÉSIRABLES** Les effets indésirables sont répertoriés par classe d'organe et selon la fréquence d'apparition. La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables par fréquence : Très fréquent ( $>1/10$ ), fréquent ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ), peu fréquent ( $>1/1.000$ ,  $<1/100$ ), rare ( $>1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), très rare ( $<1/10.000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Classes de système d'organe Troubles hématologiques et du système lymphatique :** Très rare : Thrombocytopénie, leucopénie, pancytopénie, neutropénie, anémie hémolytique, agranulocytose ; Fréquence indéterminée : Anémie. **Troubles du système immunitaire :** Rare : Hypersensibilité ; Fréquence indéterminée : Choc anaphylactique. **Troubles du système nerveux :** Rare : Mal de tête. **Affections vasculaires :** Fréquence indéterminée : Hypotension. **Troubles gastro-intestinaux :** Rare : Douleur abdominale diarrhée, nausées, vomissements, constipation. **Troubles hépatobiliaires :** Rare : Troubles de la fonction hépatique, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, ictère ; Très rare : Hépatotoxicité ; Fréquence indéterminée : Hépatite, enzyme hépatique augmentée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Rare : Prurit, éruptions, hyperhidrose, angio-œdème, urticaire, érythème ; Très rare : De très rares cas de réactions cutanées sévères ont été signalés. Exanthème pustuleux aigu généralisé, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson. **Affections du rein et des voies urinaires :** Très rare : Pyurie stérile (urine trouble) ; Fréquence indéterminée : Néphropathies (interstitielle néphrite, nécrose tubulaire) suite à l'utilisation prolongée de fortes doses. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Rare : Étourdissements, malaise. **Lésions, intoxications et complications procédurales :** Rare : Surdosage et intoxication. **Investigations :** Fréquence indéterminée : INR augmenté, INR diminué. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Luxembourg/Luxembourg : Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments Allée Marconi - Villa Louvigny L-2120 Luxembourg Tél. : (+352) 2478 5592 Fax : (+352) 2479 5615 E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** UPSA 3 rue Joseph Monier 92500 Rueil-Malmaison France. Représentant local : UPSA Belgium SA/NV Boulevard Louis Schmiditlaan 87 1040 Etterbeek Belgique **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents : BE200697 DAFALGAN 500 mg comprimés effervescents : BE137742 **DATE D'APPROBATION DU TEXTE:** 10/2020. **MODE DE DÉLIVRANCE** Délivrance libre. BE20H054-0822 Oct 2020

- ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

Spravato	PP 6% TVA incl.
28 mg solution pour pulvérisation nasale	en demande

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT:** SPRAVATO 28 mg, solution pour pulvérisation nasale. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque dispositif pour pulvérisation nasale contient du chlorhydrate d'eskétamine équivalent à 28 mg d'eskétamine. **FORME PHARMACÉUTIQUE:** Solution pour pulvérisation nasale. Solution aqueuse transparente, incolore. **Indications thérapeutiques:** Spravato, en association à un ISRS ou un IRSN, est indiqué chez les adultes pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère. **Posologie et mode d'administration:** La décision de prescrire Spravato doit être prise par un psychiatre. Spravato est destiné à être autoadministré par le patient sous la surveillance directe d'un professionnel de santé. Une séance de traitement consiste en une administration par voie nasale de Spravato et une période d'observation postadministration. L'administration et l'observation post-administration de Spravato doivent avoir lieu dans un cadre clinique approprié. Évaluation avant traitement: Avant l'administration de Spravato la pression artérielle doit être mesurée. Si la pression artérielle initiale est élevée, les risques d'augmentation à court terme de la pression artérielle ainsi que le bénéfice du traitement par Spravato doivent être pris en compte. Spravato ne doit pas être administré si une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne représente un risque grave. Les patients atteints d'une affection cardiovasculaire ou respiratoire cliniquement significative ou instable nécessitent des précautions supplémentaires. Chez ces patients, Spravato doit être administré dans un environnement où un équipement de réanimation approprié et des professionnels de santé ayant reçu une formation en réanimation cardiorespiratoire sont disponibles. **Observation post-administration:** La pression artérielle doit être réévaluée environ 40 minutes après l'administration de Spravato et par la suite si cliniquement nécessaire. En raison de la possibilité de sédation, de dissociation et d'augmentation de la pression artérielle, les patients doivent être suivis par un professionnel de santé jusqu'à ce qu'ils soient considérés comme cliniquement stables et prêts à quitter l'établissement de santé. **Posologie:** Les recommandations posologiques pour Spravato sont fournies dans le Tableau 1 et le Tableau 2 (adultes  $\geq 65$  ans). Il est recommandé de maintenir la dose reçue par le patient à la fin de la phase d'induction pendant la phase d'entretien. Les adaptations posologiques doivent être faites sur la base de l'efficacité et de la tolérance de la dose précédente. Pendant la phase d'entretien, la posologie de Spravato doit être individualisée à la fréquence la plus basse pour maintenir la rémission/réponse. **Tableau 1 :** Posologie recommandée pour Spravato chez les adultes < 65 ans: Phase d'induction: Semaines 1 à 4 : Dose initiale au jour 1 : 56 mg. Doses suivantes : 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine. Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement. Phase d'entretien: Semaines 5 à 8 : 56 mg ou 84 mg une fois par semaine. À partir de la semaine 9 : 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine. La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réexaminée. **Tableau 2 :** Posologie recommandée pour Spravato chez les adultes  $\geq 65$  ans: Phase d'induction: Semaines 1 à 4 : Dose initiale au jour 1 : 28 mg. Doses suivantes : 28 mg, 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement. Phase d'entretien: Semaines 5 à 8 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. À partir de la semaine 9 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réexaminée. Après l'amélioration des symptômes dépressifs, il est recommandé de maintenir le traitement pendant au moins 6 mois. **Recommandations concernant la prise d'aliments et de boissons avant l'administration du traitement:** Étant donné que certains patients peuvent avoir des nausées et des vomissements après l'administration de Spravato, il doit être conseillé aux patients de ne pas manger pendant au moins 2 heures avant l'administration et de ne pas boire de liquides pendant au moins 30 minutes avant l'administration. Corticoïdes par voie nasale ou décongestionnants par voie nasale: Il doit être conseillé aux patients ayant besoin d'utiliser un corticoïde nasal ou un décongestionnant nasal le jour d'une administration de ne pas prendre ces médicaments dans l'heure précédant l'administration de Spravato. Séance(s) de traitement manquée(s): Dans le cas où une ou deux séances de traitement sont manquées, la prochaine séance devrait être programmée au moment où la prochaine séance devait avoir lieu selon la fréquence de traitement actuelle. Si plus de 2 séances de traitement ont été manquées, un ajustement de la dose ou de la fréquence de Spravato peut être cliniquement approprié, selon le jugement clinique. **Populations particulières:** Patients âgés (65 ans et plus): Chez les patients âgés la dose initiale de Spravato est de 28 mg d'eskétamine (jour 1, dose initiale, voir Tableau 2 cidessus). Les doses suivantes peuvent être augmentées par paliers de 28 mg ou 84 mg, en fonction de l'efficacité et de la tolérance. **Insuffisance hépatique:** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh) ou modérée (classe B de Child Pugh). Toutefois, la dose maximale de 84 mg doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Spravato n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh). L'utilisation dans cette population n'est pas recommandée. **Insuffisance rénale:** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère. **Aucune étude sur les patients dialysés n'a été menée.** **Origine ethnique:** Chez les patients d'origine japonaise, la dose initiale de Spravato est de 28 mg d'eskétamine (jour 1, dose initiale, voir tableau 3). Les doses suivantes peuvent être augmentées par paliers de 28 mg jusqu'à 56 mg ou 84 mg, selon l'efficacité et la tolérance. **Tableau 3 :** Posologie recommandée pour Spravato chez les adultes d'origine japonaise: Phase d'induction: Semaines 1 à 4 : Dose initiale au jour 1 : 28 mg. Doses suivantes : 28 mg, 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement. Phase d'entretien: Semaines 5 à 8 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. À partir de la semaine 9 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réexaminée. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de Spravato chez les patients pédiatriques âgés de 17 ans et moins n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Spravato dans l'indication du traitement de la dépression résistante chez les enfants de moins de 7 ans n'est pas justifiée. **Mode d'administration:** Spravato est destiné à une utilisation nasale uniquement. Le dispositif pour pulvérisation nasale est un dispositif à usage unique qui délivre un total de 28 mg d'eskétamine, en deux pulvérisations (une pulvérisation par narine). Pour éviter la perte de médicament, le dispositif ne doit pas être amorcé avant utilisation. Il est destiné à être administré par le patient sous la surveillance d'un professionnel de santé, en utilisant 1 dispositif (pour une dose de 28 mg), 2 dispositifs (pour une dose de 56 mg) ou 3 dispositifs (pour une dose de 84 mg), avec une pause de 5 minutes entre l'utilisation de chaque dispositif. Éternuement après l'administration. Si un éternuement survient immédiatement après l'administration, aucun nouveau dispositif ne doit être utilisé. **Utilisation de la même narine pour 2 pulvérisations consécutives:** En cas d'administration dans la même narine, aucun nouveau dispositif ne doit être utilisé. L'arrêt du traitement par Spravato ne nécessite pas de diminution progressive de la dose ; d'après les données issues des essais cliniques, le risque d'apparition de symptômes de sevrage est faible. **Contre-indications:** - Hypersensibilité à la substance active, la kétamine, ou à l'un des excipients ; - Patients pour qui une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne constitue un risque grave ; - Patients présentant une maladie vasculaire de type anévrisme (y compris des vaisseaux intracrâniens, thoraciques, ou de l'aorte abdominale, ou des artères périphériques) ; - Patients présentant des antécédents d'hémorragie intracérébrale, - Événement cardiovasculaire récent (dans les 6 semaines), y compris infarctus du myocarde (IDM). **Effets indésirables:** Résumé du profil de sécurité: Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients présentant une dépression résistante traités par Spravato étaient une sensation vertigineuse (30 %), des nausées (27 %), une dissociation (26 %), des céphalées (24 %), une somnolence (18 %), des vertiges (18 %), une dysgueusie (17 %), une hypoesthésie (11 %) et des vomissements (10 %). **Liste des effets indésirables:** Les effets indésirables rapportés avec l'eskétamine sont listés dans le tableau cidessus. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  <  $1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$  <  $1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10000$  <  $1/1000$ ) ; très rare (<  $1/10000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Classe de systèmes d'organes:** Fréquence: Effet indésirable. **Affections psychiatriques:** Très fréquent: dissociation. Fréquent: humeur euphorique, agitation, anxiété, illusion, irritabilité, crise de panique, altération de la perception du temps, hallucinations y compris hallucinations visuelles, déréalisation. **Affections du système nerveux:** Très fréquent: sensation vertigineuse, céphalées, dysgueusie, somnolence, hypoesthésie. Fréquent: altération mentale, tremblements, léthargie, dysarthrie, paresthésie, sédation. **Affections oculaires:** Fréquent: vision trouble. **Affections de l'oreille et du labyrinthe:** Très fréquent: vertiges. Fréquent: hyperacousie, acouphène. **Affections cardiaques:** Fréquent: tachycardie. **Affections vasculaires:** Fréquent: hypertension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Fréquent: inconfort nasal, sécheresse nasale y compris croûtes nasales, prurit nasal. **Affections gastrointestinales:** Très fréquent: nausées, vomissements. Fréquent: bouche sèche, hypoesthésie buccale. Peu fréquent: hypersécrétion salivaire. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Fréquent: hyperhidrose. **Affections du rein et des voies urinaires:** Fréquent: pollakiurie, dysurie, urgence mictionnelle. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Fréquent: Sensation d'état anormal, sensation d'ébriété, sensation de modification de la température corporelle. **Investigations:** Fréquent: pression artérielle augmentée. **Description d'effets indésirables sélectionnés:** **Dissociation:** La dissociation (26 %) a été l'un des effets psychologiques les plus fréquents de l'eskétamine. D'autres termes associés incluent une déréalisation (1,9 %), une dépersonnalisation (1,7 %), des illusions (1,5 %) et une distorsion temporelle (1,2 %). Ces effets indésirables ont été rapportés comme étant transitoires, autolimitants et survenant le jour de l'administration. La dissociation a été rapportée comme d'intensité sévère à une incidence inférieure à 4 % dans les études. Les symptômes de dissociation ont généralement disparu dans un délai de 1,5 heures après l'administration et une tendance à la diminution de la sévérité a été observée avec le temps lors de traitements répétés. **Sédation/Somnolence:** Les effets indésirables de type sédation (9,1 %) et somnolence (18,0 %) étaient principalement de sévérité légère ou modérée, survenant le jour de l'administration et disparaissant spontanément le jour même. Les effets sédatifs disparaissent généralement dans un délai d'1,5 heures après l'administration. Les taux de somnolence ont été relativement stables dans le temps lors d'un traitement à long terme. Dans les cas de sédation, il n'a pas été observé de symptômes de détresse respiratoire et les paramètres hémodynamiques (incluant les signes vitaux et la saturation en oxygène) sont restés dans les limites de la normale. **Modifications de la pression artérielle:** Lors des essais cliniques, les augmentations de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle diastolique (PAS et PAD) au fil du temps étaient d'environ 7 à 9 mmHg pour la PAS et d'environ 4 à 6 mmHg pour la PAD 40 minutes après l'administration, et de 2 à 5 mmHg pour la PAS et de 1 à 3 mmHg pour la PAD 1,5 heures après l'administration chez les patients recevant Spravato et des antidépresseurs oraux. La fréquence des élévations de pression artérielle nettement anormales de la PAS (augmentation de  $\geq 40$  mmHg) allait de 8 % (< 65 ans) à 17 % ( $\geq 65$  ans) et de la PAD (augmentation de  $\geq 25$  mmHg) allait de 13 % (< 65 ans) à 14 % ( $\geq 65$  ans) chez les patients recevant de l'eskétamine et un antidépresseur par voie orale. L'incidence des augmentations de la PAS ( $\geq 180$  mmHg) était de 3 % et celle des augmentations de la PAD ( $\geq 110$  mmHg) était de 4 %. **Troubles cognitifs et troubles de la mémoire:** Des troubles cognitifs et des troubles de la mémoire ont été rapportés lors de l'utilisation prolongée de kétamine ou d'abus du médicament. Ces effets n'ont pas augmenté au cours du temps et étaient réversibles après l'arrêt du traitement par la kétamine. Lors des essais cliniques menés à long terme, l'effet de la pulvérisation nasale d'eskétamine sur le fonctionnement cognitif a été évalué au fil du temps et les performances cognitives sont restées stables. **Symptômes des voies urinaires:** Des cas de cystite interstitielle ont été rapportés lors d'une utilisation quotidienne et prolongée de la kétamine à des doses élevées. Dans les études cliniques portant sur l'eskétamine, aucun cas de cystite interstitielle n'a été observé, toutefois un taux plus élevé de symptômes des voies urinaires inférieures (pollakiurie, dysurie, urgence mictionnelle, nycturie et cystite) a été observé chez les patients traités par eskétamine par rapport aux patients prenant le placebo. **Déclaration des effets indésirables suspectés:** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Braibois, Rue du Morvan, 54 511 VANDEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crpv@chru-nancy.fr Ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi – Villa Louigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592; Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Lien pour le formulaire: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmaciemedicaments/index.html> TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B2340 Beerse, Belgium. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: EU/1/19/1410/004 (boîte contenant 1 dispositif pour pulvérisation nasale); EU/1/19/1410/002 (boîte contenant 2 dispositifs pour pulvérisation nasale); EU/1/19/1410/003 (boîte contenant 3 dispositifs pour pulvérisation nasale); EU/1/19/1410/004 (boîte contenant 6 dispositifs pour pulvérisation nasale). **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION:** 18/12/2019. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

© Janssen-Cilag NV – 19-mar-2020 – vùr Luc Van Oevelen, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beerse



## Un nouveau pas dans le traitement de vos patients atteints de trouble dépressif résistant au traitement (TDR)

Spravato offre, pour la première fois en 30 ans, un nouveau mécanisme d'action permettant de cibler le récepteur du glutamate.\*<sup>SPC,HAR,HIL,WHI,AGO,MIR</sup>

Ceci assure aux patients une efficacité prolongée rapide.\*\*<sup>POP,DAL</sup>



Peut  
déjà agir après  
**24 heures**<sup>†POP</sup>



**Réduction de 70 %** du risque de rechute<sup>‡DAL</sup>  
chez les patients qui étaient des répondeurs  
stables à la semaine 16 vs. placebo<sup>§</sup>



Administration unique en  
**spray nasal**<sup>SPC</sup> en cas de dépression

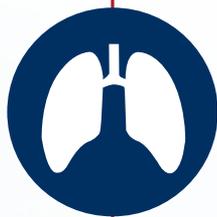
Spravato, en association avec un ISRS ou un IRSN, est indiqué chez les adultes atteints d'un trouble dépressif résistant au traitement qui n'ont pas répondu à au moins deux traitements antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère.<sup>SPC</sup>

\* À la suite du développement et de l'approbation de l'ISRS fluoxétine en 1987, les traitements autorisés (dont les antidépresseurs « atypiques » tels que la mirtazapine, l'agomélatine etc.) se sont soit focalisés sur le système monoaminergique, soit ont continué à exercer au moins un certain effet sur ce système.<sup>VAL,HAR,HIL,MIR,WHI</sup> \*\* TRANSFORM-2 : critère d'évaluation principal. Évalué sur la base de la différence du score total de MADRS entre le groupe avec SPRAVATO + AD oral et ceux avec un placebo spray nasal + AD oral au jour 28 ; p=0,02.<sup>POP</sup> SUSTAIN-1 : critère d'évaluation secondaire. La poursuite du traitement par SPRAVATO a prolongé de manière significative le temps de rechute par rapport au passage au spray nasal placebo ; p=0,003 et <0,001, respectivement, chez les patients ayant une rémission stable et une réponse stable.<sup>§DAL</sup> † Tel que mesuré par le score total MADRS - L'efficacité à 24 heures n'était pas un critère d'évaluation dans l'étude TRANSFORM-2.<sup>POP</sup> ‡ Critère d'évaluation secondaire.<sup>DAL</sup> § Une réponse stable était définie par l'obtention par les patients d'une réduction du score MADRS total de ≥50 % depuis la référence au cours des deux dernières semaines de la phase d'optimisation, mais sans atteindre les critères de rémission stable. La rémission stable a été définie comme un score MADRS total de ≤12 pendant au moins 3 des 4 dernières semaines de la phase d'optimisation, avec une seule absence de score MADRS total ou être >12 dans les semaines 13 ou 14, et ≤12 dans les semaines 15 et 16.<sup>DAL</sup>



# REIMBURSED AS OF 1 OCTOBER 2020 IN 1L ES-SCLC<sup>1,4</sup>

 **IMFINZI™**  
durvalumab  
Injection for Intravenous Use 50 mg/mL



## THE ONLY APPROVED IO in **1L ES-SCLC** ...



... with both **OS benefit** and **improved response rates** vs chemotherapy<sup>1-3</sup>



... with both **maintained QoL** and **longer symptom control** vs chemotherapy<sup>1,3</sup>



... in combination with etoposide and **carboplatin or cisplatin**<sup>1</sup>



... with a **4-weekly maintenance dosing** regimen<sup>1</sup>



1. SmPC Imfinzi, latest version; 2. Paz-Ares et al. 2020 ASCO abstract 9002; 3. Paz-Ares et al. 2019 Ann Oncol 30 (5): v831-v934; 4. RIZIV/INAMI/Liste Positive website on 09/06/2020. 1L: 1st line. ES-SCLC: extensive-stage small cell lung cancer. IO: immunotherapy. OS: overall survival. QoL: quality of life.