

Semper

LUXEMBOURG

DOSSIER

Stratégie de vaccination contre la COVID-19

CONGRESS

San Antonio Breast Cancer Symposium
ASH Annual Meeting

Portrait

Sonia Franck
Secrétaire générale
de l'APL



EDITO



Paulette Lenert
Ministre de la Santé

Facteurs de sévérité
et effets à long terme
de la COVID-19

Pandémie et stress
post-traumatique:
une fatalité?



Jyseleca[®]
filgotinib

BE-RA-FIL-202010-00021

▼ 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'eskétagamine équivalent à 28 mg d'eskétagamine. **FORME PHARMACEUTIQUE:** 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 ≥ 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 ≥ 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'eskétagamine (jour 1, dose initiale, voir Tableau 2 cidessus). Les doses suivantes peuvent être augmentées par paliers de 28 mg jusqu'à 56 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'eskétagamine (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'eskétagamine, 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'eskétagamine sont listés dans le tableau cidessous. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par fréquence, en utilisant 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) ; 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'eskétagamine. 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 ≥ 40 mmHg) allait de 8 % (< 65 ans) à 17 % (≥ 65 ans) et de la PAD (augmentation de ≥ 25 mmHg) allait de 13 % (< 65 ans) à 14 % (≥ 65 ans) chez les patients recevant de l'eskétagamine et un antidépresseur par voie orale. L'incidence des augmentations de la PAS (≥ 180 mmHg) était de 3 % et celle des augmentations de la PAD (≥ 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'eskétagamine 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'eskétagamine, 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 eskétagamine 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 Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDEOEUVRE 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, 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: JanssenCilag International NV, Turnhoutseweg 30, B2340 Beerse, Belgium. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: EU/1/19/1410/001 (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 – CP-145640 – 19-mar-2020 – vuér 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.*^{SPC,HAR,HIL,WHI,AGO,MIR}

Ceci assure aux patients une efficacité prolongée rapide.**^{POP,DAL}



Peut
déjà agir après
24 heures^{+POP}



Réduction de 70 % du risque de rechute^{*DAL}
chez les patients qui étaient des répondeurs
stables à la semaine 16 vs. placebo[§]



Administration unique en
spray nasal^{SPC} 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.^{SPC}

* 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.^{VAL,HAR,HIL,MIR,WHI} ** 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.^{POP} 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.^{DAL} † 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.^{POP} ‡ Critère d'évaluation secondaire.^{DAL} § 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.^{DAL}



Once-weekly 

BYDUREON[®] BCise[®]

exenatide 2 mg prolonged-release suspension
for injection in pre-filled pen



BRILIQUE[™]
ticagrelor



Fasenra[®]

(benralizumab) Subcutaneous
Injection 30 mg



forxiga[®]
(dapagliflozin)



IMFINZI[™]
durvalumab

Injection for Intravenous Use 50 mg/mL



LOKELMA[™]
powder for oral suspension
Sodium zirconium cyclosilicate



TAGRISSO[®]
osimertinib



xigduo[®]
(dapagliflozin and
metformin HCl)

Lynparza[®]
olaparib 
tablets 150 mg

AstraZeneca 

Edito



Chères lectrices, chers lecteurs,

L'année 2020 qui vient de s'achever aura été d'une rare intensité, marquée par la pandémie de coronavirus, qui nous a affectés tous, dans notre vie quotidienne, dans nos habitudes et coutumes, dans notre vie professionnelle. Une année extraordinaire au sens premier du terme.

Je saisis cette occasion pour vous souhaiter, chères lectrices et chers lecteurs, une année meilleure, pleine de confiance et de joie. Et même si cela peut paraître banal, je vous souhaite avant tout une bonne santé ! C'est ce que nous avons de plus précieux. Cette crise sanitaire nous l'a démontré de façon flagrante.

Mes pensées vont tout d'abord à ceux et celles qui ont dû affronter la perte d'un être cher à cause de la COVID-19 ou qui ont eux-mêmes subi des conséquences graves suite à une infection.

En tant que ministre de la Santé, je tiens également à remercier tous les professionnels de la santé et autres acteurs du secteur de la santé, des aides et des soins qui ont été en première ligne dans cette lutte contre la pandémie pendant de longues mois, pour leur engagement inlassable et leur remarquable solidité.

Je me réjouis d'autant plus que nous puissions commencer cette nouvelle année 2021 avec optimisme, soit-il encore prudent, mais nous avons la forte conviction de posséder les moyens aujourd'hui de pourvoir maîtriser cette crise sanitaire et de retrouver peu à peu notre vie normale.

Lessons learned: la solidarité et la solidité de notre système de santé

L'une des principales leçons que je tire de cette crise, est qu'elle a révélé le meilleur chez beaucoup d'entre nous. La solidarité et la façon spontanée et naturelle avec laquelle elle s'est mise en place, à tous les niveaux, m'a profondément marquée. Dans les hôpitaux, notamment, le personnel s'est montré motivé et soucieux de maîtriser la situation au plus vite. En tant que ministre de la Santé et en tant qu'individu, c'était rassurant !

Le gouvernement a dû faire face à une crise sanitaire inégalée, caractérisée par de nombreuses incertitudes sur un virus peu connu et une propagation rapide à travers le monde. Il s'agissait donc de mettre en place dans l'urgence des mesures d'organisation et de gestion particulières.

.../...

Une nouvelle organisation du système sanitaire a été très rapidement mise en place dès le début de l'épidémie, dans le but de renforcer le système de santé pendant la crise et de réduire le risque d'exposition au virus des patients et professionnels de la santé, ainsi que de réserver les ressources médico-soignantes aux malades les plus graves et patients COVID nécessitant une prise en charge particulièrement intense. Celle-ci impliquait e.a. la mise en place de nouvelles lignes de gardes, des centres de soins avancés, une nouvelle tarification pour médecins, la constitution d'une réserve sanitaire nationale, ou encore l'instauration d'une hotline pour répondre aux nombreuses questions des citoyens et professionnels de la santé.

Le succès des nouvelles mesures mises en place est particulièrement dû à l'excellente coopération avec les acteurs du secteur hospitalier et extrahospitalier et des nombreux bénévoles. Je tiens à les remercier tous chaleureusement pour leur engagement exemplaire et leur esprit de solidarité. Cette crise nous a montré que notre système est bien outillé en cas de crise et que ses acteurs sont en mesure de s'adapter rapidement et efficacement à de grands défis. Il s'agit maintenant de pérenniser les acquis positifs de cette crise.

Parmi ces acquis, je tiens à soulever l'excellente gestion des capacités hospitalières, qui a permis notamment le transfert de patients du Grand Est, les avancées au niveau de la digitalisation ainsi que la mise en place de nouveaux outils (monitoring, tests, tracing), et la gestion prévisionnelle en équipement de protection individuelle (EPI), tout comme le renforcement du personnel grâce à la réserve sanitaire et l'excellente collaboration avec la Recherche.

Le «Gesondheitsdësch»: outil précieux pour la consolidation de notre système de santé

Si cette pandémie a des répercussions sur tous les secteurs d'activité, elle a mis à rude épreuve en premier lieu l'ensemble du secteur de la santé. Elle a souligné plus que jamais l'importance des professionnels de la santé - médecins, infirmiers, aides-soignants, etc. - et a attiré l'attention sur leur rôle de pilier indispensable dans notre système de santé.

Elle nous confirme pour ainsi dire dans l'objectif poursuivi par le lancement du «Gesondheitsdësch», ensemble avec le ministre de la Sécurité sociale Romain Schneider en février 2020.

Aujourd'hui, il s'agit de saisir l'occasion post-pandémie pour partager les expériences vécues par le personnel médical et soignant et pour lui permettre de participer à la réorganisation du système de santé post-pandémique. Il s'agit du moment opportun pour que la profession se repositionne en tant que leader clinique tout en s'appuyant sur son rôle propre largement méconnu.

Nous souhaitons ainsi investir dans la formation du personnel infirmier et des autres professions de santé, tout comme dans l'emploi et le leadership, avec l'objectif de renforcer ses compétences, son rôle dans notre système de santé et d'améliorer ainsi la qualité de la santé de notre population.

Aussi, cette crise a, selon moi, démontré que nous avons eu raison d'y investir ces dernières années. Après tout, c'est un secteur vital; il ne faut pas y faire d'économies. Et travailler dans de bonnes conditions a sans doute un impact sur l'état d'esprit du personnel.



C'est notre objectif pour le «Gesondheetsdësch»: définir ensemble avec tous les acteurs du terrain, une vision partagée de notre système de santé de demain, voire, autour des actions requises pour faire avancer notre système et pour le rendre attractif pour le patient et les prestataires. Il s'agira de définir des mesures destinées à améliorer l'efficacité du système de santé en tenant compte des besoins de la population, de l'évolution des techniques médicales et des ressources dont dispose le pays. Le «Gesondheetsdësch» est une plateforme d'échange participatif et structuré autour des défis auxquels notre système de santé est confronté aujourd'hui.

Espoir au bout du tunnel: lancement de la campagne de vaccination contre la COVID-19

Je suis convaincue que nous disposons d'un bon bagage et des outils nécessaires pour affronter cette nouvelle année 2021 avec optimisme.

Un élément-clé du dispositif national pour sortir peu à peu de cette pandémie, est certainement l'accès à des vaccins sûrs et efficaces contre la COVID-19, qui nous permettront un retour progressif à la normale.

Chaque jour compte et il nous importait de pouvoir lancer la campagne de vaccination au Luxembourg encore avant la fin d'année 2020. Ainsi, près de 1.200 professionnels de la santé du milieu hospitalier et extrahospitalier ont déjà pu en bénéficier. En janvier, les premières vaccinations peuvent être administrées au sein des hôpitaux mêmes et les équipes mobiles ont commencé à vacciner les résidents des maisons de soins (en date du 6 janvier).

Notre futur agenda dépendra bien entendu des autorisations de mise sur le marché d'autres vaccins-candidats par l'EMA, ainsi que de la production et livraison des vaccins.

Pour qu'elle réponde au mieux aux besoins de la population, la stratégie vaccinale doit tenir compte de l'évolution de l'épidémie au Luxembourg, des caractéristiques des vaccins candidats, de leur disponibilité et de leur impact sur les différentes catégories de notre société. Nous sommes prêts à l'adapter rapidement, s'il le faut.

Combinée aux autres éléments de la politique de lutte globale contre le virus, à savoir la prévention, le diagnostic et dépistage (tests), l'isolement des personnes infectées, le traçage et la mise en quarantaine des contacts, la prise en charge des patients COVID ainsi que la sensibilisation et l'information, la vaccination jouera un rôle crucial pour sauver des vies, endiguer la pandémie, protéger les systèmes de santé et contribuer au rétablissement de notre économie.

Cependant, tant qu'un nombre suffisant de personnes ne sera pas vacciné, il convient de rester vigilant.

La crise n'est pas encore finie. Elle nous occupera tous encore un certain moment; ce sera une période dure encore à plusieurs niveaux pour tout le monde. Mais il importe aujourd'hui, plus que jamais, de persévérer, d'être courageux et impliqué !

*Paulette Lenert
Ministre de la Santé*



**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



DENOMINATION DU MEDICAMENT: Voltaren Emulgel Forte 2% gel. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Un gramme de Voltaren Emulgel Forte 2% gel contient 23,2 mg diéthylammonium diclofénac ce qui correspond à 20mg diclofénac sodique. Excipients à effet notoire: propylène glycol (50mg/g gel), butylhydroxytoluène (0,2mg/g gel). **FORME PHARMACEUTIQUE:** Gel. Gel blanc à presque blanc, souple, homogène et crémeux. **Indications thérapeutiques:** Adultes et adolescents de 14 ans et plus: Traitement local symptomatique en cas de: inflammation post-traumatique au niveau des tendons, ligaments, muscles et articulations; formes localisées de rhumatisme abarticulaire telles que tendovaginite, syndrome épaule-main, bursite, périarthropathies. Seulement les adultes (de 18 ans et plus): Traitement local symptomatique en cas de: affections rhumatismales inflammatoires localisées telles que poussées inflammatoires d'arthrose au niveau des articulations périphériques et de la colonne vertébrale. **Posologie et mode d'administration:** Adultes et adolescents de 14 ans et plus: Voltaren Emulgel Forte devrait être appliqué toutes les 12 heures (de préférence matin et soir) sur la zone à traiter. Voltaren Emulgel Forte doit être frotté doucement. Enfants et adolescents de moins de 14 ans: Voltaren Emulgel Forte est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 14 ans. Adolescents de 14 ans et plus: Il est recommandé que le patient ou ses parents consulte/consultent un médecin si ce médicament est requis plus longtemps qu'une semaine pour réduire la douleur ou si les symptômes s'aggravent. Patients âgés (plus de 65 ans): La dose habituelle peut être utilisée. **Mode d'administration:** Selon l'étendue de la zone à traiter: 2-4 g (quantité équivalente entre la taille d'une cerise et une noix) de Voltaren Emulgel Forte est suffisant pour traiter une superficie d'environ 400-800 cm². Après l'application, se laver les mains à moins que les mains soient la zone à traiter. **Durée du traitement:** La durée du traitement dépend de l'indication et de la réponse clinique. Pour une inflammation post-traumatique au niveau des tendons, ligaments, muscles et articulations et des formes localisées de rhumatisme abarticulaire: la durée du traitement ne dépassera pas 2 semaines, sans avis médical. Pour les maladies rhumatismales inflammatoires localisées (seulement les adultes de 18 ans et plus): la durée du traitement ne dépassera pas 3 semaines, sans avis médical. Lorsque Voltaren Emulgel Forte est utilisé sur prescription médicale pour l'une des indications ci-dessus, le patient doit consulter son médecin si les symptômes n'ont pas améliorés ou s'ils sont détériorés après 1 semaine. **Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active, ou à l'un des excipients ou à l'acide acétylsalicylique et à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Voltaren Emulgel Forte ne sera pas appliqué chez les patients chez qui l'ingestion d'acide acétylsalicylique, ou d'un autre anti-inflammatoire non stéroïdien a été suivie d'une crise d'asthme, d'urticaire ou de rhinite aiguë (en raison de l'existence d'une allergie croisée). Ne pas appliquer sur une peau endommagée. Ne pas utiliser pendant le dernier trimestre de la grossesse. L'usage chez les enfants et les adolescents de moins de 14 ans est contre-indiqué. **Effets indésirables:** Les effets indésirables comprennent des réactions cutanées transitoires au site d'application. Dans des cas très rares des réactions allergiques peuvent se manifester. Les effets indésirables sont classés par leur fréquence, les plus fréquents

en premier, avec la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$ y compris les cas isolés), fréquence inconnue (ne peut pas être estimé avec les données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. **Infections et infestations:** Très rare: rash pustuleux. **Affections du système immunitaire:** Très rare: allergie (y compris des urticaires), œdème angioneurotique, bronchospasmes et réactions anaphylactiques systémiques. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Très rare: asthme. **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés:** Fréquent: rash, eczéma, érythème, dermatite (y compris dermatite de contact), prurit; Rare: dermatite bulleuse; Très rare: photosensibilité. Après un usage sur de grandes surfaces cutanées le

risque d'effets indésirables systémiques suivants ne peut être exclu: Affections gastro-intestinales: Fréquence inconnue: douleurs épigastriques, nausées et vomissements, diarrhée, érosions et intensification des pertes de sang occultes, éventuellement ulcère et méléna. Affections du système nerveux: Fréquence inconnue: céphalées, sensations de vertige. Très rare: fatigue, insomnies, irritabilité. Affections hépatobiliaires: Fréquence inconnue: élévation des transaminases. Très rare: ictère, hépatite. Affections du rein et des voies urinaires: Très rare: insuffisance rénale et syndrome néphrotique. Affections cardiaques: Fréquence inconnue: œdèmes périphériques et poussées hypertensives. Affections hématologiques et du système lymphatique: De très rares cas d'altération sanguine grave (sans preuve de relation de cause à effet). **Troubles généraux:** Fréquence inconnue: malaises généraux. Il faut rester attentif à ces symptômes: ils peuvent disparaître après quelques jours ou exiger l'arrêt du traitement si elles ne disparaissent pas. **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: pour la 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, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. Pour le 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 MARCHE:** GlaxoSmithKline Consumer Healthcare s.a./n.v., Site Apollo, Avenue Pascal, 2-4-6, B-1300 Wavre.

Prix public avant remboursement

100 g = 23,31 €

150 g = 30,41 €

Prix après remboursement

100 g = 13,99 €

150 g = 18,25 €

Voltaren Emulgel



Un AINS TOPIQUE PUISSANT* pour votre patient



Pour une action rapide et efficace contre la douleur articulaire suite à une inflammation

- ▶ 1 seule application toutes les 12h
- ▶ Pour un soulagement ciblé de la douleur
- ▶ Résorption systémique faible

NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE: BE440422. Mode de délivrance: Médicament non soumis à prescription médicale. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE: 06/2013; Date d'approbation: 11/2016.

Sommaire

13



FLASH

- D-FUSION® Film: 800 UI de vitamine D en «timbre»
- KILYA® patch: du nouveau dans la dysménorrhée

17

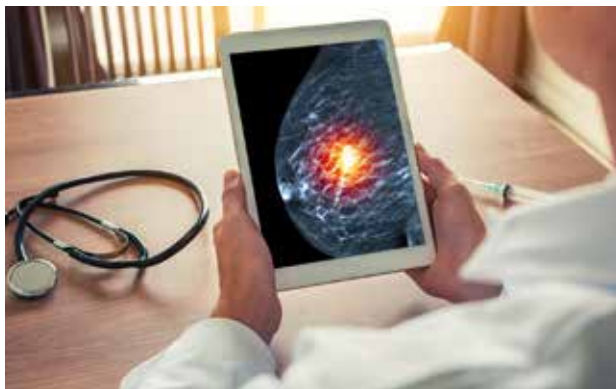


CONGRESS

62nd ASH 2020

- Troubles dépressifs chez les adultes atteints d'hémophilie A
- Les répondeurs précoces pourraient mettre fin à la thérapie combinée avancée de la LLC
- Le duvélisib prometteur en phase II dans le LTP R/R

14



CONGRESS

San Antonio Breast Cancer Symposium

- Cancer du sein luminal précoce: une thérapie endocrinienne seule, pour quelles patientes ?
- Impact d'un régime alimentaire de prévention du diabète sur la survie après un cancer du sein
- RxPONDER: une thérapie endocrinienne adjuvante seule

24



DOSSIER

Stratégie de vaccination contre la COVID-19 au Luxembourg

Sommaire

37



CHL

Le CHL, en faveur du bien-être de son personnel en pleine pandémie de Covid-19

44



RECHERCHE

Étude Predi-COVID:
étudier les facteurs de sévérité et les effets
à long terme de la COVID-19

50

CONCOURS

Dans les eaux profondes



Abonnez-vous à notre
page **Facebook**
@SemperGDL

38



PORTRAIT

Sonia Franck:
ses convictions, ses ambitions

48



PSYCHO

Pandémie de COVID-19
et... stress post-traumatique.
Une fatalité ?

mediQuality
from Medscape

Retrouvez sur www.mediquality.lu

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

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Prevenar 13 suspension injectable Vaccin pneumococcique polyséridique conjugué (13-valent, adsorbé) **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** 1 dose (0,5 ml) contient : Polysérid pneumococcique sérotype 1²² µg, polysérid pneumococcique sérotype 3²² µg, Polysérid pneumococcique sérotype 4²² µg, Polysérid pneumococcique sérotype 5²² µg, Polysérid pneumococcique sérotype 6A²² µg, Polysérid pneumococcique sérotype 6B⁴ µg, Polysérid pneumococcique sérotype 7F²² µg, Polysérid pneumococcique sérotype 9V²² µg, Polysérid pneumococcique sérotype 14²² µg, Polysérid pneumococcique sérotype 18C²² µg, Polysérid pneumococcique sérotype 19A²² µg, Polysérid pneumococcique sérotype 19F²² µg, Polysérid pneumococcique sérotype 23F²² µg. Conjugué à la protéine vectrice CRM₁₉₇, adsorbé sur phosphate d'aluminium. 1 dose (0,5 ml) contient environ 32 µg de protéine vectrice CRM₁₉₇ et 0,125 mg d'aluminium. **FORME PHARMACEUTIQUE** Suspension injectable. Le vaccin se présente sous la forme d'une suspension homogène blanche. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Immunisation active pour la prévention des infections invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à 17 ans. Immunisation active pour la prévention des infections invasives et de la pneumonie, causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les adultes âgés de 18 ans et plus et les personnes âgées. Voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP pour l'information sur la protection contre les sérotypes pneumococciques spécifiques. Prevenar 13 doit être utilisé selon les recommandations officielles qui tiennent compte du risque des infections invasives et de la pneumonie dans les différentes classes d'âge, des comorbidités sous-jacentes ainsi que de la variabilité de l'épidémiologie des sérotypes en fonction des zones géographiques. **Possibilité et mode d'administration** Les schémas vaccinaux avec Prevenar 13 doivent suivre les recommandations officielles. **Possibilité Nourissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans.** Il est recommandé que les nourissons qui ont reçu une première dose de Prevenar 13 terminent le schéma de vaccination avec Prevenar 13. **Nourissons âgés de 6 semaines à 6 mois.** Primovaccination en trois doses. Le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination chez le nourrisson comprend trois doses, la première dose étant généralement administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de six semaines. La quatrième dose (appel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois. **Primovaccination en deux doses** Comme alternative, lorsque Prevenar 13 est administré dans le cadre d'un programme de vaccination généralisé chez le nourrisson, un schéma à trois doses, de 0,5 ml chacune, peut être utilisé. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 2 mois puis une deuxième dose 2 mois plus tard. La troisième dose (appel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois (voir rubrique 5.1 du RCP). **Prématurés (< 37 semaines de gestation).** Chez les prématurés, le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination chez le nourrisson comprend trois doses, la première dose étant administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de six semaines. La quatrième dose (appel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). **Nourissons et enfants non vaccinés âgés > 7 mois.** Nourissons âgés de 7 à 11 mois Deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. Une troisième dose est recommandée au cours de la deuxième année de vie. Enfants âgés de 12 à 23 mois Deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins 2 mois entre les doses (voir rubrique 5.1 du RCP). **Enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans.** Une seule dose de 0,5 ml. **Schéma vaccinal de Prevenar 13 pour les nourissons et enfants préalablement vaccinés par Prevenar (7-valent) sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F de Streptococcus pneumoniae.** Prevenar 13 contient les 7 mêmes sérotypes que ceux inclus dans Prevenar et utilise la même protéine vectrice CRM₁₉₇. Les nourissons et enfants qui ont complété la vaccination par Prevenar peuvent passer à Prevenar 13 à tout moment du schéma. **Jeunes enfants (12-59 mois) complètement immunisés avec Prevenar (7-valent).** Les jeunes enfants qui sont considérés comme complètement immunisés avec Prevenar (7-valent) doivent recevoir une dose de 0,5 ml de Prevenar 13 afin d'induire une réponse immunitaire vis-à-vis des 6 sérotypes supplémentaires. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 8 semaines après la dernière dose de Prevenar (7-valent) (voir rubrique 5.1 du RCP). **Enfants et adolescents âgés de 17 à 17 ans.** Les enfants âgés de 5 à 17 ans peuvent recevoir une seule dose de Prevenar 13 s'ils ont préalablement été vaccinés avec une ou plusieurs doses de Prevenar. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 8 semaines après la dernière dose de Prevenar (7-valent) (voir rubrique 5.1 du RCP). **Adultes âgés de 18 ans et plus et personnes âgées.** Une seule dose. La nécessité de re-vaccination avec une dose supplémentaire de Prevenar 13 n'a pas été établie. Indépendamment du statut de primo vaccination pneumococcique, si l'utilisation du vaccin pneumococcique polyséridique 23-valent est considérée appropriée, Prevenar 13 doit être administré en premier (voir rubriques 4.5 et 5.1 du RCP). **Populations particulières.** Les personnes ayant des affections sous-jacentes les prédisposant à des infections invasives à pneumocoque (comme la drépanocytose ou une infection à VIH), y compris celles qui ont été vaccinées antérieurement avec une ou plusieurs doses de vaccin 23-valent pneumococcique polyséridique, peuvent recevoir au moins une dose de Prevenar 13 (voir rubrique 5.1 du RCP). Chez les personnes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses de Prevenar 13, de 0,5 ml chacune. La primovaccination comprend trois doses, la première dose étant administrée à 3 à 6 mois après la GCSH et avec un intervalle d'au moins 1 mois entre les doses. Une quatrième dose (appel) est recommandée 6 mois après la troisième dose (voir rubrique 5.1). **Mode d'administration.** Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Les sites recommandés sont la face antérieure de la cuisse (muscle vaste externe) chez les nourissons, ou le muscle deltoïde du bras chez les enfants et les adultes. **CONTRE-INDICATION** hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à l'anatoxine diphérique. Comme pour les autres vaccins, l'administration de Prevenar 13 doit être évitée chez une personne présentant une maladie fébrile aiguë sévère. En revanche, une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas conduire à différer la vaccination. **EFFETS INDÉSIRABLES** L'analyse des taux de déclaration suggère un risque potentiel accru de convulsions, accompagnées ou non de fièvre, et d'épisodes d'hypotonie-hyporéactivité (EH) en cas d'administration concomitante de Prevenar 13 et d'inflanx heca par rapport à l'administration de Prevenar 13 seul. Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques ou depuis la commercialisation sont listés dans cette rubrique pour tous les groupes d'âge, par classe d'organe, en ordre décroissant de fréquence et de gravité. La fréquence est définie comme : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100), peu fréquent (≥ 1/1 000), rare (≥ 1/10 000), très rare (< 1/10 000), et non déterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles). **Nourissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans.** La sécurité du vaccin a été évaluée lors d'études cliniques contrôlées, au cours desquelles 14 267 doses ont été administrées à 4 429 nourissons en bonne santé âgés d'au moins 6 semaines lors de la première vaccination et 11-16 mois lors de la dose de rappel. Dans toutes les études chez les nourissons, Prevenar 13 a été co-administré avec les vaccins pédiatriques habituels (voir rubrique 4.5 du RCP). La sécurité chez 354 enfants âgés de 7 mois à 5 ans) non préalablement vaccinés a également été évaluée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans ont été des réactions au site de vaccination, de la fièvre, de l'irritabilité, une perte d'appétit et une hypersensibilité et/ou un sommeil diminué. Dans une étude clinique portant sur des nourissons vaccinés à l'âge de 2, 3 et 4 mois, une augmentation des cas de fièvre > 38 °C ont été signalés chez les nourissons vaccinés avec Prevenar (7-valent) de manière concomitante avec Inflanx heca (26,3 % à 42,3 %) par rapport à ceux vaccinés avec Inflanx heca seul (15,6 % à 23,1 %). Après une dose de rappel administrée entre l'âge de 12 et 15 mois, de la fièvre > 38 °C a été signalée chez 50,0 % des nourissons vaccinés simultanément avec Prevenar (7-valent) et Inflanx heca, contre 33,6 % de ceux vaccinés avec Inflanx heca seul. Des réactions étaient généralement modérées (température égale ou inférieure à 39 °C) et transitoires. Une augmentation des réactions au site de vaccination a été rapportée chez les enfants âgés de plus de 12 mois par rapport au taux observés chez les nourissons au cours de la primovaccination par Prevenar 13. Effets indésirables au cours des

études cliniques Au cours des études cliniques, le profil de sécurité de Prevenar 13 a été comparable à celui de Prevenar. Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables issus des études cliniques Prevenar 13. **Affections du système immunitaire - Rare :** Réaction d'hypersensibilité dont œdème facial, dyspnée, bronchospasme. **Affections du système nerveux - Peu fréquent :** Convulsions (y compris convulsions fébriles) Rare - Episode d'hypotonie-hyporéactivité. **Affections gastro-intestinales - Très fréquent :** Perte d'appétit. Fréquent - Vomissement, diarrhée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané - Fréquent :** Eruption. Peu fréquent - Urticaire ou éruption de type urticaire. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration - Très fréquent :** Fièvre, irritabilité, érythème, induration/tumefaction ou douleur/sensibilité au site de vaccination ; somnolence ; sommeil de mauvaise qualité. Erythème ou induration/tumefaction au site de vaccination de 2,5 cm–7,0 cm (après la dose de rappel et chez les enfants plus âgés âgés de 2 à 5 ans). Fréquent : Fièvre > 39°C ; altération des mouvements au site de vaccination (due à la douleur) ; érythème ou induration/tumefaction au site de vaccination de 2,5 cm–7,0 cm (après vaccination chez le nourrisson). Peu fréquent : Eruption cutanée ; urticaire ou éruption à type d'urticaire. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration - Très fréquent :** Diminution de l'appétit. Fréquent - Vomissement ; diarrhée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané - Fréquent :** Eruption cutanée ; urticaire ou éruption à type d'urticaire. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration - Très fréquent :** Irritabilité, érythème au site de vaccination ; induration/tumefaction ou douleur/sensibilité au site de vaccination ; somnolence ; sommeil de mauvaise qualité. Sensibilité au site de vaccination (limitation des mouvements). Fréquent : Fièvre. Il est possible que d'autres effets indésirables, préalablement observés chez des nourissons et des enfants âgés de 6 semaines à 5 ans, soient applicables à cette classe d'âge. Cependant, ils n'ont pas été observés dans cette étude, peut-être en raison de la petite taille de l'échantillon. **Informations supplémentaires dans les populations particulières.** Les enfants et les adolescents ayant une drépanocytose, une infection à VIH, ou ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, exceptés pour céphalées, vomissements, diarrhée, fièvre, fatigue, arthralgies et myalgies qui étaient très fréquents. **Adultes âgés de 18 ans et plus et personnes âgées.** La sécurité du produit a été évaluée dans 7 études cliniques incluant 91 593 adultes âgés de 18 à 101 ans. Prevenar 13 a été administré à 48 806 adultes, 2616 (5,4 %) âgés de 50 à 64 ans, et 45 291 (92,8 %) âgés de 65 ans et plus. L'une des 7 études inclut un groupe d'adultes (n=899) âgés de 18 à 49 ans ayant reçu Prevenar 13 et n'ayant pas été vaccinés précédemment par le vaccin 23-valent pneumococcique polyséridique. Parmi les adultes vaccinés par Prevenar 13, 1 916 avaient déjà été vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polyséridique au moins 3 ans avant l'étude de vaccination, et 46 890 n'avaient pas été vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polyséridique. Une tendance à une fréquence plus faible des effets indésirables a été associée à un âge plus élevé ; les adultes âgés de plus de 65 ans (quel que soit leur statut de vaccination pneumococcique antérieur) ont présenté moins d'effets indésirables que les adultes plus jeunes, avec des effets indésirables plus courants chez les adultes les plus jeunes, âgés de 18 à 29 ans. Globalement, les catégories de fréquence étaient similaires dans tous les groupes d'âges, à l'exception des vomissements, très fréquents (≥ 1/10) chez les adultes âgés de 18 à 49 ans et fréquents (entre 1/100 et 1/10) dans les autres groupes d'âges, et de la fièvre, très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 29 ans et fréquente dans les autres groupes d'âges. Une douleur/sensibilité importante au site de vaccination ainsi qu'une limitation importante des mouvements du bras ont été rapportées très fréquemment chez les adultes de 18 à 39 ans, et fréquemment dans tous les autres groupes d'âges. Effets indésirables au cours des études cliniques Des réactions locales et des effets systémiques ont été recherchés quotidiennement après chaque vaccination pendant 14 jours dans 6 études et pendant 7 jours dans l'étude restante. Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables des études cliniques de Prevenar 13 chez l'adulte. **Troubles du métabolisme et de la nutrition - Très fréquent :** Diminution de l'appétit. **Affections du système nerveux - Très fréquent :** Céphalées. **Affections gastro-intestinales - Très fréquent :** Diarrhée, vomissement (chez les adultes âgés de 18 à 49 ans). Fréquent : Vomissement (chez les adultes âgés de 50 ans et plus). **Peu fréquent :** Nausée. **Affections du système immunitaire - Peu fréquent :** Réaction d'hypersensibilité incluant œdème de la face, dyspnée, bronchospasme. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané - Très fréquent :** Eruption. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration - Très fréquent :** Frissons, fatigue, érythème au site de vaccination ; induration/tumefaction au site de vaccination ; douleur/

Vaccination maintenant remboursée*

Vous vaccinez contre la grippe? Vaccinez donc aussi contre les pneumocoques.

Pensez à vos patients à risque avec souffrance cardiaque ou pulmonaire chronique, fumeurs, etc...¹



Consultez les recommandations du Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses en scannant ce QR code.

* En accord avec les recommandations luxembourgeoises du Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses relatives à la vaccination contre le pneumocoque. Convention publiée au Mémorial A, le 03/08/2018. <https://csm.public.lu/fr/actualites/2018/vaccin-pneumo.html> 1. Vaccination contre le pneumocoque pour les Populations à risque ou âgées de 65 ans et plus. Conseil supérieur des maladies infectieuses. 2015.



sensibilité au site de vaccination (douleur/sensibilité importante au site de vaccination très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 39 ans) ; limitation des mouvements du bras (limitation importante des mouvements du bras très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 29 ans). Fréquent : Fièvre (très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 29 ans). Peu fréquent : Lymphadénopathie localisée à la région du site de vaccination. **Troubles musculaires, squelettiques et systémiques - Très fréquent :** Arthralgies, myalgies. Globalement, aucune différence significative n'a été observée dans les fréquences des effets indésirables quand Prevenar 13 a été administré à des adultes déjà vaccinés avec le vaccin pneumococcique polyséridique. **Informations supplémentaires dans les populations particulières.** Des adultes ayant une infection à VIH présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, à l'exception de la fièvre et des vomissements qui étaient très fréquents. Des adultes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques présentant des fréquences similaires d'effets indésirables, à l'exception de la fièvre et des vomissements qui étaient très fréquents. Des fréquences plus élevées de certaines réactions systémiques ont été observées lorsque Prevenar 13 a été co-administré avec le vaccin grippal inactivé trivalent comparées au vaccin grippal inactivé trivalent administré seul (céphalées, frissons, éruption, diminution de l'appétit, arthralgies, et myalgies) ou lorsque Prevenar 13 a été administré seul (céphalées, fatigue, frissons, diminution de l'appétit et arthralgies). **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTES.** La déclaration des effets indésirables suspects après administration 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 - EURASTATION I, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be e-mail: adversus@agrace.be @tag.afmps. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Pfizer Europe IM EEC Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgique **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/09/590/002 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 01/2020 **MÉTHODE DE DÉLIVRANCE :** sur prescription médicale Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.



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^e 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'époxycide 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.



D-FUSION® Film: 800 UI de vitamine D en «timbre»

Simple comme une lettre à la poste, aurions-nous tendance à dire. D-FUSION® Film se présente sous la forme d'une fine pellicule de la taille d'un timbre, qui fond en quelques instants sur la langue.

C'est à Cole Pharmaceuticals, entreprise belge présente à présent sur le marché luxembourgeois, que l'on doit cette révolution dans la lutte contre la carence en vitamine D. Et pour cause: le problème de la carence en vitamine D est au coeur de la mission de la jeune société, à savoir apporter de nouvelles formulations et des technologies d'administration conviviales, qui favorisent la compliance thérapeutique.

Cette nouvelle forme est développée pour le confort du patient, et la facilité de prise de la vitamine D. C'est tout particulièrement vrai pour les patients

âgés pour qui la prise de comprimés ou de capsules est souvent difficile.

Simple d'utilisation, D-Fusion® Film est un film orodispersible, qui convient à tous types de patients, y compris à ceux qui souffrent de dysphagie.

Cette formulation offre des propriétés et avantages uniques pour les patients:

- Ni ingestion, ni besoin d'eau
- Pas de risque de fausse route
- Dosage exact
- Meilleure acceptation prouvée par les patients
- Délivrance sublinguale pour une absorption plus rapide



- Goût amélioré par rapport aux formulations huileuses
- Facilité de port, transport et stockage

D-Fusion® Film est dosé à 800 UI* de vitamine D3 (colécalciférol), soit la posologie optimale recommandée au niveau international. ■

KILYA® patch: du nouveau dans la dysménorrhée

L'autre domaine de Cole Pharmaceuticals est la santé féminine. Et c'est pour répondre à une plainte fréquente, la dysménorrhée, que la société propose un patch de thermothérapie dédié: Kilya® patch, depuis peu disponible en pharmacie.



Kilya® Patch est un dispositif médical spécifiquement mis au point pour soulager la dysménorrhée. Le principe de fonctionnement de Kilya® Patch est basé sur la thermothérapie. La chaleur du

patch est générée par l'oxydation rapide de poudre de fer associée à de la poudre de monzonite de quartz. Par la chaleur dégagée, Kilya® patch soulage la tension des muscles abdominaux inférieurs.

Kilya® Patch s'applique sur les sous-vêtements

- Un patch peut être utilisé pendant 8 heures au maximum
- Température maximale atteinte: entre 50 et 60 °C
- Simple et confortable, il est portable et facile d'utilisation.
- Se pose par simple application sur la zone concernée
- Kilya® Patch ne doit pas être placé directement sur la peau.

Kilya® Patch est disponible dans une boîte de 3 patchs chauffants. Dispositif médical, disponible uniquement en pharmacie. ■

Vous pouvez retrouver plus d'informations sur la gamme de vitamine D et les produits dédiés à la santé féminine de Cole Pharmaceuticals sur le site internet www.colepharma.com



Cancer du sein luminal précoce: une thérapie endocrinienne seule, pour quelles patientes ?

Selon les résultats primaires de l'essai ADAPT HR+/HER2-, présentés par le Pr Nadia Harbeck (Université de Munich, Allemagne) lors du San Antonio Breast Cancer Symposium, certaines patientes atteintes d'un cancer du sein luminal précoce et ayant jusqu'à 3 ganglions lymphatiques atteints peuvent être traitées par une thérapie endocrinienne adjuvante seule.

Caroline Vrancken

ADAPT HR+/HER2- est une étude multicentrique et prospective de phase III, menée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein luminal précoce qui étaient candidates à une chimiothérapie adjuvante selon les critères de pronostic classiques. Les patientes ont d'abord reçu, pendant trois semaines, une thérapie endocrinienne préopératoire (TEP) standard, principalement des inhibiteurs de l'aromatase chez les patientes post-ménopausées ou du tamoxifène chez les patientes pré-ménopausées. Elles ont été catégorisées sur base du test Oncotype DX® et des modifications du biomarqueur Ki67.

Les patientes ayant jusqu'à 3 ganglions lymphatiques impliqués et un score de récurrence (RS) de 0 à 11, ou celles ayant

un RS de 12 à 25 et une réponse à la TEP, objectivée par un niveau d'expression de Ki67 de 10% ou moins, ont été traitées par thérapie endocrinienne seule. Les autres patientes ont reçu une chimiothérapie associée à la thérapie endocrinienne; leurs données ont fait l'objet d'une autre analyse. Le critère principal d'évaluation était la survie sans maladie invasive (IDFS) à 5 ans.

Les critères d'évaluation secondaires incluaient notamment la survie sans maladie à distance (dDFS) et la survie globale. L'objectif de l'étude était de démontrer la non-infériorité en termes d'IDFS à 5 ans de la thérapie endocrinienne seule dans le groupe des patientes pN0-1 ayant un RS de 12 à 25

et une réponse à la TEP, par rapport au groupe des patientes avec un RS de 0 à 11.

Au total, les données de 2.279 patientes étaient disponibles pour l'analyse. Dans l'ensemble, 30% des patientes étaient pré-ménopausées, et 25% avaient une maladie à ganglions positifs. Le suivi médian était de 60 mois.

L'étude a atteint son objectif principal. L'IDFS à 5 ans chez les patientes avec un RS de 12 à 25 et une réponse à la TEP était de 92,6% contre 93,9% dans le groupe des patientes avec un RS de 0 à 11. Il en était de même pour le dDFS à 5 ans (respectivement, 95,6% contre 96,3%) et la survie globale à 5 ans (respectivement, 97,3% contre 98%). Il n'y avait pas de différence en termes de dDFS à 5 ans en fonction de l'âge, ou du nombre de ganglions lymphatiques impliqués, à l'exception des patientes ayant un RS de 12 à 25 et une réponse à la TEP, mais avec une atteinte de 3 ganglions lymphatiques; ce groupe avait un dDFS à 5 ans de 75,9%.

Le Pr Harbeck a conclu que, quel que soit l'âge, les patientes avec une atteinte de 0 à 3 ganglions lymphatiques et dont le RS était de 0 à 11, ainsi que les patientes avec une atteinte ganglionnaire limitée, un RS de 12 à 25 et chez qui une TEP a été observée peuvent bénéficier d'une thérapie endocrinienne seule. Le test Oncotype DX® permet à la majorité des patientes ayant de 0 à 3 ganglions lymphatiques atteints, d'éviter de subir une chimiothérapie. L'évaluation de Ki67 est possible pour une utilisation en routine. ■

Référence:

Harbeck N. et al., Endocrine therapy alone in patients with intermediate or high-risk luminal early breast cancer (0-3 lymph nodes), Recurrence Score <26 and Ki67 response after preoperative endocrine therapy: Primary outcome results from the WSG-ADAPT HR+/HER2- trial. SABCS 2020 - G54-04

Impact d'un régime alimentaire de prévention du diabète sur la survie après un cancer du sein

Le diabète est un facteur de risque de développement d'un cancer du sein, et pourrait également être un facteur de mauvais pronostic. Par ailleurs, le cancer du sein est associé à une augmentation du risque de développer un diabète de type 2. Mais les liens entre les deux pathologies ne s'arrêtent pas là.

Le Dr Tengting Wang, de la *Harvard School of Public Health*, à Boston, et ses collègues ont émis l'hypothèse selon laquelle une plus forte adhérence à un régime alimentaire pour réduire le risque de développer un diabète est associée à une amélioration de la survie après un diagnostic de cancer du sein.

Pour mener leurs investigations, les chercheurs ont analysé les données de 8.320 femmes ayant reçu un diagnostic de cancer du sein de stade I à III, dans le cadre de deux grandes études de cohorte: la *Nurses' Health Study* (1980-2014), et la *Nurses' Health Study II* (1991-2015). Des questionnaires validés ont été remplis tous les deux à quatre ans afin de recueillir des informations, notamment sur le régime alimentaire.

Les enquêteurs ont calculé un score d'adhésion au régime de réduction du risque de diabète (DRRD) basé sur neuf éléments: consommation plus élevée de fibres, de céréales, de café, de noix et de fruits entiers, ratio plus élevé de graisses polyinsaturées/graises saturées, indice glycémique plus bas, consommation plus faible d'acides gras trans, de boissons sucrées et/ou de jus de fruits, et de viande rouge.

Après un suivi médian de 13 ans, 2.146 participantes sont décédées, dont 948 à cause du cancer du sein. Après ajustement des facteurs socio-économiques, des covariables dépendantes du temps après le diagnostic et des principaux facteurs cliniques liés au cancer du sein, l'analyse a ré-

vélé une diminution non significative du risque de décès par cancer du sein chez les femmes du quintile du score DRRD le plus élevé par rapport au plus bas (HR: 0,87; $p = 0,13$), et une diminution significative du risque de mortalité toutes causes confondues (HR: 0,69; $p < 0,0001$). Par ailleurs, chez les participantes qui ont modifié leur régime alimentaire après le diagnostic de cancer du sein et sont passées d'un faible score DRRD avant le diagnostic à un score élevé après le diagnostic, le risque de mortalité due au cancer du sein a diminué de 20%, et le risque de mortalité toutes causes confondues a diminué de 14%. Il n'y avait pas de différences dans les résultats selon le statut des récepteurs des œstrogènes ou le stade de la tumeur.

Alors que cette étude vient s'ajouter à l'ensemble des preuves liant l'alimentation et le cancer, la mise en pratique de ces informations est une autre histoire, selon le Dr Halle Moore, de la *Cleveland Clinic*, qui n'a pas participé à cette étude. Selon elle, le fait que le changement de régime alimentaire après le diagnostic peut avoir un effet significatif sur la réduction de la mortalité toutes causes confondues et spécifique au cancer du sein est une preuve convaincante du rôle du régime alimentaire dans les résultats du cancer du sein. ■

Référence:
Osterweil N., *Diabetes Prevention Diet May Lower Mortality Risk in Breast Cancer* - Medscape - Dec 10, 2020

PORTRAIT



Sonia Franck: ses convictions, ses ambitions

Vous avez fait sa connaissance dans notre édition du mois de novembre. Mais qui est Sonia Franck, Secrétaire Générale de l'Association Pharmaceutique Luxembourgeoise? Entretien exclusif.

...A LIRE EN PAGE 38

Votre partenaire en
formation continue

AstraZeneca 

RxPONDER: une thérapie endocrinienne adjuvante seule

Selon les résultats primaires de l'essai ADAPT HR+/HER2-, présentés par le Pr Nadia Harbeck (Université de Munich, Allemagne) lors du San Antonio Breast Cancer Symposium, certaines patientes atteintes d'un cancer du sein luminal précoce et ayant jusqu'à 3 ganglions lymphatiques atteints peuvent être traitées par une thérapie endocrinienne adjuvante seule.

Ces résultats sont similaires à ceux de l'essai TAILORx, qui ont changé la prise en charge des femmes atteintes d'une maladie à un stade précoce et n'ayant pas d'atteinte ganglionnaire.

RxPONDER, ou SWOG S1007, est un essai mené auprès de plus de 5.000 femmes atteintes d'un cancer du sein HR+, HER2- avec atteinte d'un à trois ganglions lymphatiques. Ces femmes présentaient un faible risque de récurrence, objectivé par un score de récurrence ≤ 25 au test Oncotype DX® qui s'appuie sur l'expression de 21 gènes au niveau de la tumeur. Les deux tiers des femmes participant à l'essai étaient ménopausées.

Les patientes ont été randomisées pour recevoir soit une chimiothérapie standard associée à la thérapie endocrinienne, soit une thérapie endocrinienne seule. Le suivi a été effectué pendant une période médiane de 5,1 ans avant l'analyse intermédiaire préplanifiée. Le critère primaire d'évaluation était la survie sans maladie invasive (IDFS), et la survie globale était un critère d'évaluation secondaire.

L'analyse a révélé que les femmes post-ménopausées ne tiraient aucun avantage de la chimiothérapie, quel que soit leur score de récurrence. Parmi les femmes post-ménopausées, le taux d'IDFS à cinq ans était de 91,6% dans le groupe chimiothérapie + hormonothérapie et de 91,9% pour le groupe hormonothérapie seule ($p = 0,82$). En revanche, chez les femmes pré-ménopausées, l'ajout de la chimiothérapie était associé à une amélioration en termes d'IDFS: le taux à 5 ans était de 94,2% avec la chimiothérapie + le traitement endocrinien, contre 89,0% avec le traitement endocrinien seul (p

$= 0,0004$). Ces différences se reflètent dans les résultats de la survie globale. Pour les femmes post-ménopausées, il y avait une différence non significative dans le taux de survie globale à 5 ans (96,2% contre 96,1%), alors que chez les femmes pré-ménopausées, une différence significative a été mise en évidence (98,6% contre 97,3%; $p = 0,032$).

Selon le Dr Kevin Kalinsky, auteur principal de l'étude, la classification des patientes en fonction d'un score de récurrence (0-13 ou 14-25), et du nombre de ganglions touchés (1 ou 2-3) n'a pas eu d'impact majeur sur les résultats.

On ignore pourquoi les femmes pré-ménopausées ont bénéficié de la chimiothérapie contrairement aux femmes post-ménopausées. Une explication possible serait que la chimiothérapie peut induire la ménopause, privant le cancer des hormones dont il a besoin pour se développer. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si un traitement



avec des médicaments qui induisent la ménopause, administré en combinaison avec une thérapie hormonale standard, aurait le même effet sur le risque de récurrence que celui observé avec la chimiothérapie dans cette étude.

Kalinski conclut, «Les femmes post-ménopausées ayant 1 à 3 ganglions et un score de récurrence de 0 à 25 peuvent probablement renoncer sans risque à une chimiothérapie adjuvante sans compromettre l'IDFS. Les femmes pré-ménopausées ayant des ganglions positifs et un score de récurrence de 0 à 25 bénéficient probablement d'un avantage significatif de la chimiothérapie.» ■

Référence:

Davenport L., RxPONDER: Even More Women May Forgo Chemo for Breast Cancer - Medscape - Dec 11, 2020

NIH, Some postmenopausal women with breast cancer may forgo chemotherapy, Dec, 9, 2020

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 medi**Quality**
LUXEMBOURG from Medscape



En partenariat avec
mediQuality
 from Medscape

Troubles dépressifs chez les adultes atteints d'hémophilie A



De nombreux travaux ont démontré l'impact négatif de la dépression sur la qualité de vie, le bon fonctionnement et l'observance thérapeutique dans de nombreuses maladies chroniques. Qu'en est-il de l'hémophilie A ? Des résultats de l'étude HUGS Va (Hematology Utilization Group Studies part Va), apportent des éléments de réponse.

Caroline Vrancken

Les chercheurs ont recueilli les données de patients pris en charge dans six centres américains de traitement de l'hémophilie, géographiquement représentatifs, afin d'évaluer la charge de la morbidité de l'hémophilie A de 2005 à 2007. Au cours du congrès virtuel de l'ASH 2020, ils ont présenté certaines données, notamment les données relatives à la prévalence des troubles dépressifs chez les patients atteints d'hémophilie A.

Les chercheurs ont collecté les données socio-démographiques et cliniques des participants. Ils ont évalué les troubles dépressifs sur base du score de qualité de vie mentale (MCS) du questionnaire SF-12 (12-Item Short Form Health Survey). Un score MCS ≤ 45 correspond à un seuil de symptômes dépressifs évocateurs d'un trouble, et un score MCS ≤ 36 est associé à une symptomatologie et des troubles psychologiques plus sévères.

Au total, 147 patients, âgés en moyenne de 33 ans, ont été inclus dans l'étude. Quarante et un participants (27,9%) avaient un score MCS ≤ 45 (les données relatives au score MCS ≤ 36 n'ont pas été présentées lors du congrès).

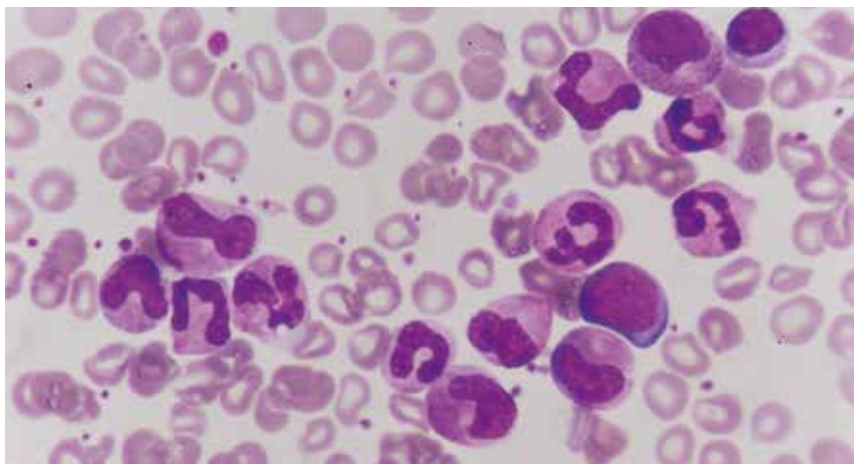
L'analyse a montré un lien entre certaines caractéristiques et la présence de symptômes dépressifs. Un pourcentage moins élevé de participants avait un diplôme d'études secondaires ou d'études supérieures dans le groupe des participants avec un MCS ≤ 45 (51,2% contre 75,2%; $p < 0,01$). Le pourcentage de personnes sans emploi était plus élevé dans le groupe de participants avec un MCS ≤ 45 (56,1% contre 31,1%; $p < 0,01$). Enfin, un pourcentage plus élevé de participants avec un MCS ≤ 45 , rapportait des douleurs articulaires (85,4% contre 63,2%). Les chercheurs soulignent également que

le fait d'avoir une assurance privée et de rapporter avoir peu d'obstacles pour se faire soigner sont deux éléments qui avaient tendance à être associés à un score MCS supérieur à 45.

Les chercheurs ont ensuite comparé les taux de prévalence de symptômes dépressifs et ont constaté que ce taux de 27,9% dans le groupe des participants avec un MCS ≤ 45 , était trois fois plus important que le taux observé dans la population américaine générale (9,0%).

Les auteurs concluent que: «*Dans cet échantillon de personnes atteintes d'hémophilie A, la prévalence de troubles dépressifs potentiels est supérieure à celle observée dans la population générale. Les facteurs associés au risque de développer des troubles dépressifs incluent un plus faible niveau d'éducation, des problèmes articulaires et des difficultés pour accéder aux soins de santé. Un dépistage, un suivi et des interventions cliniques devraient être envisagés chez les patients hémophiles à risque.*» ■

Référence:
 Wu J. et al., Depressive Disorders Among Adults with Hemophilia A. ASH 2020 – Paper ID 2530



Les répondeurs précoces pourraient mettre fin à la thérapie combinée avancée de la LLC

Les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) en rechute ou réfractaire qui obtiennent une réponse précoce et durable au traitement combiné par ibrutinib et venetoclax peuvent être en mesure d'arrêter complètement le traitement, selon les données de suivi prolongé de l'étude TAP CLARITY.

TAP CLARITY a porté sur 54 patients atteints de LLC en rechute ou réfractaires qui ont reçu de l'ibrutinib plus venetoclax pendant au moins 14 mois, avec la possibilité d'arrêter le traitement si leur maladie résiduelle me-

surable devenait indétectable à différents points du protocole.

Les résultats publiés précédemment ont indiqué qu'à 12 mois, la maladie résiduelle mesurable (DRM) était devenue négative dans le sang périphé-

rique chez 53% des patients et dans la moelle osseuse chez 36% d'entre eux, tandis que 51% ont obtenu une rémission complète.

Présentant les résultats à 38 mois, le Dr Talha Munir, de l'hôpital universitaire St James de Leeds, a montré que 68% des patients avaient obtenu une rémission complète et que les taux de négativité du DRM étaient d'environ 44% dans le sang périphérique et la moelle osseuse.

Fait crucial, 27 patients de l'essai ont arrêté le venetoclax et 25 ont arrêté l'ibrutinib pendant plus d'un an, la grande majorité d'entre eux conservant leur statut négatif en matière de DRM même après une période médiane de 18 mois sans traitement.

La réponse à l'ibrutinib plus venetoclax se maintient, malgré l'arrêt prévu du traitement, chez les patients DRM négatifs. On n'observe pas de souci de sécurité, et deux patients qui ont contracté la COVID-19 pendant l'étude «se sont bien rétablis», a noté le Dr Talha Munir dans sa présentation, ajoutant encore que la vitesse de réponse initiale au cours des deux premiers mois de traitement était hautement prédictif de la réponse à plus long terme. ■

Source: ASH, présentation virtuelle, 5 décembre 2020

Le duvélisib prometteur en phase II dans le LTP R/R

Le duvélisib a démontré des taux de réponse favorables et des toxicités gérables chez des patients atteints d'un lymphome T périphérique en rechute/réfractaire (LTP R/R), dans le cadre d'un essai de phase II.

Dans le cadre d'un essai de phase II, 33 patients atteints d'un LTP R/R ont reçu 25 ou 75 mg de duvélisib 2 fois par jour dans le cadre d'une phase d'optimisation de la dose, et 25 patients ont reçu 75 mg de duvélisib 2 fois par jour pendant 2 cycles de 28 jours, suivis de 25 mg 2 fois par jour dans le cadre d'une phase

d'extension de la dose.

Avec la dose de 75 mg 2 fois par jour, le taux de réponse globale (TRG) évalué par un comité de revue indépendant était de 62%. La durée de la réponse (DR) médiane était de 12,2 mois.

Avec la dose de 25 mg 2 fois par jour, le TRG était de 40%.

La phase d'extension de la dose est toujours en cours, avec un TRG évalué par l'investigateur de 52%, un taux de réponse complète de 36%, et une DR médiane au moment de la rédaction de 4,1 mois.

Les échantillons étaient de petite taille et la phase d'extension de dose est toujours en cours, mais si les résultats se confirmaient le duvélisib pourrait devenir le premier agent oral indiqué dans le cadre du LTP R/R, avec potentiellement des implications importantes en termes de qualité de vie (QdV) pour les patients. ■

Source: Duvelisib Response Rate 'Exciting' in Patients With r/r PTCL. 8 December 2020.

D-FUSION FILM 800 FILM ORODISP 28	17,53 €
D-FUSION FILM FOLIC FILM ORODISP 28	19,29 €
D-FUSION PEARL 2000 CAPS 84	9,59 €
D-FUSION PEARL 800 CAPS 84	8,18 €
D-FUSION PEARL FOLIC CAPS 84	15,40 €
D-FUSION TABS 2000 COMP FONDANT 84	13,82 €
D-FUSION TABS 800 COMP FONDANT 84	9,91 €

La **carence** en **vitamine D** nous concerne **tous** !

NOUVEAU

D-Fusion[®]

la gamme de vitamine D3
innovante et la plus complète

Agit sur le système immunitaire
Maintien de la solidité des os



**Film orodispersible à déposer
sur ou sous la langue :**

polymère naturel - absorption sublinguale
- destiné plus particulièrement aux patients
dysphagiques et/ou ayant des problèmes
de malabsorption



Comprimé fondant :
absorption sublinguale -
goût adapté à l'âge du patient



Capsule molle :
petite perle à base d'une solution huileuse
pour une absorption optimale

Destiné aux adolescents et aux adultes - Prise journalière
Un complément alimentaire ne peut remplacer une
alimentation variée et équilibrée, ni un style de vie sain.

CP
colepharmaceuticals

▼ 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 of the SmPC for how to report adverse reactions.

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT: Venclyxto 10 mg / 50 mg / 100 mg film-coated tablets. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Venclyxto 10 mg film-coated tablets: Each film-coated tablet contains 10 mg of venetoclax. Venclyxto 50 mg film-coated tablets: Each film-coated tablet contains 50 mg of venetoclax. Venclyxto 100 mg film-coated tablets: Each film-coated tablet contains 100 mg of venetoclax. For the full list of excipients, see section 6.1 of the SmPC. **PHARMACEUTICAL FORM:** Film-coated tablet (table). Venclyxto 10 mg film-coated tablet: Pale yellow, round biconvex shaped tablet 6 mm diameter debossed with V on one side and 10 on the other. Venclyxto 50 mg film-coated tablet: Beige, oblong biconvex shaped tablet 14 mm long, 8 mm wide debossed with V on one side and 50 on the other. Venclyxto 100 mg film-coated tablet: Pale yellow, oblong biconvex shaped tablet 17.2 mm long, 9.5 mm wide debossed with V on one side and 100 on the other. **THERAPEUTIC INDICATIONS:** Venclyxto in combination with obinutuzumab is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL) (see section 5.1 of the SmPC). Venclyxto in combination with rituximab is indicated for the treatment of adult patients with CLL who have received at least one prior therapy. Venclyxto monotherapy is indicated for the treatment of CLL: in the presence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who are unsuitable for or have failed a B-cell receptor pathway inhibitor, or - in the absence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who have failed both chemoimmunotherapy and a B-cell receptor pathway inhibitor. **POSLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION:** Treatment with venetoclax should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products. **Posology: Dose-titration schedule:** The starting dose is 20 mg of venetoclax once daily for 7 days. The dose must be gradually increased over a period of 5 weeks up to the daily dose of 400 mg as shown in Table 1: Dose increase schedule

Week	1	2	3	4	5
Venetoclax daily dose	20 mg	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg

The 5-week dose-titration schedule is designed to gradually reduce tumour burden (debulk) and decrease the risk of tumour lysis syndrome. *Venetoclax in combination with obinutuzumab:* Venetoclax is given for a total of 12 cycles, each cycle consisting of 28 days: 6 cycles in combination with obinutuzumab, followed by 6 cycles of venetoclax as a single agent. Administer obinutuzumab 100 mg on Cycle 1 Day 1, followed by 900 mg which may be administered on Day 1 or Day 2. Administer 1000 mg on Days 8 and 15 of Cycle 1 and on Day 1 of each subsequent 28-day cycle, for a total of 6 cycles. Start the 5-week venetoclax dose-titration schedule (see Table 1) on Cycle 1 Day 22 and continue through Cycle 2 Day 28. After completing the dose-titration schedule, the recommended dose of venetoclax is 400 mg once daily from Cycle 3 Day 1 of obinutuzumab to the last day of Cycle 12. *Post-titration dose for venetoclax in combination with rituximab:* The recommended dose of venetoclax in combination with rituximab is 400 mg once daily (see section 5.1 of the SmPC for details of the combination regimen). Administer rituximab after the patient has completed the dose-titration schedule and has received the recommended daily dose of 400 mg venetoclax for 7 days. Venetoclax is taken for 24 months from Cycle 1 Day 1 of rituximab (see section 5.1 of the SmPC). *Post-titration dose for venetoclax monotherapy:* The recommended dose of venetoclax is 400 mg once daily. Treatment is continued until disease progression or no longer tolerated by the patient. *Prevention of tumour lysis syndrome (TLS):* Venetoclax can cause rapid reduction in tumour, and thus poses a risk for TLS in the initial 5-week dose-titration phase. Changes in electrolytes consistent with TLS that require prompt management can occur as early as 6 to 8 hours following the first dose of venetoclax and at each dose increase. The risk of TLS is a continuum based on multiple factors, including comorbidities. Patients with high tumour burden (e.g., any lymph node with a diameter ≥ 5 cm or high absolute lymphocyte count [ALC $\geq 25 \times 10^9/L$]) are at greater risk of TLS when initiating venetoclax. Reduced renal function (creatinine clearance [CrCl] < 80 mL/min) further increases the risk. The risk may decrease as tumour burden decreases with venetoclax treatment (see section 4.4 of the SmPC). Prior to initiating venetoclax, tumour burden assessment, including radiographic evaluation (e.g., CT scan), must be performed for all patients. Blood chemistry (potassium, uric acid, phosphorus, calcium, and creatinine) should be assessed and pre-existing abnormalities corrected. The prophylaxis measures listed below should be followed. More intensive measures should be employed as overall risk increases. *Hydration:* Patients should be adequately hydrated during the dose-titration phase to reduce the risk of TLS. Patients should be instructed to drink plenty of water daily starting 2 days before and throughout the dose-titration phase. Patients should be particularly instructed to drink 1.5 to 2.0 L of water daily, 2 days prior to and on the days of dosing at initiation and each subsequent dose increase. Intravenous fluids should be administered as indicated based on the overall risk of TLS or for those who cannot maintain an adequate level of oral hydration. *Anti-hyperuricaemic agents:* Anti-hyperuricaemic agents should be administered 2 to 3 days prior to starting treatment with venetoclax in patients with high uric acid levels or at risk of TLS and may be continued through the titration phase. *Laboratory assessments:* Pre-dose: For all patients, blood chemistries should be assessed prior to the initial dose to evaluate kidney function and correct pre-existing abnormalities. Blood chemistries should be reassessed prior to each subsequent dose increase during the titration phase. Post-dose: For patients at risk of TLS, blood chemistries should be monitored at 6 to 8 hours and at 24 hours after the first dose of venetoclax. Electrolyte abnormalities should be corrected promptly. The next venetoclax dose should not be administered until the 24-hour blood chemistry results have been evaluated. The same monitoring schedule should be followed at the start of the 50 mg dose and then for patients who continue to be at risk, at subsequent dose increases. *Hospitalisation:* Based on physician assessment, some patients, especially those at greater risk of TLS, may require hospitalisation on the day of the first dose of venetoclax for more intensive prophylaxis and monitoring during the first 24 hours (see section 4.8 of the SmPC). Hospitalisation should be considered for subsequent dose increases based on reassessment of risk. *Dose modifications for tumour lysis syndrome:* If a patient experiences blood chemistry changes suggestive of TLS, the following day's venetoclax dose should be withheld. If resolved within 24 to 48 hours of last dose, treatment with venetoclax can be resumed at the same dose. For events of clinical TLS or blood chemistry changes requiring more than 48 hours to resolve, treatment should be resumed at a reduced dose (see Table 2). When resuming treatment after interruption due to TLS, the instructions for prevention of TLS should be followed (see "Prevention of tumour lysis syndrome" above). *Dose modifications for other toxicities:* Treatment with Venclyxto should be withheld for any grade 3 or 4 non-haematological toxicities, grade 3 or 4 neutropenia with infection or fever, or grade 4 haematological toxicities, except lymphopenia. Once the toxicity has resolved to grade 1 or baseline level (recovery), therapy with venetoclax may be restarted at the same dose. If the toxicity recurs, and for any subsequent occurrences, the dose reduction guidelines in Table 2 should be followed when resuming treatment with venetoclax following resolution. A larger dose reduction may occur at the discretion of the physician. For patients who require dose reductions to less than 100 mg for more than 2 weeks, discontinuation of venetoclax should be considered. Table 2: Dose modification for TLS and other toxicities:

Dose at interruption (mg)	400	300	200	100	50	20
Restart dose (mg ^a)	300	200	100	50	20	10

^aThe modified dose should be continued for 1 week before increasing the dose

For patients who have had a dosing interruption lasting more than 1 week during the first 5 weeks of dose titration or more than 2 weeks after completing the dose-titration phase, TLS risk should be reassessed to determine if restarting at a reduced dose is necessary (e.g., all or some levels of the dose titration; see Table 2). *Dose modifications for use with CYP3A inhibitors:* Concomitant use of venetoclax with strong or moderate CYP3A inhibitors increases venetoclax exposure and may increase the risk for TLS at initiation and during the dose-titration phase and for other toxicities (see section 4.5 of the SmPC). Table 3 describes Venclyxto contraindication or dosage modification based on concomitant use with a strong or moderate CYP3A inhibitor. Patients should be monitored more closely for signs of toxicities and the dose may need to be further adjusted. The venetoclax dose that was used prior to initiating the CYP3A inhibitor should be resumed 2 to 3 days after discontinuation of the inhibitor (see sections 4.3, 4.4 and 4.5 of the SmPC). Table 3: Management of potential Venclyxto interactions with CYP3A inhibitors. *Inhibitors / Initiation and titration phase^a* *Steady daily dose (After titration phase):* • Strong CYP3A inhibitor / Contraindicated / Reduce the Venclyxto dose by at least 75% • Moderate CYP3A inhibitor / Reduce the Venclyxto dose by at least 50% • Avoid concomitant use of Venclyxto with moderate CYP3A inhibitors at initiation and during the dose titration phase. Consider alternative medications or reduce the Venclyxto dose as described in this table. *Missed dose:* If a patient misses a dose of venetoclax within 8 hours of the time it is usually taken, the patient should take the missed dose as soon as possible on the same day. If a patient misses a dose by more than 8 hours, the patient should not take the missed dose and should resume the usual dosing schedule the following day. If a patient vomits following dosing, no additional dose should be taken that day. The next prescribed dose should be taken at the usual time the following day. *Special populations: Elderly:* No specific dose adjustment is required for elderly patients (aged ≥ 65 years) (see section 5.1 of the SmPC). *Renal impairment:* No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate renal impairment (CrCl ≥ 30 mL/min and < 90 mL/min) (see section 5.2 of the SmPC). Patients with reduced renal function (CrCl < 80 mL/min) may require more intensive prophylaxis and monitoring to reduce the risk of TLS at initiation and during the dose-titration phase (see "Prevention of tumour lysis syndrome" above). Safety in patients with severe renal impairment (CrCl < 30 mL/min) or on dialysis has not been established, and a recommended dose for these patients has not been determined. Venetoclax should be administered to patients with severe renal impairment only if the benefit outweighs the risk and

patients should be monitored closely for signs of toxicity due to increased risk of TLS (see section 4.4 of the SmPC). *Hepatic impairment:* No dose adjustment is recommended in patients with mild or moderate hepatic impairment. Patients with moderate hepatic impairment should be monitored more closely for signs of toxicity at initiation and during the dose-titration phase (see section 4.8 of the SmPC). A dose reduction of at least 50% throughout treatment is recommended for patients with severe hepatic impairment (see section 5.2 of the SmPC). These patients should be monitored more closely for signs of toxicity (see section 4.8 of the SmPC). *Paediatric population:* The safety and efficacy of venetoclax in children aged less than 18 years have not been established. No data are available. *Method of administration:* Venclyxto film-coated tablets are for oral use. Patients should be instructed to swallow the tablets whole with water at approximately the same time each day. The tablets should be taken with a meal in order to avoid a risk for lack of efficacy (see section 5.2 of the SmPC). The tablets should not be chewed, crushed, or broken before swallowing. During the dose-titration phase, venetoclax should be taken in the morning to facilitate laboratory monitoring. Grapefruit products, Seville oranges, and starfruit (carambola) should be avoided during treatment with venetoclax (see section 4.5 of the SmPC). **CONTRAINDICATIONS:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. Concomitant use of strong CYP3A inhibitors at initiation and during the dose-titration phase (see sections 4.2 and 4.5 of the SmPC). Concomitant use of preparations containing St. John's wort (see sections 4.4 and 4.5 of the SmPC). **UNDESIRABLE EFFECTS:** Summary of safety profile: The overall safety profile of Venclyxto is based on data from 758 patients with CLL treated in clinical trials with venetoclax in combination with obinutuzumab or rituximab or as monotherapy. The safety analysis included patients from two phase 3 studies (CLL14 and MURANO), two phase 2 studies (M13-982 and M14-032), and one phase 1 study (M12-175). CLL14 was a randomised, controlled trial in which 212 patients with previously untreated CLL and comorbidities received venetoclax in combination with obinutuzumab. MURANO was a randomised, controlled trial in which 194 patients with previously treated CLL received venetoclax in combination with rituximab. In the phase 2 and phase 1 studies, 352 patients with previously treated CLL, which included 212 patients with 17p deletion and 146 patients who had failed a B-cell receptor pathway inhibitor were treated with venetoclax monotherapy (see section 5.1 of the SmPC). The most commonly occurring adverse reactions ($\geq 20\%$) of any grade in patients receiving venetoclax in the combination studies with obinutuzumab or rituximab were neutropenia, diarrhoea, and upper respiratory tract infection. In the monotherapy studies, the most common adverse reactions were neutropenia/neutrophil count decreased, diarrhoea, nausea, anaemia, fatigue, and upper respiratory tract infection. The most frequently reported serious adverse reactions ($\geq 2\%$) in patients receiving venetoclax in combination with obinutuzumab or rituximab were pneumonia, sepsis, febrile neutropenia, and TLS. In the monotherapy studies, the most frequently reported serious adverse reactions ($\geq 2\%$) were pneumonia and febrile neutropenia. Tabulated list of adverse reactions: The frequencies of adverse reactions reported with Venclyxto, either in combination with obinutuzumab or rituximab or as monotherapy, are summarised in Table 4. Adverse reactions are listed below by MedDRA body system organ class and by frequency. 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 $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. Table 4: Adverse drug reactions reported in patients with CLL treated with venetoclax: **System organ class / Frequency (all grades)^a / Adverse reactions. Infections and infestations:** Very common: Pneumonia, Upper respiratory tract infection; Common: Sepsis, Urinary tract infection; **Grade ≥ 3 :** Common: Sepsis, Pneumonia, Urinary tract infection, Upper respiratory tract infection; **Blood and lymphatic system disorders:** Very common: Neutropenia, Anaemia, Lymphopenia; Common: Febrile neutropenia, **Grade ≥ 3 :** Very common: Neutropenia, Anaemia; Common: Febrile neutropenia, Lymphopenia; **Metabolism and nutrition disorders:** Very common: Hyperkalaemia, Hyperphosphataemia, Hypocalcaemia; Common: Tumour lysis syndrome, Hyperuricaemia; **Grade ≥ 3 :** Common: Tumour lysis syndrome, Hyperkalaemia, Hyperphosphataemia, Hypocalcaemia, Hyperuricaemia; **Gastrointestinal disorders:** Very common: Diarrhoea, Vomiting, Nausea, Constipation; **Grade ≥ 3 :** Common: Diarrhoea, Vomiting, Nausea; Uncommon: Constipation; **General disorders and administration site conditions:** Very common: Fatigue; **Grade ≥ 3 :** Common: Fatigue; **Investigations:** Common: Blood creatinine increased. **Grade ≥ 3 :** Uncommon: Blood creatinine increased. ^aOnly the highest frequency observed in the trials is reported (based on studies CLL14, MURANO, M13-982, M14-032, and M12-175). *Discontinuation and dose reductions due to adverse reactions:* Discontinuations due to adverse reactions occurred in 16% of patients treated with venetoclax in combination with obinutuzumab or rituximab in the CLL14 and MURANO studies, respectively. In the monotherapy studies with venetoclax, 11% of patients discontinued due to adverse reactions. Dose reductions due to adverse reactions occurred in 21% of patients treated with the combination of venetoclax and obinutuzumab in the CLL14 study, in 15% of patients treated with the combination of venetoclax and rituximab in the MURANO study and 14% of patients treated with venetoclax in the monotherapy studies. Dose interruptions due to adverse reactions occurred in 74% of patients treated with the combination of venetoclax and obinutuzumab in the CLL14 study and in 71% of patients treated with the combination of venetoclax and rituximab in the MURANO study; the most common adverse reaction that led to dose interruption of venetoclax was neutropenia (41% and 43% in the CLL14 and MURANO studies, respectively). In the monotherapy studies with venetoclax, dose interruptions due to adverse reactions occurred in 40% of patients; the most common adverse reaction leading to dose interruption was neutropenia (5%). Description of selected adverse reactions: *Tumour lysis syndrome:* Tumour lysis syndrome is an important identified risk when initiating venetoclax. In the initial Phase 1 dose-finding studies, which had a shorter (2 to 3 week) titration phase and higher starting dose, the incidence of TLS was 13% (10/77; 5 laboratory TLS; 5 clinical TLS), including 2 fatal events and 3 events of acute renal failure, 1 requiring dialysis. The risk of TLS was reduced after revision of the dosing regimen and modification to prophylaxis and monitoring measures. In venetoclax clinical studies, patients with any measurable lymph node ≥ 10 cm or those with both an ALC $\geq 25 \times 10^9/L$ and any measurable lymph node ≥ 5 cm were hospitalised to enable more intensive hydration and monitoring for the first day of dosing at 20 mg and 50 mg during the titration phase (see section 4.2 of the SmPC). In 168 patients with CLL starting with a daily dose of 20 mg and increasing over 5 weeks to a daily dose of 400 mg in studies M13-982 and M14-032, the rate of TLS was 2%. All events were laboratory TLS (laboratory abnormalities that met ≥ 2 of the following criteria within 24 hours of each other: potassium > 6 mmol/L, uric acid > 476 μ mol/L, calcium < 1.75 mmol/L, or phosphorus > 1.5 mmol/L; or were reported as TLS events) and occurred in patients who had a lymph node(s) ≥ 5 cm or ALC $\geq 25 \times 10^9/L$. No TLS with clinical consequences such as acute renal failure, cardiac arrhythmias or sudden death and/or seizures was observed in these patients. All patients had CrCl ≥ 50 mL/min. In the open-label, randomised phase 3 study (MURANO), the incidence of TLS was 3% (6/194) in patients treated with venetoclax + rituximab. After 77/389 patients were enrolled in the study, the protocol was amended to incorporate the current TLS prophylaxis and monitoring measures described in Posology (see section 4.2 of the SmPC). All events of TLS occurred during the venetoclax dose-titration phase and resolved within two days. All six patients completed the dose titration and reached the recommended daily dose of 400 mg of venetoclax. No clinical TLS was observed in patients who followed the current 5-week dose-titration schedule and TLS prophylaxis and monitoring measures (see section 4.2 of the SmPC). The rates of grade ≥ 3 laboratory abnormalities relevant to TLS were hyperkalaemia 1%, hyperphosphataemia 1%, and hyperuricaemia 1%. In the open-label, randomised phase 3 study (CLL14), the incidence of TLS was 1.4% (3/212) in patients treated with venetoclax + obinutuzumab. All three events of TLS resolved and did not lead to withdrawal from the study. Obinutuzumab administration was delayed in two cases in response to the TLS events. *Neutropenia and infections:* Neutropenia is an identified risk with Venclyxto treatment. In the CLL14 study, neutropenia (all grades) was reported in 58% of patients in the venetoclax + obinutuzumab arm; 41% of patients treated with venetoclax + obinutuzumab experienced dose interruption and 2% of patients discontinued venetoclax due to neutropenia. Grade 3 neutropenia was reported in 25% of patients and grade 4 neutropenia in 28% of patients. The median duration of grade 3 or 4 neutropenia was 22 days (range: 2 to 363 days). Febrile neutropenia was reported in 6% of patients; grade ≥ 3 infections in 19%, and serious infections in 19% of patients. Deaths due to infection occurred in 1.9% of patients while on treatment and 1.9% of patients following treatment discontinuation. In the MURANO study, neutropenia (all grades) was reported in 61% of patients in the venetoclax + rituximab arm. Forty-three percent of patients treated with venetoclax + rituximab experienced dose interruption and 3% of patients discontinued venetoclax due to neutropenia. Grade 3 neutropenia was reported in 32% of patients and grade 4 neutropenia in 26% of patients. The median duration of grade 3 or 4 neutropenia was 8 days (range: 1 to 712 days). With venetoclax + rituximab treatment, febrile neutropenia was reported in 4% of patients; grade ≥ 3 infections in 18%, and serious infections in 21% of patients. 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 listed in the SmPC. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/1/16/1138/002 (10 mg, 14 tablets), EU/1/16/1138/004 (50 mg, 7 tablets), EU/1/16/1138/005 (100 mg, 7 tablets), EU/1/16/1138/006 (100 mg, 14 tablets), EU/1/16/1138/007 (100 mg, 112 (4 x 28) tablets). **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 04/2020. **On prescription.** Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

abbvie

 **VENCLYXTO®**
venetoclax tablets

VENCLYXTO® offers patients with CLL a chance to

BREAK FREE

with longer progression-free survival¹

Packaging	Current ex-factory price (excl.VAT)
10mg x 14 tabs	74,59 €
50mg x 7 tabs	186,48 €
100mg x 7 tabs	372,96 €
100mg x 14 tabs	745,92 €
100mg x 112 tabs	5.967,34 €

NOW AVAILABLE
AS FROM 1L CLL

1L CLL

VENCLYXTO® +
obinutuzumab

fixed treatment duration 1 YEAR

VEN+O: 69% risk reduction of progression or death vs O+Clb^{*1,2}

- HR=0.31 (95% CI: 0.22–0.44); P<0.0001
- median PFS not reached
- median study follow-up: 40 months

As from
2L CLL

VENCLYXTO® +
rituximab

fixed treatment duration ~2 YEARS

VEN+R: 81% risk reduction of progression or death vs BR^{†1,3}

- HR=0.19 (95% CI, 0.14 – 0.25); descriptive P-value <0.0001, not tested for statistical significance
- median study follow-up: 48 months

Therapeutic indications and reimbursement[§] of VENCLYXTO®¹:

- **in combination with obinutuzumab** for the treatment of adult patients with previously untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL).
- **in combination with rituximab** for the treatment of adult CLL patients who have received at least one prior therapy.
- **in monotherapy** for the treatment of CLL: - in the presence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who are unsuitable for or have failed a B cell receptor pathway inhibitor, or - in the absence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who have failed both chemoimmunotherapy and a B cell receptor pathway inhibitor.

^{*} Treatment complete after twelve 28-day cycles. The VEN+O regimen was evaluated in the CLL14 trial, an open-label phase 3 trial including previously untreated adult CLL patients with coexisting medical conditions (total CIRS >6 or CrCl <70 mL/min). Investigator assessment of n=216 patients (VEN+O) or n=216 patients (O+Clb).¹ - [†]Treatment complete after 5-week dose-titration period and twenty-four 28-day cycles. Investigator assessment of n=194 patients (VEN+R) or n=195 patients (BR).¹ - [§] Reimbursement in DC category. - 1L=first line; 2L=second line; BR=bendamustine + rituximab; CI=confidence interval; CLL=chronic lymphocytic leukaemia; HR=hazard ratio; O+Clb=obinutuzumab + chlorambucil; PFS=progression-free survival; VEN+R=VENCLYXTO® + rituximab. 1. VENCLYXTO® SmPC, April 2020. - 2. Fischer K, et al. ASH 2019; oral presentation 36. - 3. Seymour JF, et al. ASH 2019; Oral presentation #355.

La puissance domptée

Bientôt disponible dans la PR

Demande de remboursement en cours



Jyseleca®
filgotinib

(PA) Polyethylene Ethersulfonate

Ne pas administrer l'AT Jodela d'une surveillance supplémentaire, remettre l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé doivent tout d'abord identifier les effets indésirables et les modalités de déclaration des effets indésirables. **Jyselca 100 / 200 mg comprimés pelliculés.** **Composition :** Chaque comprimé pelliculé contient du maléate de flibogénol correspondant à 100 mg ou 200 mg de flibogénol. 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. **Jyselca 700 mg comprimé pelliculé.** Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 12 x 3 mm, de couleur beige portant l'inscription « G3 » sur une face et « 101 » sur l'autre face. **Jyselca 200 mg comprimés pelliculés.** Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 17 x 8 mm, de couleur beige portant l'inscription « G3 » sur une face et « 200 » sur l'autre face. **Indication :** Jyselca 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 (DMARD). Jyselca peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX). **Possibilité et mode d'administration :** Le traitement par le flibogénol doit être suivi par un médecin expérimenté dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Posséder la carte d'identification de flibogénol chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde est de 250 mg. **Contre-indications :** Jyselca est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue ou présumée aux composants du médicament ou à l'un de ses excipients, ou à l'un de ses excipients. Jyselca est contre-indiqué chez les patients présentant une infection grave. Le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que celle-ci soit contrôlée pour moins de 6,6 du RCP.

Tableau 1: Paramètres biologiques et recommandations de surveillance

Paramètre biologique	Actions	Recommandations de surveillance
Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAN)	Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si le NAN est $< 1 \times 10^9$ 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 $< 0,5 \times 10^9$ 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/L. Le traitement peut être repris une fois que l'Hb est revenue à une valeur supérieure à celle-ci.	
Paramètres biochimiques	Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations émises par les sociétés savantes d'immunologie.	12 semaines après l'instauration du traitement, puis conformément aux recommandations émises par les sociétés savantes d'immunologie.

[illegible]

Tableau 2 : Effets indésirables

Effets indésirables	Fréquence ^a	Effet indésirable
Infections et infestations		
Fréquent		Infection des voies urinaires Infection des voies respiratoires supérieures
Peu fréquent		Zona Pneumonie
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Peu fréquent		Neutropénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Peu fréquent		Hypocholestérolémie
Affections du système nerveux		
Fréquent		Sensations vertigineuses
Affections gastro-intestinales		
Fréquent		Nausées
Investigations		
Peu fréquent		Augmentation de la créatinine sérologique dans le sang

[†]Fréquence basée sur la période pré-secours contrôlée contre placebo (semaine 17) sur les études, PANCH 1 et 2, et OASIS 1 et 2, pour les patients ayant reçu filgrastim 200 mg.

[illegible]



Bonne année 2021

Galápagos



Le meilleur est à venir

Nous vous remercions pour cette première année passée à travailler ensemble dans le domaine de la rhumatologie, et espérons pouvoir collaborer avec autant de succès pour cette nouvelle année et l'arrivée de Jyseleca.

Toute l'équipe de Galapagos vous présente ses meilleurs vœux pour l'année 2021.



Béatrice Damm

Senior Medical Scientific Liaison

beatrice.damm@glpg.com
Mobile: +32 (0)478 24 98 11



Sibylle Barthels

Product Specialist Belgique-Luxembourg

sibylle.barthels@glpg.com
Mobile: +32 (0)490 58 02 17

LU-RA-FIL-202101-00001

QUI SOMMES-NOUS ?



**Biotech belge
pionnière**



**>20 ans d'expertise
en recherche et
développement**



**> 1100
employés**



**80 % des employés
travaillent en recherche
et développement**



**-60 études cliniques
en cours en 2020**



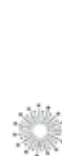
**> 40 médicaments
candidats**



Jyseleca®
filgotinib



**Premier médicament
approuvé en 2020 par l'Agence
européenne du médicament**



Stratégie de vaccination contre la COVID-19 au Luxembourg

La stratégie de vaccination nationale est basée sur les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé et de la Commission Européenne. Elle a été élaborée par un groupe de travail mis en place sous l'égide de la Cellule de crise interne au ministère de la Santé. La stratégie vaccinale est structurée autour de 5 piliers, à savoir l'allocation, l'approvisionnement, la logistique, la communication et la surveillance des effets après la mise sur le marché des vaccins.

Le plan stratégique pour le déploiement de la vaccination COVID-19 au Luxembourg a été élaboré sur la base des connaissances actuellement disponibles concernant l'efficacité des vaccins, leur sécurité, leur durée de protection, ainsi que l'effet du vaccin sur l'acquisition et la transmission de l'infection. Il sera actualisé en fonction de l'évolution des données et des besoins, lors de la mise sur le marché de ces vaccins.

Afin de répondre au mieux aux besoins de la population, la stratégie vaccinale sera adaptée au fur et à mesure de l'évolution de l'épidémie au Luxembourg, des caractéristiques des vaccins candidats, de leur disponibilité et de leur impact sur les différentes catégories de population.

L'importance de la vaccination

Combinée aux autres éléments de la politique de lutte globale contre

le virus, à savoir la prévention, le diagnostic et dépistage (tests), l'isolement des personnes infectées, le traçage et la mise en quarantaine des contacts, la prise en charge des patients COVID ainsi que la sensibilisation et l'information, la vaccination jouera un rôle crucial pour sauver des vies, endiguer la pandémie, protéger les systèmes de santé et contribuer au rétablissement de notre économie.

Vaccination gratuite et sur base volontaire

La vaccination contre la COVID-19 se fera sur base volontaire et les vaccins seront mis à disposition de manière gratuite, indépendamment du fait

que les personnes disposent ou non d'une assurance maladie.

Conformément à l'avis de la Commission nationale d'éthique (C.N.E.), le Gouvernement répartira les vaccins dans une première phase parmi les catégories considérées comme prioritaires, à savoir les professionnels de la santé et le personnel des établissements hospitaliers, de même que le personnel des structures d'hébergement pour personnes âgées et des réseaux d'aide et de soins, ainsi que les personnes résidant dans ces mêmes structures.

La priorisation d'autres catégories de personnes sera thématiquée à un stade ultérieur et le plan de déploiement

«La stratégie vaccinale sera adaptée au fur et à mesure de l'évolution de l'épidémie au Luxembourg, des caractéristiques des vaccins candidats, de leur disponibilité et de leur impact sur les différentes catégories de population.»



La gestion quotidienne des centres de vaccination sera confiée à des coordinateurs administratifs et à des professionnels de santé habilités à préparer et à administrer des vaccins avec le soutien d'équipes médicales.

Quels vaccins pour le Grand-Duché ?

Le Luxembourg s'est engagé dans le cadre des contrats d'achat anticipés négociés par la Commission européenne avec les producteurs, pour 1,3 million de doses de vaccin avec lesquelles il sera possible de vacciner plus de 800.000 personnes, étant donné que certains de ces vaccins nécessitent l'administration de 2 doses.

À ce jour, les candidats vaccins sont notamment BioNTech/Pfizer, AstraZeneca, Sanofi GSK, Johnson&Johnson, CureVac et Moderna.

Le premier vaccin disponible au Luxembourg est celui de Pfizer/BioNTech qui a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle de l'Agence européenne des médicaments (EMA) fin décembre 2020. Les prochains vaccins attendus et qui sont actuellement en cours d'évaluation auprès de l'EMA sont ceux de Moderna et AstraZeneca.

Différents modes d'action

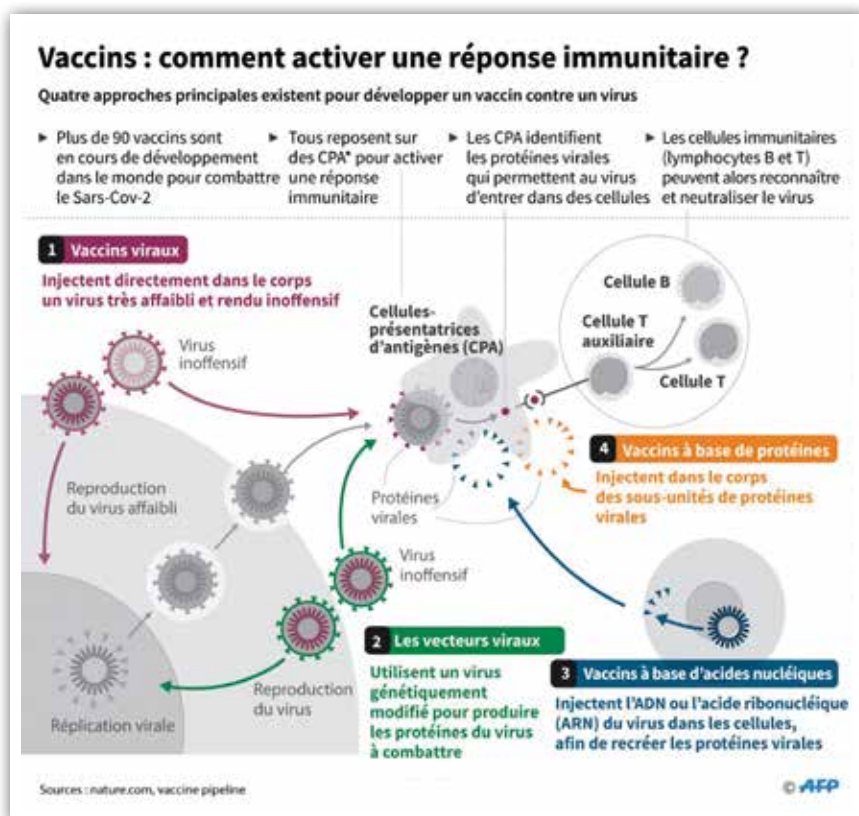
Un aperçu des différents modes d'action de ces vaccins a été publié dans la revue scientifique *Nature*, que nous vous invitons à découvrir dans son intégralité en ligne (<https://www.nature.com/articles/d41586-020-01221-y>), et dont vous retrouverez un résumé traduit dans le cahier spécial du magazine *Semper* de juin 2020.

sera adapté en conséquence, en fonction de la disponibilité de doses de vaccins supplémentaires.

Des structures centralisées pour une vaccination contrôlée, efficace et efficace

Les vaccinations contre le Sars-CoV-2 seront effectuées, du moins dans une première phase, dans des centres de vaccination. Ce choix est justifié entre autres par les exigences particulières en matière de transport et de stockage (à long terme), l'approvisionnement en vaccins dans des conditionnements multi-doses et la nécessité de prévoir des mesures de suivi des vaccinations.

Les centres de vaccination seront appuyés par des équipes mobiles pour mieux atteindre les personnes hébergées dans des structures pour personnes âgées.



Caractéristiques des vaccins négociés via la Commission européenne

Fabricant	Technologie	Nombre de doses/vial	Nombre d'administrations	Intervalle entre 2 administrations	Stade de développement clinique
Pfizer/BioNTech	ARNm (-75°C)	5	2	21 jours	Phase 3/Phase 4 UK approuvé équivalent ATU, FDA emergency use; AMM conditionnelle EMA Décembre 2020
Moderna	ARNm (-20°C)	10	2	28 jours	Phase 3 UK, FDA emergency use; AMM conditionnelle EMA attendue en janvier 2021
AstraZeneca	Vecteur ChAdOx1	10	2	21 jours	Phase 3 Résultats attendus pour le critère d'évaluation principal en mars 2021
Janssen/Johnson & Johnson	Vecteur Ad26	Reste à définir	1	//	Phase 3 Résultats attendus pour le critère d'évaluation principal en mars 2021
Curevac	ARNm	20	2	28 days	Phase 2 Résultat critère principal Phase 3 attendu courant 2021
Sanofi-GSK	Sous-unité de la protéine S	10	2	3-4 weeks	Phase 2 Résultats attendus fin 2021

Caractéristiques des 3 vaccins les plus avancés: résultats intermédiaires des principales études d'efficacité et de sécurité (au 22 décembre 2020)¹

1. VACCINATION

Vaccin	BNT162 Pfizer - BioNTech	mRNA-1273 Moderna	ChAdOx1 AstraZeneca
Technologie	ARN messenger	ARN messenger	Vecteur viral
Composition antigénique	Protéine Spike du SARS-CoV-2	Protéine Spike du SARS-CoV-2	Protéine Spike du SARS-CoV-2
Adjuvant	Aucun. L'ARN messenger est encapsulé dans des particules lipidiques.	Aucun. L'ARN messenger est encapsulé dans des particules lipidiques.	Aucun. Le vecteur est une version affaiblie d'un virus (adénovirus).
Dose administrée	2 doses de 30 micro-grammes	2 doses de 100 micro-grammes	Une dose avec 5×10^{10} particules virales + une deuxième dose avec 1.5×10^{10} particules virales

¹ Veuillez également consulter le Résumé des caractéristiques du produit COMIRNATY https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_fr.pdf

2. POPULATIONS TESTÉES

Vaccin	BNT162 Pfizer - BioNTech	mRNA-1273 Moderna	ChAdOx1 AstraZeneca
Nombre de participants à la phase 3 (et ayant reçu la deuxième dose)	43'998 (41'135 au 18.11.2020)	30'000 (25'654 au 22.10.2020)	40'051 + 100 (Russie) + 1'600 (Inde) + 2'000 (Brésil) (ND)
Contrôles (placebo) dans ces études	Sérum physiologique	Sérum physiologique	Vaccin conjugué contre les méningocoques (MenACWY)
Profils des participants aux essais cliniques de phase 3	Âge: entre 12 et 85 ans / 155 sites de recrutement de volontaires (USA, Argentine, Brésil, Allemagne, Afrique du Sud et Turquie)	Âge minimal: 18 ans / 100 sites de recrutement de volontaires (USA) + 3'000 adolescents (12-18 ans)	Âge minimal: 18 ans / 116 sites de recrutement de volontaires (USA, Argentine, Chili, Colombie et Pérou) + Inde, Brésil et Russie
Contre-indications principales à la vaccination (études)	Grossesse, immunosuppression	Grossesse, immunosuppression	Grossesse, immunosuppression

3. EFFETS SECONDAIRES

Vaccin	BNT162 Pfizer - BioNTech	mRNA-1273 Moderna	ChAdOx1 AstraZeneca
Effets secondaires graves causés par les vaccins	En date du 25 décembre, 8 personnes (2 en Angleterre, 6 aux Etats-Unis) sur plus de 2 millions de personnes vaccinées ont présenté une réaction allergique forte immédiatement (dans les 10 minutes) après vaccination.	Aucun signalé à ce jour (suivi en cours).	Aucun signalé à ce jour (suivi en cours).
Effets secondaires observés lors de l'essai clinique de phase 3	Effets indésirables de grade 3 (sévéres) de fréquence $\geq$ 2% après la 1 ^e ou la 2 ^e dose: fatigue (3,8%); maux de tête (2%) après la 2 ^e dose. Pour les détails, voir l'article publié dans le <i>New England Journal of Medicine</i> (10.12.2020), et en particulier la Figure 2 (<i>Local and Systemic Reactions Reported within 7 Days after Injection of BNT162b2 or Placebo, According to Age Group</i>).	Effets secondaires de grade 3 (sévéres) de fréquence $\geq$ 2% après la 1 ^e dose: douleur au point d'injection (2,7%), et après la 2 ^e dose: fatigue (9,7%), douleurs musculaires (8,9%), douleurs articulaires (5,2%), maux de tête (4,5%), douleurs (4,1%) et érythème/rougeur au point d'injection (2,0%). Ces effets indésirables étaient de courte durée.	Sur les 23'745 participants à l'étude de phase 3 inclus dans la 1 ^e analyse intermédiaire, des effets indésirables sévéres (de grade 3) sont survenus chez 168 participants, dont 79 avaient reçu le ChAdOx1 et 89 le contrôle (vaccin MenACWY ou solution saline). Pour les détails, voir l'article publié dans le <i>Lancet</i> (8.12.2020) et les pages 16 à 20 de son Annexe1.
Résultats intérimaires des essais de phase 1 et/ou 2 publiés dans un journal scientifique revu par des pairs	<i>Nature</i> , 12.8.2020/ <i>Nature</i> , 30.9.2020/ <i>New England Journal of Medicine</i> , 14.10.2020	<i>New England Journal of Medicine</i> , 14.7.2020/ <i>New England Journal of Medicine</i> , 29.9.2020	<i>Lancet</i> 20.7.2020/ <i>Lancet</i> 18.11.2020/ <i>T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial et Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses (Nature Medicine</i> , 17.12.2020)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé Xtandi 80 mg, comprimé pelliculé **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'enzalutamide. Xtandi 80 mg, comprimé pelliculé Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg d'enzalutamide. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé Comprimé pelliculé jaune, rond, comportant la mention « E 40 » gravée. Xtandi 80 mg, comprimé pelliculé Comprimé pelliculé jaune, ovale, comportant la mention « E 80 » gravée. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Xtandi est indiqué dans : le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) non métastatique à haut risque chez les hommes adultes (voir rubrique 5.1). le traitement du CPRC métastatique chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée (voir rubrique 5.1). le traitement du CPRC métastatique chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel. **4.2 Posologie et mode d'administration** Un traitement par enzalutamide doit être initié et supervisé par un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement médical du cancer de la prostate. **Posologie** La dose recommandée est de 160 mg d'enzalutamide (quatre comprimés pelliculés de 40 mg ou deux comprimés pelliculés de 80 mg) en une seule prise quotidienne par voie orale. La castration médicale par un analogue de l'hormone de libération de la lutéïnostimuline (LHRH) doit être maintenue pendant la durée du traitement pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale. Si le patient oublie de prendre la dose prescrite de Xtandi à l'heure habituelle, elle doit être administrée aussi près que possible de l'heure habituelle de prise. Si le patient oublie de prendre la dose prescrite de Xtandi pendant toute une journée, il convient de reprendre le traitement le lendemain à la dose quotidienne habituelle. En cas de toxicité de grade supérieur ou égal à 3 ou d'effet indésirable intolérable, il convient de suspendre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade inférieur ou égal à 2, puis de reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 mg ou 80 mg). **Utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP2C8** L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2C8 doit être évitée autant que possible. Si le patient doit recevoir un inhibiteur puissant du CYP2C8 de façon concomitante, la dose d'enzalutamide doit être réduite à 80 mg en une prise quotidienne. En cas d'arrêt de l'administration concomitante de l'inhibiteur puissant du CYP2C8, l'enzalutamide doit être repris à la dose utilisée avant l'instauration de l'inhibiteur puissant du CYP2C8 (voir rubrique 4.5). **Patients âgés** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2). **Insuffisance hépatique** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (respectivement classes A, B et C de Child-Pugh). Un allongement de la demi-vie de l'enzalutamide a toutefois été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2). **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2). La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou de stade terminal (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique** Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'enzalutamide dans la population pédiatrique dans l'indication du traitement du CPRC chez les hommes adultes. **Mode d'administration** Xtandi est à utiliser par voie orale. Les comprimés pelliculés ne doivent pas être coupés, écrasés ou mâchés mais doivent être avalés entiers avec de l'eau, et peuvent être pris avec ou sans nourriture. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Femmes enceintes ou susceptibles de l'être (voir rubriques 4.6 et 6.6). **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** **Risque de convulsions** L'utilisation de l'enzalutamide a été associée à des convulsions (voir rubrique 4.8). La décision de poursuivre le traitement chez les patients qui présentent des convulsions doit être évaluée au cas par cas. **Syndrôme d'encéphalopathie postérieure réversible** De rares cas de Syndrôme d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (SEPR) ont été rapportés chez des patients traités par Xtandi (voir rubrique 4.8). Le SEPR est un trouble neurologique rare, réversible, pouvant se manifester par la survenue rapide des symptômes suivants : convulsions, céphalées, confusion, cécité et autres troubles de la vision ou troubles neurologiques, avec ou sans hypertension associée. Le diagnostic de SEPR requiert une confirmation par imagerie cérébrale, de préférence par imagerie par résonance magnétique (IRM). Chez les patients qui développent un SEPR, l'arrêt du traitement par Xtandi est recommandé. **Utilisation concomitante d'autres médicaments** L'enzalutamide est un inducteur enzymatique puissant et peut entraîner une diminution de l'efficacité de nombreux médicaments couramment utilisés (voir les exemples en rubrique 4.5). Une réévaluation des traitements concomitants doit être conduite à l'initiation du traitement par l'enzalutamide. L'utilisation concomitante de l'enzalutamide et de médicaments qui sont des substrats cibles de nombreuses enzymes du métabolisme ou de transporteurs (voir rubrique 4.5) doit généralement être évitée si leurs effets thérapeutiques sur le patient sont importants et si leur posologie ne peut pas être facilement ajustable sur la base du suivi de l'efficacité ou des concentrations plasmatiques. L'administration concomitante de warfarine ou d'anticoagulants coumariniques doit être évitée. Si Xtandi est administré en même temps qu'un anticoagulant métabolisé par le CYP2C9 (tel que la warfarine ou l'acénocoumarol), une surveillance additionnelle du rapport normalisé international (INR) doit être conduite (voir rubrique 4.5). **Insuffisance rénale** La prudence est recommandée en cas d'utilisation chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère, l'enzalutamide n'ayant pas été étudié dans cette population de patients. **Insuffisance hépatique sévère** Un allongement de la demi-vie de l'enzalutamide a été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, peut-être lié à une augmentation de la distribution tissulaire. La pertinence clinique de cette observation reste inconnue. Un allongement du temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre des concentrations est toutefois prévisible ; de même, il pourrait être constaté un allongement du temps nécessaire pour atteindre l'effet pharmacologique maximal ainsi que du temps jusqu'à l'apparition et jusqu'au déclin de l'induction enzymatique (voir rubrique 4.5). **Antécédents récents de maladies cardiovasculaires** Les patients présentant des antécédents récents d'infarctus du myocarde (au cours des 6 mois précédents) ou d'angor instable (au cours des 3 mois précédents), une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la classification de la New York Heart Association (NYHA) sauf en cas de fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) supérieure ou égale à 45 %, une bradycardie ou une hypertension non contrôlée ont été exclus des études de phase III. Il convient d'en tenir compte lorsque Xtandi est prescrit à des patients présentant ces caractéristiques. **Un traitement par suppression androgénique peut allonger l'intervalle QT** Chez les patients présentant des antécédents ou des facteurs de risques de l'allongement de l'intervalle QT, et chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), les médecins doivent évaluer le rapport bénéfice / risque en prenant en compte le risque potentiel de torsades de pointes avant l'initiation du traitement par Xtandi. **Chimiothérapie concomitante** La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'utilisation concomitante de Xtandi et d'une chimiothérapie cytotoxique n'ont pas été établies. L'administration concomitante d'enzalutamide n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du docétaxel administré par voie intraveineuse (voir rubrique 4.5) ; cependant, une hausse de la fréquence de neutropénie induite par le docétaxel ne peut être exclue. **Réactions d'hypersensibilité** Des réactions d'hypersensibilité ont été observées avec l'enzalutamide, se manifestant par des symptômes incluant, mais pas uniquement, un rash, ou un œdème du visage, de la langue, des lèvres ou du pharynx (voir rubrique 4.8). **4.8 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Les effets indésirables les plus fréquents sont l'asthénie/fatigue, les bouffées de chaleur, les fractures et l'hypertension. Les autres effets indésirables importants comprennent la chute, les troubles cognitifs et la

neutropénie. Des cas de convulsions ont été rapportés chez 0,4 % des patients traités par enzalutamide, chez 0,1 % des patients sous placebo et chez 0,3 % des patients traités par bicalutamide. De rares cas de Syndrôme d'Encéphalopathie Postérieure Réversible ont été rapportés chez des patients traités par enzalutamide (voir rubrique 4.4). **Liste tabulée des effets indésirables** Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont listés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories sont définies comme suit : 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). Les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant dans chaque catégorie de fréquence. **Tableau 1 : Effets indésirables observés au cours des études cliniques comparatives et post-commercialisation**

Classes de systèmes d'organes selon MedDRA	Effet indésirable et fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent : leucopénie, neutropénie Fréquence indéterminée * : thrombopénie
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée * : œdème du visage, œdème de la langue, œdème labial, œdème pharyngé
Affections psychiatriques	Fréquent : anxiété Peu fréquent : hallucination visuelle
Affections du système nerveux	Fréquent : céphalées, trouble de la mémoire, amnésie, troubles de l'attention, syndrome des jambes sans repos Peu fréquent : troubles cognitifs, convulsions [†] Fréquence indéterminée * : syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
Affections cardiaques	Fréquent : cardiopathie ischémique [†] Fréquence indéterminée * : allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.4 et 4.5)
Affections vasculaires	Très fréquent : bouffées de chaleur, hypertension
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée * : nausées, vomissements, diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : sécheresse cutanée, prurit Fréquence indéterminée * : rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent : fractures [†] Fréquence indéterminée * : myalgie, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, dorsalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent : gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : asthénie, fatigue
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent : chute

* Notifications spontanées issues de l'expérience post-commercialisation † Évalué par la requête standardisée du dictionnaire MedDRA (SMQ) étroite de « Convulsions », incluant convulsion, convulsion grand mal, crises partielles complexes, crises partielles et état de mal épileptique. Cela inclut les rares cas de convulsions avec des complications mortelles. ‡ Évalué par les SMQ étroites de « Infarctus du myocarde » et « Autres cardiopathies ischémiques » incluant les termes préférés suivants, observés chez au moins deux patients dans les études de phase III randomisées, contrôlées versus placebo : angor, maladie coronarienne, infarctus du myocarde, infarctus du myocarde aigu, syndrome coronarien aigu, angor instable, ischémie myocardique et artériosclérose coronaire. § Inclut tous les termes préférés comportant le mot « fracture » osseuse. **Description d'une sélection d'effets indésirables** **Convulsions** Dans les études cliniques comparatives, 13 (0,4 %) des 3179 patients traités à la dose quotidienne de 160 mg d'enzalutamide ont présenté des convulsions, alors que un patient (0,1 %) parmi ceux ayant reçu le placebo et un patient (0,3 %) parmi ceux ayant reçu du bicalutamide ont présenté des convulsions. La dose semble être un facteur prédictif important du risque de convulsions, comme l'indiquent des données précliniques et les données obtenues lors d'une étude de recherche de dose. Dans les deux études cliniques comparatives, les patients présentant des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque de convulsions ont été exclus. Dans l'essai simple-bras 9785-CL-0403 (UPWARD) évaluant l'incidence des convulsions chez les patients présentant des facteurs de prédisposition aux convulsions (dont 1,6% avaient des antécédents de convulsions), 8 (2,2%) des 366 patients traités par enzalutamide ont présenté des convulsions. La durée moyenne de traitement était de 9,3 mois. Le mécanisme par lequel l'enzalutamide pourrait abaisser le seuil épileptogène est inconnu, mais pourrait être mis en rapport avec les données des études *in vitro* qui montrent que l'enzalutamide et son métabolite actif se lient au canal chlore du récepteur GABA et peuvent en inhiber l'activité. **Cardiopathie ischémique** Dans les études cliniques randomisées, contrôlées versus placebo, une cardiopathie ischémique est survenue chez 2,5 % des patients recevant l'enzalutamide plus un traitement par suppression androgénique versus 1,3 % des patients recevant le placebo plus un traitement par suppression androgénique. **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 EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/ 40 B-1060 Bruxelles Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedreactions@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/> **Inde** **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES 6.1 Liste des excipients** Noyau du comprimé Succinate d'acétate d'hypromellose Cellulose microcristalline Silice colloïdale anhydre Croscarmellose sodique Stéarate de magnésium **Pelliculage du comprimé** Hypromellose Talc Macrogol (8000) Dioxyde de titane (E171) Oxyde de fer jaune (E172) **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur** Comprimés pelliculés de 40 mg Pochette en carton contenant 28 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PCTFE/aluminium). Chaque boîte contient 112 comprimés pelliculés (4 pochettes). Comprimés pelliculés de 80 mg Pochette en carton contenant 14 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PCTFE/aluminium). Chaque boîte contient 56 comprimés pelliculés (4 pochettes). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden PAYS-BAS **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/13/846/002 (comprimé pelliculé 40 mg) EU/1/13/846/003 (comprimé pelliculé 80 mg) **9. MODE DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 10/2018** Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

XTANDI™, Astellas, and the flying star logo are registered trademarks of Astellas Pharma Inc.

XTD_2020_0086_BE/Last Update December 2020
R.E.: V. Vanderroost Pharm. D., Astellas Pharma BV, Mediaaan 50, B-1800 Vilvoorde



XTANDI™ 40 mg 112 comprimés pelliculés

Prix ex-usine (TVA excl.)
€ 2.926,00

INDICATED
FOR BOTH
nmCRPC HR & mCRPC¹

**Xtandi**
enzalutamide

METASTASES? NO METASTASES?
START ON TIME WITH **XTANDI™¹**

**Progression from nmCRPC
to mCRPC is postponed² with**

XTANDI™ when used in accordance with the SmPC has an established
and acceptable tolerability and safety profile.¹

+21.9
MONTHS
P<0.001

Asymptomatic or mildly symptomatic patients in mCRPC and high-risk patients in nmCRPC. nmCRPC=nometastatic castration-resistant prostate cancer. mCRPC=metastatic castration-resistant prostate cancer. HR= high risk.
1. SmPC XTANDI™ 2. Hussain M et al. *NEJM*. 2018; 378: 2465-2474.

XTANDI™, Astellas, and the flying star logo are registered trademarks of Astellas Pharma Inc. XTD_2020_0086_BE/Last Update December 2020 - R.E.: V. Vanderroost Pharm. D., Astellas Pharma BV, Medialaan 50, B-1800 Vilvoorde

4. EFFICACITÉ VACCINALE

Vaccin	BNT162 Pfizer - BioNTech	mRNA-1273 Moderna	ChAdOx1 AstraZeneca
Efficacité vaccinale estimée contre une infection par SARS-CoV-2	95% (91%-98%, estimation du 18.11.2020). La protection contre la COVID-19 commence dès deux semaines après la première dose et elle est maximale dès une semaine après la seconde dose.	94% (90%-97%, estimation du 30.11.2020). La protection contre la COVID-19 commence dès deux semaines après la première dose et elle est maximale dès une semaine après la seconde dose.	70% (62%-78%, estimation du 23.11.2020)
Efficacité estimée du vaccin contre une infection sévère par SARS-CoV-2	90% (10 cas, dont 9 chez les participants ayant reçu le placebo)	100% (30 cas, tous chez des participants ayant reçu le placebo)	100% (10 cas, tous chez des participants ayant reçu le placebo)
Effets de l'âge sur l'efficacité du vaccin	Efficacité de 95% (intervalle de confiance 67%-100%) chez les personnes âgées entre 65 et 75 ans, et efficacité de 100% (intervalle de confiance 0%-100%) chez les plus de 75 ans. Source: notice d'utilisation du vaccin et Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine (NEJM, 10.12.2020)	Résultats pas encore disponibles	Résultats pas encore disponibles
Résultats intérimaires de phase 3 publiés	<i>Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine (New England Journal of Medicine, 10.12.2020)</i>	<i>Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine (New England Journal of Medicine, 30.12.2020)</i>	<i>Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK (The Lancet, 8.12.2020)</i>

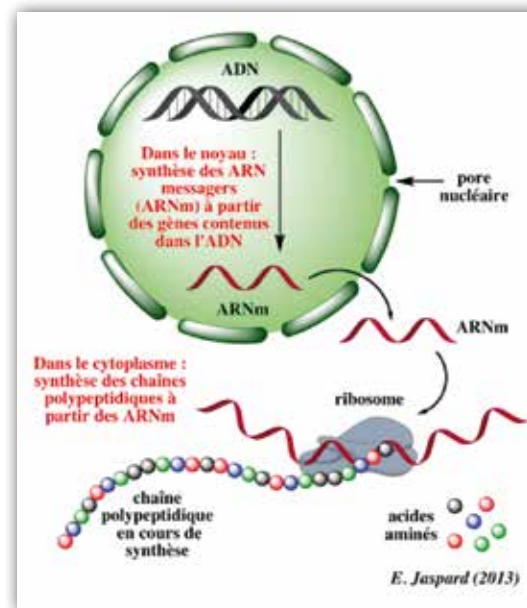
Comment fonctionnent les vaccins à ARNm ?

Les vaccins de Pfizer, Moderna et Curevac contre la COVID-19 utilisent une version très récente des vaccins sans agent infectieux, les vaccins à ARN messager. Les caractéristiques immunogènes des ARN n'ont été découvertes que dans les années 90. Les premières applications de cette technique concernaient le cancer avec le premier essai clinique mené en 2002. Il faudra attendre 2012 pour que les premiers essais pré-cliniques soient conduits sur des agents infectieux. Actuellement, de nombreux vaccins ARNm sont en cours de développement (Zika, Chikungunya, influenza, CMV, rage...). Les

vaccins basés sur les acides nucléiques bénéficient d'un développement et une mise au point rapide et sont relativement faciles à produire. En revanche, ils sont peu stables et nécessitent une congélation à -70°C et un respect strict de la chaîne du froid lors de leur transport. Leur entrée dans la cellule nécessite une encapsulation dans des nanoparticules lipidiques.

Avec l'arrivée des premiers vaccins à ARN messager en médecine humaine, nous voyons énoncer régulièrement l'argument selon lequel ce serait un moyen de modifier notre ADN à notre insu. Qu'en est-il réellement ?

On voit ici que dans une cellule humaine, l'ARN messager ne peut porter



l'information que depuis l'ADN vers le cytoplasme de la cellule. Une cellule de mammifère ne peut en aucun cas transformer de l'ARN messager en ADN, car il lui manque une enzyme essentielle à cette opération: la transcriptase inverse (cette enzyme est d'ailleurs présente naturellement dans certains virus, appelés des rétrovirus comme le virus HIV).

Un ARN messager ne sert dans aucune cellule à faire rentrer de l'information dans l'ADN. Il n'y a donc biologiquement aucun risque que l'ARN mes-

sager puisse avoir une quelconque action de modification épigénétique dans une cellule.

Pourquoi fabriquer un vaccin fonctionnant avec ARN messager ?

La fabrication de vaccins selon une méthode traditionnelle est lourde car elle comprend plusieurs phases dont celle de l'amplification de l'antigène vaccinal. C'est un processus pouvant être long, selon la quantité dont on a besoin et le type de technologie

utilisé pour réaliser cette amplification.

Au contraire, l'utilisation d'ARN messager, une fois le code déterminé et standardisé, repose sur des techniques facilement industrialisables et permettant de produire très facilement de grosses quantités d'ARN messager.

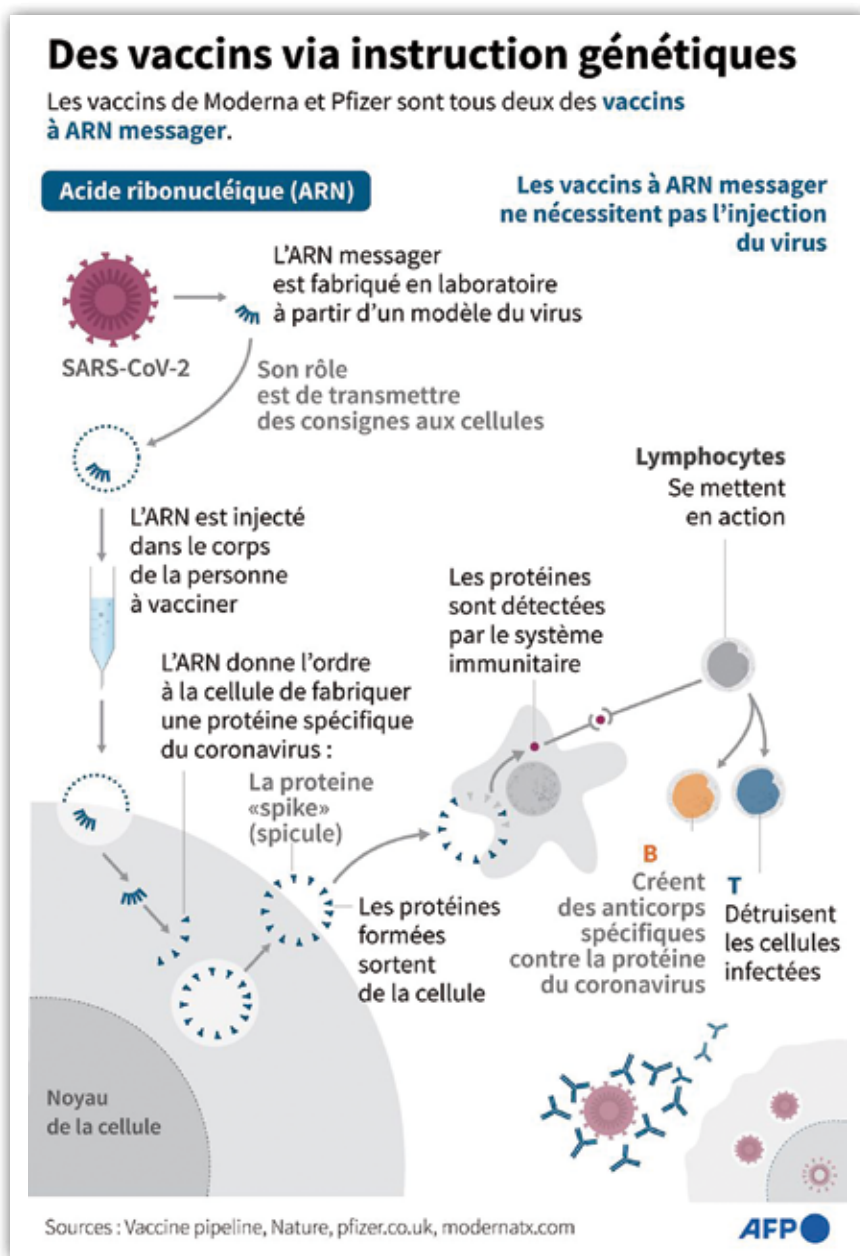
Dans le cas d'un vaccin traditionnel on fournit directement au système immunitaire de l'individu la cible contre laquelle il doit se prémunir, alors que dans un vaccin ARN messager l'organisme réalise deux étapes au lieu d'une seule: fabriquer l'antigène puis apprendre à se défendre contre lui.

Quel recul a-t-on sur ce type de vaccin ? Quels sont les risques ?

Ce type de vaccin est inédit dans l'espèce humaine. La plupart des expérimentations ont eu lieu chez l'animal avant la période COVID. C'est pour cela qu'il est très important de disposer de l'ensemble des résultats des études en cours, et non pas seulement des communiqués de presse, pour pouvoir analyser en détail les effets potentiels de ce type de vaccin.

Le risque principal de cette famille de vaccin est le déclenchement d'une réaction inflammatoire forte. En effet il semble que cette manière de stimuler le système immunitaire favorise une puissante activation des interférons du groupe 1, ce qui peut déclencher des réactions inflammatoires excessives dans l'organisme. Cette sécrétion d'interféron explique les réactions générales à la vaccination, de type syndrome grippal avec fièvre, douleurs musculaires, articulaires.

L'ARN peut être transporté dans l'organisme par l'intermédiaire de plusieurs techniques, en particulier en l'insérant dans des petites structures appelées liposomes. Cela permet de favoriser le transfert de l'ARN messager jusqu'au ribosome, et la formula-



tion des liposomes utilisés explique en partie les différences de tolérance et d'effets secondaires immédiats entre différents candidats vaccins. Tout cet enrobage de l'ARN messager sera certainement perfectionné au fil du temps pour optimiser le profil de tolérance.

Les vraies problématiques de ces vaccins sont en fait en partie communes avec l'ensemble des candidats vaccins développés contre une nouvelle maladie telle que le coronavirus:

- Quelle sera la durée de l'immunisation et donc une seule séquence de vaccination suffira-t-elle ?
- Quelle sera la tolérance au long cours, surtout si des vaccinations annuelles sont nécessaires pour obtenir une immunité permanente ?
- Une vaccination pourrait-elle donner une protection partielle, c'est-à-dire protéger des formes graves en cas d'effet incomplet du vaccin ?
- La vaccination aura-t-elle un rôle efficace sur la contagiosité des individus ?

Ces questions ne sont pas encore résolues et leurs réponses sont susceptibles d'évoluer dans les mois qui viennent.

Comment les scientifiques ont-ils réussi à développer des vaccins sûrs contre la COVID-19 en seulement dix mois?

Avant la COVID-19, il fallait souvent une décennie ou plus pour développer et rendre un vaccin largement accessible au public, bien que le premier vaccin antipoliomyélitique développé par Jonas Salk n'ait pris que six ans, et plus récemment, un vaccin contre le virus Zika n'a nécessité que 6,5 mois entre sa création et les tests sur l'homme. Les vaccins contre la grippe pandémique H1N1 sont également devenus largement disponibles dans les 6 mois suivant le début de la pandémie de 2009.



«La pandémie COVID a démontré qu'il est possible de développer, tester et approuver plusieurs vaccins sûrs et efficaces contre une nouvelle maladie en moins d'un an.»

Ceci étant, les vaccins COVID-19 actuellement en phase d'essais cliniques avancés, ou en cours de déploiement dans certains pays, ont été développés en moins de douze mois. Certaines personnes sont naturellement préoccupées par la rapidité de cette réalisation, mais bien que des économies d'efficacité aient été constatées dans les processus de développement des vaccins, cela ne signifie pas que la sécurité des vaccins a été compromise. Au contraire, une combinaison sans précédent de volonté politique, de collaboration mondiale et de chance nous a permis d'y avoir accès aussi rapidement.

1. Financement

La demande mondiale de vaccins sûrs et efficaces contre la COVID-19 est telle que les fonds publics et privés ont été investis en masse pour les développer et les fabriquer. Les gouvernements ont partagé certains des

risques financiers associés à la mise à l'échelle et à la fabrication de grands volumes de vaccins avant leur homologation. Un tel financement a donné aux chercheurs les ressources dont ils ont besoin pour passer rapidement des stades précliniques aux stades ultérieurs de la recherche, et aux fabricants de vaccins la confiance nécessaire pour augmenter leur capacité de fabrication bien plus tôt qu'ils ne le feraient normalement.

2. Vaccins «plug and play»

L'utilisation de technologies de plateforme comme l'ARN messager et les vaccins vecteurs a également facilité le développement rapide des vaccins COVID-19.

Le vaccin Pfizer/BioNTech et plusieurs de ceux en essais cliniques de phase 3, y compris le vaccin de l'Université d'Oxford/AstraZeneca sont des systèmes «plug-and-play», où une fois

qu'un antigène approprié a été identifié, sa séquence d'ADN ou d'ARN peut être déposée dans une plateforme pré-validée pour créer un candidat vaccin.

Le fait que ces technologies soient déjà en cours de développement pour d'autres virus a sans aucun doute aidé.

Non seulement cela signifiait-il que des prototypes de vaccins pouvaient être développés rapidement et que certaines données de sécurité sur ces types de vaccins existaient déjà, mais cela signifiait que les processus de production existants pouvaient être renforcés, accélérant la production et réduisant les coûts.

3. Partage des connaissances

L'identification d'un antigène approprié pour déclencher une réponse immunitaire est une étape cruciale de ce processus de développement dont dépendent toutes les étapes suivantes. De tels antigènes pourraient inclure des composants trouvés sur l'enveloppe externe des virus, ou d'autres protéines virales qui peuvent également être emballées de manière à les rendre plus intéressantes pour le système immunitaire. Une fois que les antigènes prometteurs sont identifiés, ceux-ci sont testés sur des animaux pour étudier leur sécurité et leur capacité à déclencher une réponse immunitaire suffisamment forte. Ces deux premières étapes à elles seules peuvent durer 5 à 6 ans.

Pourtant, dans le cas de certains des nouveaux vaccins à ARN, les premiers antigènes COVID-19 ont été cartographiés quelques heures après que le génome du coronavirus a été rendu public par des scientifiques chinois. Le partage d'informations sur les antigènes des coronavirus apparentés qui causent le SRAS et le MERS a également aidé, et ensemble ces informations ont fait gagner des années de développement.

4. Etudes menées en parallèle

L'étape suivante du développement du vaccin est constituée d'essais sur l'homme, qui se déroulent généralement de manière séquentielle, en commençant par des essais d'innocuité de phase 1 chez un petit nombre de personnes, suivis d'essais de phase 2 dans des groupes plus importants, et enfin d'essais de phase 3, impliquant des milliers ou des dizaines de milliers de personnes.

Passer par toutes ces phases peut habituellement prendre jusqu'à une décennie, non pas parce que c'est nécessaire, mais en raison des retards causés par la rédaction des demandes de subvention, l'obtention de l'approbation réglementaire pour les essais, la négociation avec les fabricants et le recrutement des participants aux essais. Cependant, dans le cas des vaccins COVID-19, ces essais se sont chevauchés, accélérant le processus. Les médias sociaux et le vif intérêt du public pour la COVID-19 ont également rendu plus rapide et plus facile le recrutement des participants à ces études.

La réalisation d'essais cliniques presque en parallèle a également permis aux chercheurs d'apprendre au fur et à mesure, en ajoutant différents groupes de risque en cours de route pour établir un profil plus complet de l'efficacité des vaccins dans différents groupes démographiques. En outre, l'implication de sites d'études dans de nombreux pays différents a permis aux chercheurs de «suivre le virus» dans une certaine mesure, en recrutant plus de volontaires dans les zones où le virus fait actuellement rage, ce qui signifie moins d'attente pour découvrir l'efficacité d'un vaccin.

5. Un grand nombre de cas de COVID-19

Les essais cliniques peuvent également prendre beaucoup de temps si une maladie est rare, car dans ce cas, il faut plus de temps pour être en mesure de déterminer si les personnes vaccinées étaient moins susceptibles de développer une maladie que les personnes qui n'ont pas reçu le vaccin.

Par exemple, pendant des années, un obstacle majeur pour tester les vaccins contre le virus Ebola a été le petit nombre et la taille des épidémies d'Ebola, c'est-à-dire jusqu'à l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest de 2014-2016. Le grand nombre de cas de COVID-19, y compris dans les pays disposant d'une infrastructure étendue pour mener des essais cliniques randomisés, a été une tragédie, mais a contribué à accélérer les tests des vaccins qui aideront à mettre fin à cette crise.

6. Approbation réglementaire simplifiée

Étant donné que le processus d'approbation réglementaire est coûteux et risqué pour les entreprises, et que les agences de réglementation ont besoin de données détaillées et complètes sur les vaccins pour les approuver, les entreprises doivent généralement attendre que toutes les données sur un vaccin s'accumulent avant de les soumettre en une seule fois.

Cependant, en raison de l'urgence sanitaire, de nombreux organismes de réglementation ont introduit un processus de «révision continue» des vaccins COVID-19, permettant aux données d'être soumises et évaluées dès qu'elles sont disponibles, plutôt que d'attendre. L'idée est de permettre de se faire une opinion plus tôt sur la

«Toutes les personnes impliquées dans le développement, les tests, l'évaluation et l'approbation des vaccins COVID-19 ont fait de ce travail leur priorité absolue.»

«Le grand nombre de cas de COVID-19 a été une tragédie, mais a contribué à accélérer les tests des vaccins qui aideront à mettre fin à cette crise.»

question de savoir si un médicament ou un vaccin doit être autorisé.

7. Fabrication à risque

Étant donné qu'une seule usine de fabrication peut coûter plus d'un demi-milliard de dollars et que même une fois qu'un candidat vaccin atteint les essais cliniques, il a encore moins d'une chance sur cinq de réussir, les fabricants sont naturellement prudents quant à des investissements aussi importants, jusqu'à ce qu'ils soient certains d'avoir un produit sous licence et commercialisable.

Cependant, reporter la construction ou l'expansion d'usines de fabrication de vaccins et renforcer les chaînes d'approvisionnement nécessaires pour les livrer aux quatre coins du monde peut créer des retards supplémentaires qui pourraient coûter des vies. En partageant une partie de ce risque avec les fabricants, les gouvernements, les organisations internationales et l'Organisation mondiale de la santé, ont permis aux fabricants de démarrer, ce qui signifie que les gens de tous les pays devraient avoir accès plus rapidement à ces vaccins vitaux.

8. Priorisation

Un élément clé sous-tendant toutes ces avancées est que toutes les personnes impliquées dans le développement, les tests, l'évaluation et l'approbation des vaccins COVID-19 ont fait de ce travail leur priorité absolue.

Les vaccins COVID-19 sont un excellent exemple de ce qui peut être fait lorsqu'un très grand nombre de personnes font de la réalisation d'un objectif commun leur priorité absolue.



Accélérer le développement futur de vaccins

La pandémie COVID a démontré qu'il est possible de développer, tester et approuver plusieurs vaccins sûrs et efficaces contre une nouvelle maladie en moins d'un an. Avoir abouti à des résultats d'efficacité aussi encourageants pour plus d'un vaccin candidat nous place dans une position extrêmement prometteuse, à la fois pour mettre fin à la pandémie et développer des vaccins contre d'autres maladies - y compris les futurs pathogènes qui pourraient être à l'origine de la prochaine pandémie.

Mais seulement si nous nous souvenons des leçons apprises pendant cette période de crise exceptionnelle. ■

Pour en savoir plus

InfoVAXX:

<https://covid19.public.lu/fr/vaccination/infovaxx.html>

Dans cette rubrique, vous trouverez notamment des réponses à des questions fréquemment posées ainsi que du matériel d'information conçu par le gouvernement luxembourgeois dans le cadre de la campagne de vaccination COVID-19.

Vous pouvez télécharger ce matériel et l'utiliser librement pour vos activités de sensibilisation et d'information. Infovaxx est continuellement développé et mis à jour.

Références:

- Stratégie vaccinale: <https://sante.public.lu/fr/actualites/2020/12/communique-strategie-vaccination/index.html#:~:text=L'approvisionnement%20et%20la%20surveillance,de%20contrats%20d'achat%20anticip%C3%A9s.>
- Différents modes d'action: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/vaccin-contre-le-covid-19-vite-et-bien-est-ce-possible_146272
- Vaccins contre COVID-19: résultats intermédiaires d'efficacité et de sécurité <https://www.infovac.ch/fr/infovac/actualites/862-vaccins-contre-covid-19-resultats-interimaires-d-efficacite-et-de-securite>
- Comment fonctionnent les vaccins à ARNm: https://covid19federation.wordpress.com/2020/11/19/un-vaccin-a-arnm-peut-il-reellement-reprogrammer-notre-adn/?fbclid=IwAR2h6GdK_FMLxCmEcD-z226vqvPnFlbgUGownqX6Jk_q7wxVPN5urtuZBuQ
- Développement rapide des vaccins: <https://www.gavi.org/vaccineswork/how-did-scientists-manage-develop-safe-covid-19-vaccines-just-ten-months>



HANFF

GLOBAL HEALTH SOLUTIONS

Villmoools Merci

fir Är Ënnerstëtzung an
Engagement d'lescht Joer!

2021 wäerte mir méi wei jee
op Ärer Säit stoe fir zesummen
d'Erausfuerderungen ze
meeschteren.

Vielen Dank für Ihre
Unterstützung und Ihr
Engagement im vergangenen Jahr.

In **2021** stehen wir mehr denn je
an Ihrer Seite, um gemeinsam die
Herausforderungen zu meistern!

Merci pour votre engagement
au cours de l'année écoulée.

En **2021**, nous restons plus
que jamais à vos côtés et à
votre disposition.

Thank you for your support and
commitment over the past year.

In **2021**, we will stand by your side more
than ever to overcome challenges together!

Am Numm vun der ganzer Equipe
Au nom de toute l'équipe
Im Namen des gesamten Teams
On behalf of the entire team

Irina, Abdelaziz, Anne, Marjorie, Virginie, Carla, Clarisse, Sophie, Kemel, Doris, Elsa, Laura, Carine, Pamela,
Guylaine, Pascale, Corinne, Jerry, Agathe, Jean-Marie, Florence, Georges, Jérôme



HANFF
GLOBAL HEALTH SOLUTIONS

HANFF Global Health Solutions s.à r.l. | 53-54, ZA Triangle Vert | L-5691 Ellange www.hanff.lu



Management
System
ISO 9001:2015



Good
Distribution
Practice





- Syndrome métabolique
- Stéatose hépatique non-alcoolique
- Dyslipidémie
- Insulinorésistance
- Obésité

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.

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

...la nature nous offre CITREX



- => 2 comprimés par jour avec le petit déjeuner et le dîner
- => maintien d'une glycémie normale et d'un métabolisme énergétique normal

Disponible en pharmacie.
Distribué par AWT Luxembourg.
info@awt.lu



**Vous souhaitez des informations sur Citrex?
Vous souhaitez recevoir des échantillons?
Envoyez un simple mail à info@awt.lu**



Le CHL, en faveur du bien-être de son personnel en pleine pandémie de Covid-19

La santé mentale des soignants est mise à rude épreuve depuis le mois de mars 2020. À l'image des autres hôpitaux du pays, le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) a donc décidé de mettre en place un accompagnement psychologique spécifique de son personnel. L'objectif ? Limiter au maximum le risque de burnout, de fatigue de compassion ou d'état de stress post-traumatique. Vanessa Grandjean, psychologue au CHL, aborde avec nous le sujet.

Céline Buldgen

«Les soignants se trouvent actuellement dans un état de fatigue physique et mentale extrême. D'une part, ils n'ont pas su récupérer correctement entre les deux vagues de recrudescence des cas de contamination, d'autre part, ils sont confrontés à une charge de travail qui est complètement différente depuis l'arrivée de la pandémie de Covid-19. La 2^{ème} vague a, quant à elle, également amené son lot de travail supplémentaire et une augmentation du nombre de décès. Même si les soignants sont formés à la prise en charge des patients en fin de vie, l'épuisement émotionnel peut survenir rapidement lorsque le nombre de décès augmente en si peu de temps.», nous explique d'emblée Vanessa Grandjean.

Les différentes aides

Dès le mois de mars, une équipe multidisciplinaire - composée de psychiatres, psychologues, pédopsychiatres, infirmières en psychiatrie - s'est chargée de mettre en place trois outils pour l'ensemble du personnel :

- une hotline, des exercices de relaxation mis en ligne sur une plateforme interne d'e-learning,
- des exercices de relaxation sont disponibles en quatre langues et peuvent être pratiqués par les collaborateurs du CHL à l'hôpital et/ou au domicile,
- un café Bien-être, encadré par un binôme de psychiatre-psychologue.

Entre les deux vagues, ces trois outils sont restés à disposition du personnel.

Vanessa Grandjean: «En raison d'une trop grande charge de travail et de la pression engendrée, nous nous sommes vite rendus compte de la difficulté pour les collaborateurs de faire les exercices de relaxation de manière individuelle. C'est pourquoi, dès le début de la seconde vague, des exercices de relaxation (comportant un apprentissage de l'auto-hypnose) ont été organisés à l'Hôpital Municipal et à la Clinique d'Eich pour l'ensemble du personnel.»

Cette nouvelle prise en charge a été envisagée de deux manières différentes :

- pour le personnel qui travaille dans les unités covid: un psychologue se rend dans les unités COVID pour faire des exercices à différents moments de la semaine,
- pour le reste du personnel du CHL: plusieurs séances de relaxation par semaine sont proposées à l'amphithéâtre du CHL Centre ainsi qu'à la clinique d'Eich.

Les collaborateurs s'inscrivent aux plages horaires qui leur conviennent. L'exercice de relaxation est réalisé sur une chaise et dure environ 10 à 15 minutes.

Vanessa Grandjean conclut: «Les soignants sont très heureux de pouvoir bénéficier d'un peu de temps pour se poser et penser à leur bien-être. Cette offre psychologique globale restera à disposition des soignants après la période Covid-19. Un syndrome de stress post-traumatique peut survenir au-delà de trois mois. Il faut donc rester extrêmement vigilant. Si, déjà, nous pouvons apprendre différentes techniques aux soignants de façon qu'ils puissent prendre soin d'eux, nous arriverons certainement à prévenir quelques stress post-traumatiques au cours des prochains mois.» ■

Sonia Franck: ses convictions, ses ambitions

Vous avez fait sa connaissance dans notre édition du mois de novembre. Mais qui est Sonia Franck, Secrétaire Générale de l'Association Pharmaceutique Luxembourgeoise? Entretien exclusif.



Semper Luxembourg: Sonia Franck, quel est votre parcours avant l'APL?

Sonia Franck: *Après mes études et après avoir enseigné la chimie et la biologie en Belgique, j'ai poursuivi ma carrière en qualité de conseillère technique dans le traitement des déchets dangereux et toxiques. C'est donc par le biais de la destruction de stupéfiants, et d'autres déchets pharmaceutiques, issus des laboratoires de recherche, que j'eus mes premiers contacts avec cette industrie.*

Ensuite, mes projets familiaux m'ont conduite vers la banque, et les assurances où j'ai gravi tous les échelons passant du guichet à la direction de trois divisions dans un grand groupe. J'y exerçais la responsabilité première de soutenir et de développer les partenariats d'assurance au niveau

local et international, la direction de la division art et celle des clients directs.

Mon esprit entrepreneurial ainsi que ma passion pour l'innovation et l'inévitable digitalisation des secteurs dans lesquels j'ai évolué au cours des 20 dernières années, m'ont ensuite amenée à reprendre des études, par un MBA international dédié à l'innovation et un master 2 en management.

Qu'est-ce qui vous a séduit dans cette mission pour l'APL?

Sonia Franck: *J'ai longtemps été sportive de bon niveau et j'ai gardé un goût prononcé pour les challenges. Reprendre le flambeau du secrétariat général de l'APL dans un contexte de changement, d'innovation, constituait pour moi une opportunité enthousiasmante ainsi que la possibilité d'ins-*

crire mon action dans une mission sociétale. Comme je le développerai un peu plus loin, je suis en effet intimement convaincue de la valeur de l'industrie pharmaceutique innovante pour la société luxembourgeoise.

Passionnée par l'innovation et la technologie je suis quotidiennement nourrie par la vitesse incroyable avec laquelle les améliorations évoluent et par la complexité de cette industrie. Je suis heureuse d'œuvrer dans un secteur qui, aujourd'hui plus que jamais, joue un rôle crucial au sein de notre société. Grâce au travail de recherche et développement de l'industrie pharmaceutique innovante dans la lutte contre la COVID-19, notre pays va pouvoir bénéficier de vaccins dans un temps record. En outre, nous observons d'importants changements dans le paysage des soins de santé, tels que le développement de la médecine

personnalisée et d'outils numériques en matière de prévention et de diagnostic, qui vont améliorer la qualité de vie des patients. Ces changements vont très vraisemblablement s'accélérer dans les prochaines années. C'est pourquoi je suis d'ores et déjà convaincue que nous devons collaborer davantage pour continuer à développer les meilleurs traitements dans l'intérêt des patients et pour pouvoir donner une accessibilité accélérée.

A quelques mois de votre entrée en fonction, comment vous sentez-vous?

Sonia Franck: Ce retour aux sciences et la possibilité de dessiner avec le conseil d'administration une toute nouvelle stratégie commune correspondaient en tout point à mes aspirations professionnelles. Depuis mon arrivée, avec une équipe soudée, sous l'impulsion de notre Présidente Mme Mimi De Ruyck, nous avons développé une stratégie à cinq ans où chaque membre du Conseil d'Administration dirige un sujet, un groupe de travail, un axe stratégique pour l'industrie innovante. Cette dynamique nous a permis de motiver et fédérer nos membres, dont 27 d'entre eux sont actifs dans les groupes de travail que nous venons de créer. Je suis reconnaissante de la chance qui m'a été offerte de pouvoir rassembler les forces, les hautes expertises internes et œuvrer ensemble vers un objectif commun.

L'APL souhaite en effet mettre en place des partenariats et des collaborations forts avec les acteurs des soins de santé tels les corps académique, médical et pharmaceutique, les autorités ainsi que les organisations de patients. Issue d'une famille de fonctionnaires, je retrouve dans cette mission des éléments que je maîtrise et affectionne, comme la mise en place de projets avec des ministères et de partenariats.

«Je suis intimement convaincue de la valeur de l'industrie pharmaceutique innovante pour la société luxembourgeoise.»

Sonia Franck

Quelle était votre perception de l'industrie pharmaceutique (innovante ou non) avant votre entrée en fonction?

Sonia Franck: Mon parcours ainsi que mes origines belges ont forgé mon opinion de l'industrie pharmaceutique. Le secteur biopharmaceutique belge, incubateur de nouveaux vaccins et traitements, a un impact positif sur son économie, sur sa balance à l'exportation et sur la renommée internationale de la Belgique. Consciente que les entreprises (bio) pharmaceutiques innovantes ont un ancrage fort, et un impact favorable sur l'économie belge, mon opinion était d'emblée favorable.

Mes premiers contacts avec l'APL se sont déroulés durant la crise sanitaire COVID-19. Crise qui a placé en première ligne, sur le terrain et aussi dans les médias, l'action des équipes de recherche de l'industrie pharmaceutique innovante.

Les principales sociétés biopharmaceutiques du monde se sont mobilisées à une échelle sans précédent pour répondre à la pandémie.

L'industrie biopharmaceutique a accéléré ses efforts pour utiliser ses compétences, sa technologie et ses ressources pour apporter de toute urgence des diagnostics, des traitements et des vaccins aux patients du monde entier. Travailler pour cette industrie est une grande fierté.

Que vous ont déjà appris ces premières semaines sur l'industrie pharmaceutique innovante?

Sonia Franck: Ce que je ne percevais pas nécessairement en prenant mes fonctions, c'est que l'industrie pharmaceutique innovante est une industrie en mutation profonde et qu'elle joue un rôle non seulement en termes de santé, mais a aussi un fort impact sociétal.

Outre la COVID-19, l'industrie pharmaceutique fait face à des défis de taille telle que la sécurité des produits de leur production à leur administration aux patients, la réduction du temps de mise sur le marché des innovations, l'importance des datas, l'arrivée de services intégrés en lieu et place de l'unique vente de médicaments, etc.

Aujourd'hui, l'implication et la responsabilisation des patients dans le développement des traitements, la réalité augmentée et virtuelle, la médecine personnalisée, le 3D printing, des senseurs du corps, l'intelligence artificielle dans le développement de nouveaux traitements sont quelques-uns des facteurs qui transforment l'industrie de la pharmacie innovante.

Comme dans d'autres secteurs plus tôt, l'industrie de la pharmacie innovante doit transformer ses modèles d'affaires. Steve Job disait «If you don't cannibalize yourself, someone else will».

Au-delà de ces évolutions, subsistent la mission de cette industrie et la valeur de l'innovation non seulement pour le patient mais aussi pour l'économie. Les effets bénéfiques de nos solutions ont des conséquences positives sur la santé des patients mais aussi sur la société, car bien soignés, les patients continuent à participer à la vie sociale et économique de notre pays.

Vous avez dit big-pharma?

Sonia Franck: En entrant dans ce secteur, j'étais consciente des critiques sur les sociétés pharmaceutiques, ou ce que les critiques appellent les «Big Pharma». Et pourtant, l'industrie pharmaceutique doit pouvoir survivre en investissant lourdement dans la R&D pour assurer le futur.

Les rendements de la R&D continuent de baisser – le modèle actuel n'est plus viable. Selon une analyse de Deloitte, les prévisions de retour sur investissements des plus grandes sociétés pharmaceutiques atteignent seulement 3,2%, le niveau le plus bas enregistré.

Aujourd'hui, la mise sur le marché d'un médicament coûte en moyenne près de 2,5 milliards de dollars à ces entreprises. Les coûts de R&D ont surtout augmenté ces dernières années du fait de l'enchérissement des coûts de développement. La croissance de ces derniers est estimée à plus de 10% par an, soit plus des deux tiers des coûts de R&D. L'amortissement financier de ces travaux ne peut se faire qu'au plan mondial, ce qui est compliqué par l'arrivée tardive des médicaments sur les marchés et la concurrence précoce des génériques.

Le brevet, essentiel au financement de la recherche, permet de protéger l'innovation pendant vingt ans. Il peut être prolongé pour une durée maximale de cinq ans par un certificat complémentaire de protection. Le brevet débute dès que la molécule est identifiée. Celle-ci va ensuite subir des séries de tests précliniques et cliniques, qui s'étendent sur une dizaine d'années. Il lui restera encore à passer les étapes de l'autorisation de mise sur le marché et de la fixation du prix du médicament. Compte tenu de la complexité de ce processus, l'innovation ne bénéficie d'une protection commerciale effective que de dix ans en moyenne.

Et nous parlons ici d'une recherche qui aboutit. Or, moins de 10% des médicaments atteignent réellement les patients sur le marché. Nous sommes en fait dans un secteur avec beaucoup de risques.

Pouvez-vous nous donner quelques impacts de l'industrie pharmaceutique innovante pour la société?

Sonia Franck: Les médicaments innovants ont joué un rôle majeur dans le traitement de nombreux cancers et maladies chroniques. Différentes études internationales menées conduisent aux conclusions selon lesquelles les médicaments innovants seraient responsables à 73% de l'augmentation de l'espérance de vie dans les États membres de l'OCDE, dont le Luxembourg.

Ce n'est qu'un résultat, parmi tant d'autres que j'aimerais vous partager:

- Au cours de ces 20 dernières années, les taux de mortalité précoces pour des maladies fréquentes comme la BPCO, les accidents vasculaires cérébraux, l'insuffisance cardiaque, et le diabète de type I ont diminué de 8 à 40% grâce aux médicaments qui sont les principaux traitements pour ces pathologies.
- Dans le domaine des maladies cardiovasculaires, le taux de mortalité a chuté de 45% depuis 2000.

- Dans le domaine du diabète, 70 nouveaux traitements ont été mis sur le marché au cours de ces 20 dernières années. Avec à la clé, une amélioration majeure de la qualité de vie des patients.
- Le VIH est aujourd'hui une maladie chronique - et non plus mortelle - que l'on peut soigner grâce aux médicaments. Environ 90% des patients traités peuvent mener une vie professionnelle normale et ainsi contribuer à l'économie du pays.

L'action de l'industrie pharmaceutique innovante se mesure pour les patients en termes de survie, de qualité de vie, et pour la société par les avantages économiques générés qui doivent aussi être pris en considération (réduction d'absentéisme, productivité, participation à la création de valeur pour le pays et paiement des impôts).

Un autre apprentissage au cours de ces premières semaines est que la majorité des membres de l'APL ont mis en place de nouvelles méthodes pour intégrer les idées des patients et pour coopérer avec eux en toute transparence et dans le respect de l'éthique.

L'industrie, de même que les organisations de patients, sont maintenant motivées pour améliorer la collaboration et créer un climat de confiance pour l'ensemble des parties prenantes. Au Luxembourg, EUPATI Luxembourg est animée de façon dynamique par des patients, des représentants des autorités et de la recherche et nous fait l'honneur de nous associer à leurs réflexions.

Quels sont les défis principaux pour l'industrie pharmaceutique innovante?

Sonia Franck: L'industrie pharmaceutique innovante se bat aux côtés des patients et de leurs familles atteintes de maladies rares. Ces affections graves touchent environ 1 personne sur 17, quelque 30 millions de personnes dans les États membres de l'UE.

L'introduction du règlement orphelin de l'UE, ainsi que les progrès scientifiques, ont conduit à une vague de nouvelles options de traitement pour les patients malades. Depuis l'adoption du règlement sur les médica-



«Les principales sociétés biopharmaceutiques du monde se sont mobilisées à une échelle sans précédent pour répondre à la pandémie.»

Sonia Franck

ments orphelins en 2000, plus de 160 médicaments orphelins ont été approuvés par l'Agence européenne des médicaments.

L'industrie pharmaceutique innovante continue inlassablement la recherche dans ces domaines car malgré ces avancées il reste tellement de travail à faire dans ce domaine, 95% des maladies rares attendent toujours un traitement.

Les progrès de l'industrie sont énormes. En janvier 2020, l'industrie a commencé ses recherches face au SARS-cov2, et dix mois plus tard, le premier vaccin est sur le marché. Le développement de ces solutions est possible grâce à la technologie génétique. Mais les vac-

cins ne sont pas les seules applications de cette nouvelle technique. Ainsi, dans un proche futur, nous pourrions détecter les personnes à risque de développer une maladie héréditaire, prédire des cancers 10 ans à l'avance. Ce progrès incroyable va permettre de commencer la chirurgie très tôt, même avant que la maladie se soit réellement développée.

Cela ne signifie-t-il pas que le modèle de l'industrie pharmaceutique est appelé à évoluer?

Sonia Franck: Le modèle de l'industrie pharmaceutique doit en effet évoluer, en intégrant par exemple, le paiement lié aux résultats. En collaboration avec les autorités, l'industrie souhaite travailler sur l'accessibilité non seulement des médicaments mais aussi des soins de santé. Notre volonté est de rechercher des solutions pour une thérapie innovante accessible comme les thérapies géniques. Bien que coûteuses. Elles présentent des avantages pour les patients mais pas seulement.

Une affection comme le SIDA implique aujourd'hui un traitement à vie. Avec la thérapie génique, on vise une action thérapeutique suivie d'une guérison. Ce modèle est totalement différent et nécessite de réfléchir ensemble à une prise en charge adaptée aux patients et aux contraintes budgétaires. C'est un besoin pour garantir la durabilité des soins de santé. Nous ne disposons pas de toutes les réponses à ces questions, mais nous souhaitons y réfléchir avec les autorités.

Serions-nous à la charnière entre deux ères?

Sonia Franck: Toutes ces innovations auront un très grand impact dans les 10 prochaines années. La crise sanitaire que nous connaissons a généré un regain d'intérêt de la population pour sa santé. Le suivi de différents facteurs passe de plus en plus par des

applications et appareils de tous types. Ces changements de comportements, cette révolution numérique, passent aussi par l'industrie pharmaceutique.

La vitesse à laquelle ces innovations se produisent, et en particulier le développement du vaccin COVID-19, a nécessité plus de collaborations que jamais. Aujourd'hui, une entreprise ne peut s'attaquer seule à un problème. Différents partenariats, des consortiums sont nécessaires avec les institutions académiques gouvernementales, les sociétés de biotechnologie, les sociétés pharmaceutiques. Notre but ultime est que, tous ensemble, nous apportions l'innovation aux patients.

Au-delà de l'industrie pharmaceutique innovante au sens large, l'APL vise à donner accès à la population luxembourgeoise à la médecine la plus innovante, et s'est donné comme mission de promouvoir les meilleurs soins de santé en encourageant l'innovation thérapeutique dans le domaine des médicaments à usage humain au Luxembourg. Pour représenter et défendre les intérêts éthiques et matériels de l'industrie pharmaceutique au Luxembourg, nous voulons être le partenaire de confiance et être davantage intégrés dans les organes de discussions, de consultation.

Quelles sont les opportunités pour le Grand-Duché dans le contexte international?

Sonia Franck: Le Luxembourg est un pays innovant, ouvert, dynamique au cœur de l'Europe. Il offre des opportunités uniques comme un accès aux décideurs d'entreprise, une communication facile avec les autorités publiques, un agenda numérique parmi les priorités pour le gouvernement, un environnement international, une proximité avec l'Allemagne, la Belgique, la France et aussi un pragmatisme sans pareil. Outre le PIB, l'économie luxembourgeoise est la plus ouverte d'Europe et l'une des plus ouvertes au monde.

En choisissant les sciences et technologies de la santé parmi les secteurs à promouvoir, en créant le Luxembourg HealthTech Cluster et la House of BioHealth, le Luxembourg annonce clairement ses ambitions de poursuivre le développement du secteur et de renforcer ses capacités au niveau international. Le pays s'est doté d'instituts de recherche de renommée internationale tels que LIH, PMC, LB-MCC, IBBL, LCSB et dont l'un d'entre eux vient d'être récompensé par le prix Galien 2019 (Dr Martina Szpakowska et Andy Chévigné, chercheurs luxembourgeois du LIH).

Comme l'acier, les banques, l'industrie des fonds, il me plaît de rêver à un futur où l'industrie pharmaceutique innovante pourrait jouer un rôle, pourrait être partenaire du pays. Le Luxembourg en tant que laboratoire, champion dans la stimulation de l'innovation, dans les sujets datas et réglementaires.

L'industrie pharmaceutique innovante souhaite œuvrer ensemble à l'innovation pour la santé de tous. Pour ce faire, le pays a déjà fait des choix ambitieux au travers de son «Plan d'Action Sciences & Technologies de la Santé» et de la création de la nouvelle agence du médicament.

Notre souhait est de travailler avec les autorités luxembourgeoises, pour 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. Nous croyons fermement en cette ambition et nous sommes prêts à jouer notre rôle en matière d'attraction, de stimulation et de succès à l'innovation.

Au-delà de l'innovation, et du rôle de pionnier que le Luxembourg pourrait y jouer, la célérité des décisions luxembourgeoises peut jouer un rôle dans l'attractivité et l'accélération à l'accès de population aux traitements

«La santé est un bien collectif, elle devrait être considérée comme un investissement et moins comme un coût.»

Sonia Franck

révolutionnaires les plus récents.

La crise sanitaire a mis en exergue plusieurs choses essentielles comme le fait que la santé est un droit individuel et que vivre plus longtemps et mieux fait partie de la première priorité des citoyens. La santé est un bien collectif, elle devrait être considérée comme un investissement et moins comme un coût.

Assurer un soutien adéquat pour intégrer la prévention dans la stratégie de la santé est un choix politique ainsi que de donner un accès précoce aux traitements innovants aux citoyens ou encore de renforcer l'écosystème pour attirer de nouvelles technologies en matière de santé. Choix que le Luxembourg semble avoir pris et que nous souhaitons soutenir.

Comment percevez-vous actuellement la connaissance du Grand-Duché par l'industrie pharmaceutique?

Sonia Franck: Comme vous aurez pu le lire, je vis, j'aime et je me sens aujourd'hui chez moi au Luxembourg. Mon rôle est à la fois de travailler en partenariat avec les acteurs de la santé au Luxembourg et de faire remonter à l'international les sensibilités et opportunités locales.

Depuis mon arrivée, chaque vendredi, j'adresse à nos membres une revue de presse ainsi que des informations sectorielles, les nouvelles de la recherche luxembourgeoise. Je reçois de plus en plus de questions mais aussi de plus en plus de supports, de retours posi-

tifs et de demandes de participation dans les groupes de travail. Cela témoigne selon moi, d'un réel intérêt de l'industrie pharmaceutique innovante pour le Luxembourg.

Au-delà de susciter de l'intérêt, il est important pour une association comme la nôtre d'offrir de la valeur à chacun de ses partenaires, un modèle de collaboration comme moteur d'une situation gagnant-gagnant-gagnant. Nous devons donc continuer à travailler ensemble pour permettre au secteur pharmaceutique et biotechnologique de jouer son rôle dans l'économie luxembourgeoise.

En guise de conclusion, si vous aviez une baguette magique, pouvez-vous nous citer trois choses que vous aimeriez changer?

L'APL représente et défend les intérêts moraux et matériels de l'industrie pharmaceutique, et à un horizon de cinq ans, j'aimerais pouvoir réaliser ces trois ambitions:

- A l'identique d'autres pays, que l'APL soit davantage impliquée, interrogée pour les décisions qui lui ont trait (Quadrupartite, et autres instances), en tissant des partenariats avec les acteurs pertinents de l'écosystème de la santé local.
- Être LE partenaire de confiance et de connaissances de l'industrie pharmaceutique innovante et pour ce faire être le facilitateur et le défenseur de la confiance en l'industrie pharmaceutique au Luxembourg.
- Et enfin, permettre l'accès à la recherche et au développement. Permettre au Luxembourg d'avoir un accès global et accéléré en R&D et à l'expertise de nos membres, et permettre à nos membres de travailler en étroite collaboration avec la recherche luxembourgeoise. ■

Propos recueillis
par le Dr Eric Mertens
pour Semper Luxembourg

FASENRA® IS INDICATED AS AN ADD-ON MAINTENANCE TREATMENT IN ADULT PATIENTS WITH SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA INADEQUATELY CONTROLLED DESPITE HIGH-DOSE INHALED CORTICOSTEROIDS PLUS LONG-ACTING B-AGONISTS¹

FASENRA® AIMS FOR ZERO



Depletion near to **ZERO** blood eosinophils at Day 1 (median)²

74% of patients had **ZERO** exacerbations in year 2 of treatment, 56 week safety extension trial*

52% of eligible patients reduced OCS to **ZERO** vs 19% with placebo**

AstraZeneca

Fasenra®
(benralizumab) Subcutaneous Injection 30 mg

▼ 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:** Fasenra 30 mg, solution injectable en seringue préremplie, Fasenra 30 mg, solution injectable en stylo prérempli. 2. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Seringue préremplie: Chaque seringue préremplie contient 30 mg de benralizumab* dans 1 mL. Stylo prérempli: Chaque stylo prérempli contient 30 mg de benralizumab* dans 1 mL. *Le benralizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique "Liste des excipients" du RCP. 3. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable en seringue préremplie (injection). Solution injectable en stylo prérempli (injection) [Fasenra Pen]. Solution limpide à opalescente, incolore à jaune, pouvant contenir des particules translucides ou blanches à presque blanches. 4. **INFORMATIONS CLINIQUES:** 4.1. **Indications thérapeutiques:** Fasenra est indiqué chez l'adulte en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à presque blanches. 4.2. **Posologie et mode d'administration:** Le traitement par Fasenra doit être initié par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'asthme sévère. Si le médecin prescripteur le juge adapté, les patients sans antécédent connu d'anaphylaxie ou leurs soignants peuvent administrer Fasenra eux-mêmes après qu'ils aient reçu une formation suffisante leur expliquant la technique d'injection sous-cutanée et les signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP) qui doit les alerter sur la nécessité d'un suivi médical. L'auto-administration ne doit être envisagée que chez les patients qui ont déjà expérimenté le traitement par Fasenra. Posologie: La dose recommandée de benralizumab est de 30 mg par injection sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis une fois toutes les 8 semaines par la suite. En cas d'oubli d'une injection à la date prévue, l'administration doit reprendre le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an, en fonction de la sévérité de la maladie, du niveau de contrôle, des exacerbations et de la numération des éosinophiles sanguins. Sujets âgés: Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). Insuffisance rénale et hépatique: Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP 5.2). Population pédiatrique: La sécurité et l'efficacité de Fasenra chez les enfants âgés de 6 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants âgés de 6 à 11 ans. Les données actuellement disponibles chez les enfants âgés de 12 à moins de 18 ans sont décrites dans les rubriques "Effets indésirables", "Propriétés pharmacodynamiques" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP, mais, à ce jour, aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Mode d'administration: Fasenra est administré par injection sous-cutanée. L'injection sera réalisée dans la cuisse ou dans l'abdomen. Si c'est le professionnel de la santé ou le soignant qui réalise l'injection, l'injection pourra également être faite dans la partie supérieure du bras. Le produit ne doit pas être injecté dans les zones où la peau est sensible, contusionnée, érythémateuse ou durcie. Des instructions détaillées concernant l'administration à l'aide de la seringue préremplie/du stylo prérempli (Fasenra Pen) sont fournies dans les « Instructions pour l'administration ». 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:** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont les céphalées (8 %) et les pharyngites (3 %). Des réactions anaphylactiques ont été rapportées. Tableau des effets indésirables: Un total de 2 514 patients, dont 1 663 présentant un asthme sévère à éosinophiles non contrôlé, a reçu le benralizumab au cours d'études cliniques d'une durée de 48 à 56 semaines. La fréquence des effets indésirables a été définie selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100 à < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100); rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000); très rare (< 1/10 000); et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe, de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Tableau 1. Tableau des effets indésirables : La pharyngite était définie par les termes préférentiels groupés suivants : * Pharyngite, * Pharyngite bactérienne, * Pharyngite virale, * Pharyngite à streptocoques. ** Les réactions d'hypersensibilité étaient définies par les termes préférentiels groupés suivants : * Urticaire, * Urticaire papuleuse et * Eruption cutanée. Voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP, exemples des manifestations associées ayant été rapportées et leur délai de survenue. Description d'un effet indésirable particulier: Réactions au site d'injection. Dans les études contrôlées contre placebo, des réactions au site d'injection (par exemple, douleur, érythème, prurit, papule) sont survenues avec une incidence de 2,2 % chez les patients traités par la dose recommandée de benralizumab contre 1,9 % chez les patients ayant reçu le placebo. Tolérance à long terme: Au cours d'une durée d'extension de 56 semaines des études 1, 2 et 3 chez des patients asthmatiques, 842 patients ont été traités par Fasenra à la dose recommandée et sont restés dans l'étude. Globalement, le profil de sécurité était similaire à celui observé dans les études cliniques dans l'asthme tel que décrit ci-dessus. Population pédiatrique: Les données sont limitées chez les patients pédiatriques (voir la rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). La fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables observés chez l'adolescent ont été similaires à ce qui a été observé chez l'adulte. 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 la 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; e-mail: adversedrugreactions@afmps.be; Luxembourg: Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg; Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. 5. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Suède. 6. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/17/1252/0011 seringue préremplie, EU/1/17/1252/0021 stylo prérempli. 7. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. 8. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 06/2019. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

* BORA: Patients from predecessor trials (SIROCCO and CALIMA) who continued on Q8W dosing during 56 week evaluation period. Patients had eosinophils ≥300 cells/μL at baseline *** ZONDA: Patients originally dosed with ≤12.5 mg OCS eliminated OCS use (p=0.002). Patient had eosinophils ≥150 cells/μL at baseline* 1. FASENRA (benralizumab) Summary of Product Characteristics, AstraZeneca plc, 2019. 2. Lavolette M, et al. J Allergy Clin Immunol. 2013;132:1086-1096. doi:10.1016/j.jaci.2013.05.020. 3. Busse WW, et al. Lancet Respir Med. 2019;7(11):46-59. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5. 4. Nair P, et al. N Engl J Med. 2017; 376:2448-58. doi:10.1056/NEJMoa1703501. NS ID U0172-Revision date 12/2020:LB local code 1403



Étude Predi-COVID: étudier les facteurs de sévérité et les effets à long terme de la COVID-19

Lancée sous l'égide de la «Task Force COVID-19» de Research Luxembourg le 24 avril dernier, «Predi-COVID» est une étude de cohorte coordonnée par le Luxembourg Institute of Health qui vise à identifier les principaux facteurs de risque et les biomarqueurs associés à la sévérité de la COVID-19 et à comprendre les conséquences à long terme de la maladie sur la santé de la population. Predi-COVID contribuera à une meilleure compréhension de l'hétérogénéité observée dans la gravité et dans le pronostic de la maladie, permettant à terme une évaluation précise des patients infectés par le SARS-CoV-2 et des prises en charge plus personnalisées.

Le protocole de l'étude a été publié le 24 novembre dans le «British Medical Journal Open», renforçant la visibilité internationale et le succès de ce projet «Made in Luxembourg» hautement collaboratif.

Les objectifs de l'étude

L'étude de cohorte Predi-COVID a été lancée dans le but de définir quels profils de patients peuvent être associés à une forme plus sévère de la maladie.

Ses objectifs principaux sont d'identifier les caractéristiques cliniques, épidémiologiques et sociodémographiques, ainsi que des biomarqueurs spécifiques du virus SARS-CoV-2 et du patient, qui peuvent aider à prédire l'évolution de la maladie chez un individu donné, en fonction de son profil immunitaire, entre autres.

En effet, une des particularités de l'étude est de viser à effectuer un phénotypage numérique profond des participants (voir encadré ci-contre).

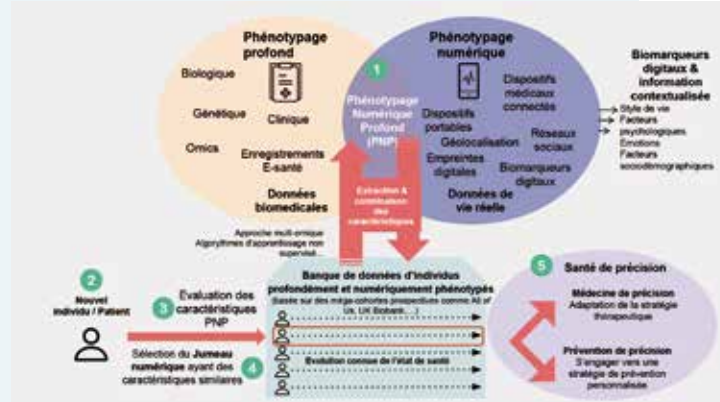
Descriptif de Predi-COVID et de la sous-cohorte Predi-COVID-H

Predi-COVID est une cohorte constituée de personnes nouvellement diagnostiquées au Luxembourg comme positives au virus SARS-CoV-2. Parallèlement à Predi-COVID, l'étude ancillaire «Predi-COVID-H» a été lancée pour inclure des membres du foyer de participants positifs à la COVID-19 afin d'étudier la transmission du virus dans cette population à haut risque.

La phase de recrutement et de collecte des données et échantillons a commencé le 5 mai dernier et se poursuivra jusqu'à mi-2021. Toute personne de plus de 18 ans peut participer à l'étude dès lors qu'un test de diagnostic réalisé au Luxembourg se révèle positif au SARS-CoV-2. Afin de pouvoir caractériser l'infection à la COVID-19 dans la population pédiatrique, pour laquelle très peu de données sont disponibles à ce jour, l'inclusion de jusqu'à 100 enfants positifs à

Phénotypage numérique profond

Dans le cadre du développement de la médecine et santé personnalisées, un individu peut être caractérisé par une multitude de données cliniques, biologiques, génétiques pour permettre de lui proposer des traitements ou des thérapeutiques qui lui sont spécifiques. A ces données s'ajoute l'ensemble des données numériques produites par une personne au cours de sa vie. Ces données numériques, dites de "vraie vie", permettent de contextualiser les individus via l'identification de biomarqueurs digitaux, dont les biomarqueurs vocaux sont un exemple (cf encart page 47). Les données d'un individu ainsi caractérisé et atteint d'une pathologie X pourraient être comparées à celles d'individus atteints de la même pathologie, rassemblées dans de grandes bases de données. En identifiant un individu ayant les



mêmes caractéristiques, son "jumeau numérique", les meilleures stratégies thérapeutiques ou préventives pourront alors être identifiées.

la COVID-19 dans Predi-COVID et de jusqu'à 30 enfants de foyers affectés dans Predi-COVID-H est actuellement en préparation en collaboration avec le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) et devrait débuter début 2021. En pratique, la participation à l'étude consiste en une collecte de données pour tous les participants, associée à une collecte d'échantillons biologiques pour un sous-ensemble d'au moins 200 volontaires adultes de la cohorte Predi-COVID et de 100 participants Predi-COVID-H, afin de mieux caractériser les symptômes et de définir clairement les différents profils. Les données cliniques et démographiques des participants (traitements en cours, symptômes liés à la CO-

«Predi-COVID est une cohorte constituée de personnes nouvellement diagnostiquées au Luxembourg comme positives au virus SARS-CoV-2.»

VID-19, comorbidités, caractéristiques sociodémographiques etc.) sont collectées au moment de leur inclusion dans l'étude.

Puis l'évolution de la santé et les symptômes des patients recrutés sont suivis quotidiennement grâce à différents outils numériques à distance, selon que les patients sont à domicile ou à l'hôpital, pendant 14 jours à compter de la confirmation du diagnostic. De courtes évaluations supplémen-

taires sont également effectuées tous les mois pendant un an, afin d'évaluer les conséquences potentielles à long terme de la COVID-19.

Des données numériques innovantes, en particulier des enregistrements vocaux, sont également collectées via une application pour smartphone développée par le LIH: Colive LIH. Les participants sont invités à effectuer 2 types d'enregistrements vocaux: le premier consiste à lire un texte affiché

DIAMICRON[®] 60mg
gliclazide



sur l'écran et le second à prononcer le son «Aaaah» le plus longtemps possible (cf Figure 1).

La collecte d'échantillons biologiques est réalisée soit à domicile par des infirmiers spécialisés du Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique (CIEC) du LIH soit par le personnel hospitalier lorsque le participant est hospitalisé.

Les prélèvements sont effectués à l'inclusion dans l'étude et lors d'une visite de suivi et plusieurs échantillons biologiques - des prélèvements sanguins, de salive, des selles et des écouillons nasopharyngés - sont prélevés afin d'identifier des marqueurs prédictifs humains et viraux.

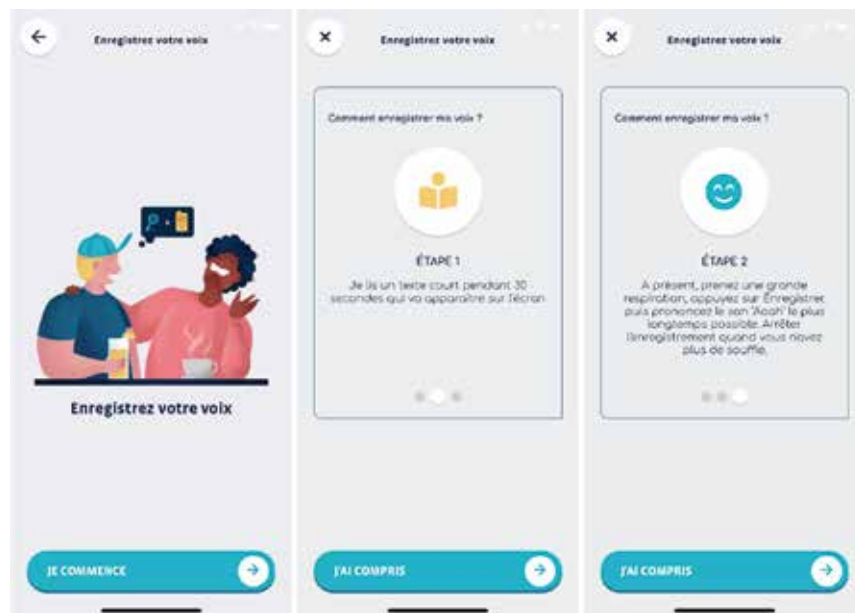
Où en sommes-nous ?

Depuis le 5 mai - date de recrutement du premier participant - 1686 et 71 sujets éligibles ont été contactés par téléphone pour être invités à participer respectivement dans Predi-COVID et Predi-COVID-H. Parmi eux, 642 et 50 ont respectivement accepté d'être inclus. L'âge moyen des participants est de 39 ans.

En termes d'échantillons biologiques, une biobanque unique a été mise en place pour étudier la COVID-19, avec plus de 660 spécimens collectés chez 180 participants Predi-COVID et 47 participants Predi-COVID-H lors des visites d'inclusion et de suivi.

Cette collection comprend des échantillons de sang, d'expectorations, de selles, de cheveux et des écouillons naso-pharyngés. Ces échantillons sont actuellement en cours d'analyse dans le cadre de l'étude Predi-COVID et de 9 études auxiliaires financés par le Fonds National de la Recherche ou par le programme «Horizon 2020» de

Figure 1: l'Application CoLive LIH



la Commission européenne, toutes portantes sur l'étude de la COVID-19.

Les résultats préliminaires indiquent également que la majorité de la population participant à l'étude a présenté peu de symptômes ou des symptômes légers. Les symptômes les plus courants à l'admission étaient la fièvre (26,2% des participants), la toux (23,3%), l'écoulement nasal (12,2%) et les maux de gorge (10,8%), tandis que les comorbidités et les facteurs de risque les plus courants sont le tabagisme (18,1% des participants), l'asthme (5,4%), le diabète (4,7%), les cardiopathies chroniques (3,6%) et l'obésité (3,3%).

De plus, plus de 4.000 enregistrements vocaux ont été mis à disposition par 291 participants par le biais de l'application smartphone «CoLive LIH», chaque personne ayant effectué les deux types d'enregistrements différents plusieurs fois au cours du temps pour permettre d'étudier l'évolution des caractéristiques vocales.

Celles-ci permettront l'identification de «biomarqueurs vocaux» de symptômes fréquemment observés chez les patients atteints de la COVID-19, comme les syndromes respiratoires, la fatigue, l'anxiété ou les émotions négatives liées à la COVID-19, qui pourraient ensuite être utilisés pour la surveillance à distance des patients à domicile (cf encadré ci-contre). Les analyses de ces enregistrements vocaux ainsi que des données cliniques associées sont actuellement en cours, suivant une méthodologie «in-house».

Predi-COVID est coordonné par le *Department of Population Health* (DoPH) du *Luxembourg Institute of Health* (LIH) et dispose d'un consortium hautement interdisciplinaire d'instituts de recherche luxembourgeois, dont le *Department of Infection and Immunity* (DII) du LIH, l'*Integrated Biobank of Luxembourg* (IBBL), le Laboratoire National de Santé (LNS), l'Université du Luxembourg, le *Luxembourg Center for Systems Biomedicine* (LCSB), le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) et les Hôpitaux Robert Schuman (HRS). L'étude est cofinancée par le Fonds National de la Recherche du Luxembourg (FNR) et par la Fondation André Losch. ■

«Les résultats préliminaires indiquent également que la majorité de la population participant à l'étude a présenté peu de symptômes ou des symptômes légers.»

Focus sur la voix et les biomarqueurs vocaux

Dans le cadre de l'étude Predi-COVID, les participants enregistrent régulièrement leur voix à l'aide de l'application CoLive LIH. Les chercheurs essaient de corrélérer ensuite des signaux dans la voix des personnes atteintes de la COVID-19 à des paramètres cliniques pour identifier des biomarqueurs vocaux afin de suivre à distance des symptômes cliniques clés liés à la maladie.

Un biomarqueur vocal est une signature, une caractéristique ou une combinaison de caractéristiques présentes dans la voix qui peuvent être reliées à un paramètre clinique donné. La voix est le médium le plus simple et efficace pour interagir, mais c'est aussi une source de données digitales facilement accessible et peu chère pouvant être exploitée dans le domaine de la santé.

La collecte des enregistrements vocaux est facilitée grâce à l'utilisation de nouvelles technologies comme les smartphones, les assistants vocaux, les enceintes connectées à commande vocale etc. Les applications potentielles de l'utilisation de la voix vont de la recherche à la pratique clinique (cf figure ci-dessous), offrant la perspective d'une interaction plus facile et plus fréquente entre le praticien de santé et son patient.

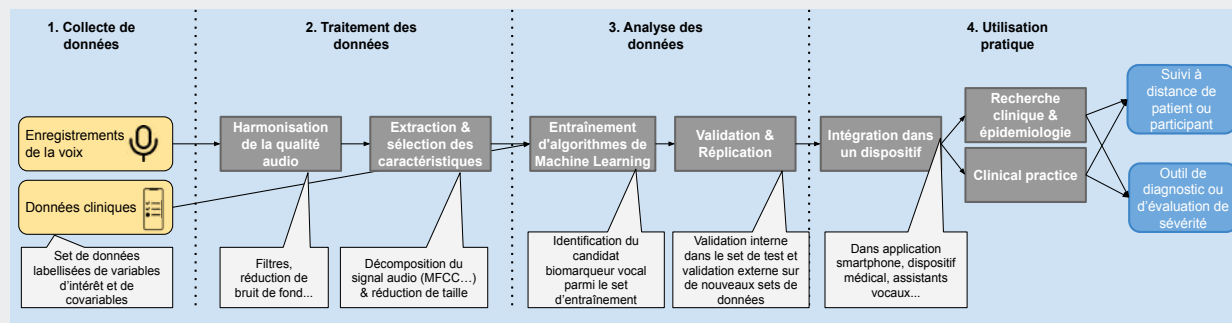
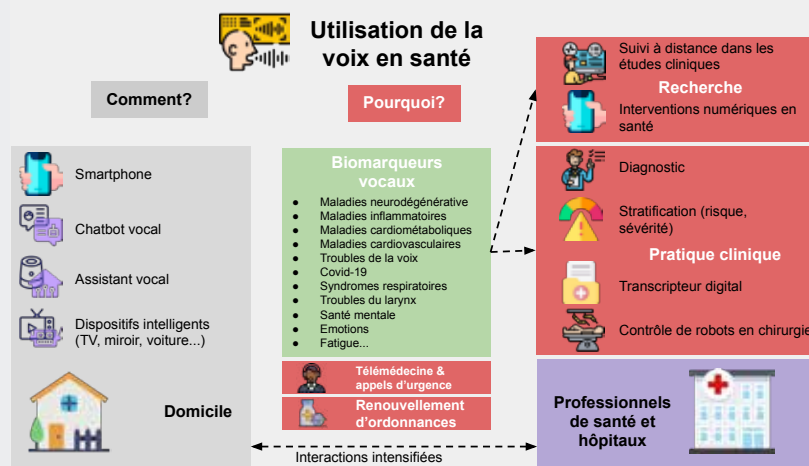
Les biomarqueurs vocaux doivent répondre à la définition d'un biomarqueur traditionnel et suivre un

processus de développement et de validation rigoureux (cf figure ci-dessous).

La première étape du développement consiste à collecter les données de la voix, puis à les corrélérer à des données cliniques collectées en parallèle des enregistrements vocaux. Les enregistrements audio ainsi collectés doivent ensuite être traités de manière à obtenir des données audio de qualité équivalente.

Différentes techniques de traitement du signal sont utilisées pour extraire et sélectionner les caractéristiques d'intérêt, puis des algorithmes de machine learning ou de deep learning sont entraînés pour identifier le candidat biomarqueur vocal. Finalement le biomarqueur vocal potentiel doit subir plusieurs étapes de validation internes et externes.

D'autres études se sont penchées sur l'utilisation de la voix et plus largement de sons produits lors de la toux ou de la respiration, principalement dans un but diagnostique. Une étude récente du MIT, a montré des résultats encourageants pour la détection de la COVID-19 chez des personnes asymptomatiques, avec une sensibilité de 98,5%.



Pandémie de COVID-19 et... stress post-traumatique. Une fatalité ?

En s'appuyant sur des recherches récentes sur la psychologie, la santé et la biologie du cerveau, le professeur Michel Lejoyeux, professeur de psychiatrie et d'addictologie à l'université Paris 7, propose, dans son dernier ouvrage, intitulé «Les 4 temps de la renaissance: le stress post-traumatique n'est pas une fatalité» et paru aux éditions JC Lattès, de multiples recettes et exercices à mettre en pratique afin de nous réconcilier avec nous-même, et de trouver notre propre manière de renaître. Il fut l'un des invités de la webconférence «Troubles psy et... dépendance. Une fatalité ?» qui fut organisée le 16 novembre 2020 dans le cadre des Journées de la Schizophrénie.

Céline Buldgen

Pr M. Lejoyeux: «Si tout le monde est concerné par la pandémie, personne ne la vit de la même façon. Pour autant, nous ne sommes pas obligés d'aller mal, même quand la situation est menaçante. Le stress post-pandémie ou post-traumatique n'est pas une fatalité. Des pensées et des expériences protectrices peuvent en effet nous aider à résister et à renaître en ces temps hostiles. À travers les 4 temps de la renaissance, j'enseigne dans mon livre comment surmonter le passé récent, regarder le présent sans angoisse excessive, anticiper un futur meilleur avec un optimisme réaliste, cultiver des moments de lenteur et de vide avec le gérondif. Et comment faire le plein de résilience et d'émotions positives.»

Renforcer l'optimisme réaliste

Il existe plusieurs façons de voir la vie. Il y a d'une part l'optimisme imbécile (Je ne dois pas me protéger de la COVID-19, Je n'applique aucun

geste barrière, etc.). Il existe également une forme de pessimisme que l'on retrouve dans la dépression avec une perte d'envie, une culpabilité, et qui, évidemment, va relever d'un soin. Enfin, il y a l'optimisme réaliste (également appelé l'optimisme intelligent). Pr M. Lejoyeux: «Dans mon livre, je décris une expérience qui a été réalisée à l'Université de Boston au cours de laquelle des programmes de renforcement de l'optimisme ont été mis en place. Cette expérience a pu démontrer que 64% des 500 volontaires allaient mieux au bout de deux mois.»

Trois exercices simples ont ainsi été validés par l'Université de Boston.

- Un premier exercice de psychologie comportementale appliquée : écrire une lettre de gratitude. Il suffit simplement d'écrire une lettre de remerciement (une fois par jour, une fois par semaine...) à une personne de son entourage.
- Un second exercice sur l'estime de soi: la personne doit identifier une

qualité en soi dont elle s'est servie dans la semaine et décrire la manière dont elle s'en est servie.

- Un troisième exercice consiste à pratiquer une activité agréable pendant 30 minutes, au moins une fois dans la semaine et de la noter.

Ces trois exercices vont permettre d'augmenter l'optimisme des gens et par conséquent leur capacité de résilience.

Créer un rituel de lecture

On entend de plus en plus parler aujourd'hui de bibliothérapie. Quelles sont finalement les vertus thérapeutiques de la lecture ? Quel livre lire en cette période plus compliquée ? Le Pr Lejoyeux répond: «J'invite chacun(e) à lire des ouvrages qui ont du sens pour elle(lui). Et puis, je pense qu'il faut mélanger «lectures et nouveautés». Je conseille vivement aux gens, particulièrement dans les moments difficiles, de lire de nouveaux livres et de changer des sentiers battus dans





Les 4 clés du Pr Lejoyeux pour augmenter notre résilience face au stress chronique

- 1. Avoir des moments d'inattention.** On s'aperçoit qu'un petit quart d'heure d'inattention par jour, avec l'esprit flottant, avec ce que l'on appelle le *mind-wandering*, va être plutôt protecteur.
- 2. Construire nos petits moments de plaisir.** Il suffit par exemple de manger en pleine conscience un petit bout de carré de chocolat noir. On s'aperçoit que, dans les moments difficiles, le magnésium et le triptophane qui se trouvent dans le chocolat noir sont protecteurs pour le cerveau.
- 3. Faire preuve d'altruisme.** Cette disposition à s'intéresser et à se dévouer aux autres permet aux hommes et aux femmes de mieux traverser des périodes de grand stress collectif. Pr Lejoyeux: «*L'altruisme est en réalité une forme très élaborée d'égoïsme. Quand on s'engage pour les autres, quand on prend du temps pour les autres, on se fait du bien à soi-même et on peut dès lors sortir d'une problématique individuelle.*»
- 4. Se créer des moments d'amusement.** Les psychiatres du King's College de Londres recommandent de s'amuser un peu. Pr Lejoyeux: «*En ces moments difficiles, nous avons le droit de faire preuve d'une moins grande exigence sur nos loisirs, de sourire et de rire. Quand on s'ennuie, on va se sentir seul et se sentir plus menacé. Alors que quand on est capable de se réserver des petits moments d'amusement, là, on va nettement mieux traverser ce que j'appelle «la renaissance» qui de toute façon va être ce qui va arriver à terme.*»

le but d'augmenter leur production de dopamine. Pourquoi ne pas lire un ouvrage dans une langue étrangère avec laquelle vous ne lisez pas habituellement ? Instaurer un rituel, c'est prendre du temps avec soi-même. C'est aussi un temps où l'on peut s'habituer à de petites innovations.»

À travers l'une de ses expressions favorites «prendre rendez-vous avec notre présent», le Pr Lejoyeux nous invite à réhabiliter des rituels dans notre quotidien (lecture, écriture, rencontres de ses émotions...): «*Tout a changé depuis la pandémie. Avant, il fallait avoir une vie totalement épanouie, se sentir profondément heureux. Dans le contexte actuel, nous ne sommes plus dans une logique de psychologie positive mais bien dans celle de la résilience et de la résilience.*»

Cultiver son esprit canaille

Le Pr Lejoyeux encourage également à mobiliser en chacun de nous notre esprit «canaille» dans le but d'avoir une

«Le pessimisme est de nature. L'optimisme est au combat. C'est à ces petits combats, de manière très concrète, que je vous encourage.»

Pr Michel Lejoyeux

attitude plus détendue par rapport à notre futur. Mais c'est quoi cet esprit canaille ? Comment le cultiver sans pour autant nous mettre en danger ?

Le Pr Lejoyeux explique: «*Pendant longtemps, on a estimé que la recherche de sensation était un facteur de danger. À l'époque, on utilisait beaucoup l'échelle de Zuckerman. Or, on s'aperçoit aujourd'hui que, en situation de stress (intense), celles et ceux qui ont un certain esprit aventurieux, un certain goût pour la nouveauté ou encore une certaine intolérance à l'ennui et à la répétition, vont se sentir mieux. Le paradigme a changé. Evidemment, le but n'est pas de dire aux gens qu'ils doivent changer de voie professionnelle ou prendre de la cocaïne... On doit pouvoir, dans une vie où la répétition est devenue une*

contrainte et où l'on subit des grands changements, se «vacciner ou s'immuniser» avec de petits changements assumés pour sortir de sa zone de confiance. Par exemple, on peut porter une couleur de vêtement que l'on ne mettait pas auparavant ou adresser la parole à une personne avec qui on ne discutait jamais. Celles et ceux qui sont capables de sortir un peu de leur zone de confiance, qui ne sont pas dans cette répétition anxieuse, douloureuse et dans le contrôle, vont finalement être mieux adaptés à cette grande sortie de la zone de confiance imposée par la pandémie de la COVID-19...» ■

Source:
https://books.google.be/books/about/Les_4_temps_de_la_renaissance.html?id=VzH_DwAAQBAJ&source=kp_book_description&redir_esc=y

Dans les eaux profondes

Akira Mizubayashi est un écrivain japonais d'expression japonaise et française, il est également traducteur mais aussi professeur de français (langue étrangère). Il est détenteur de très nombreux prix littéraires.

Sandrine Stauner-Facques

Extrait: L'espace de la salle de bains, espace souvent anodin, ou exigü en Europe, est au Japon un lieu privilégié où le thème de l'intimité familiale ou amicale se manifeste mieux qu'ailleurs. Le bain japonais est un élément de civilisation, au même titre que la cérémonie de thé, les haïkus ou la voie des fleurs.

Si le bain est d'abord associé aux yeux d'un occidental à l'idée de propreté, il est au Japon un savoir-vivre raffiné, poétique, qui rend possible la rencontre de l'autre dans un cadre intime et bienveillant.

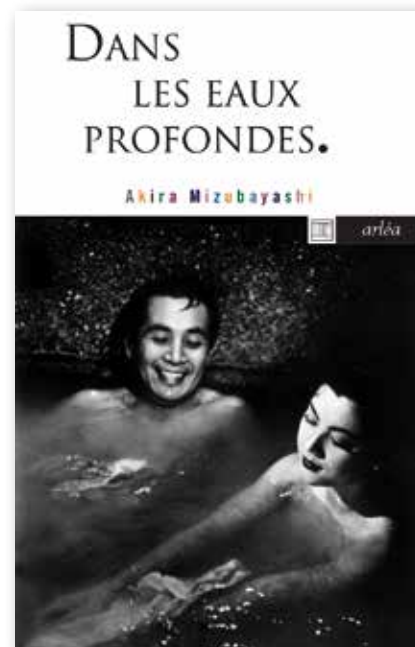
Comme Tanizaki, dans son *Éloge de l'ombre*, Akira Mizubayashi nous livre dans cette évocation des eaux profondes, le secret d'un cœur japonais mais aussi la vigilance critique d'un homme de son temps dans un pays en crise.

Le thème du bain a semblé une bonne porte d'entrée à l'auteur pour inter-

roger la manière d'être avec autrui, la manière d'être ensemble. Comme le dit l'auteur: «Le thème le plus important du livre en dépit de son apparence, c'est l'être ensemble spécifiquement japonais. D'où vient-il ? Comment cela fonctionne ? Et comment il est révélé d'une certaine façon par le thème du bain. A savoir que la manière d'exister avec l'autre est totalement différente au Japon que dans le monde occidental.»

C'est un ouvrage qui révèle une part de nostalgie évidente de l'auteur qui explique le rituel du bain et décrit ce qu'il lui procure.

Cet espace est un élément de civilisation et un lieu de partage privilégié où le thème de l'intimité familiale se manifeste mieux qu'ailleurs. C'est finalement le lieu de communication par excellence. ■



AVANTAGES
Semper
LUXEMBOURG

GAGNEZ

> Des exemplaires de
Dans les eaux profondes
de Akira Mizubayashi

Pour participer, envoyer un email à avantages@dsb.lu

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

N°131 JANVIER 2021
Semper
LUXEMBOURG



Directeur général
Dr Eric Mertens
drmertens@dsb.lu

Secrétaire de rédaction
Françoise Moitroux
fmoitroux@dsb.lu

Rédaction
Céline Buldgen
cbuldgen@dsb.lu

Sandrine Stauner-Facques
ssauner@dsb.lu

Directrice artistique
Nathalie Ruykens
nruykens@dsb.lu

Photographes Semper
Michel Brumat, Dominique Gaul
Photo de couverture: Paul Foguette

Ont collaboré à ce numéro
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



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

[illegible]

Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter Tremlyma si le médecin estime cela approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi médical adéquat des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la dose complète de Tremlyma conformément aux Instructions d'utilisation ou Instructions dans la boîte. Pour des formations plus précises concernant la préparation et les précautions particulières de manipulation du médicament, voir le notice d'Instructions d'utilisation ou **Contre-indications**.

Contre-indications : Tremlyma est une substance active qui a l'un des excipients. Infection active et cliniquement importante (par exemple, tuberculose active) ; voir rcp). **Effets indésirables** : Résumé du profil de sécurité : L'effet indésirable le plus fréquent était l'infection des voies respiratoires supérieures (voir rcp). Les effets indésirables : le tableau 1 fournit une liste des effets indésirables observés dans les études cliniques sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, ainsi que depuis la mise sur le marché du produit. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence, selon : $\geq 1/10$, fréquent ; $\geq 1/100$, $\geq 1/1000$, peu fréquent ; $\geq 1/10000$, $\geq 1/100000$, très rare ; $\geq 1/100000$, $\geq 1/1000000$, très très rare ; $< 1/1000000$, fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1 : Liste des effets indésirables** : Classe de

6,6% dans le groupe le recouvre tout les 5 semaines et 8,3% dans le groupe le recouvre toutes les 8 semaines) que dans le groupe placebo (4,6%). Sur la base des analyses biologiques, la plupart des augmentations des transaminases étaient ≤ 3 à la limite supérieure de la normale (LSN). Les augmentations des transaminases ont été observées chez 10 patients dans le groupe placebo, 12 patients dans le groupe 100 mg de Tm et 12 patients dans le groupe 300 mg de Tm. Les augmentations des transaminases ≥ 3 à la LSN ont été observées chez 8 patients (tableau 2). Sur la période de 1 an, dans la plupart des cas, l'augmentation des transaminases a été transitoire et ne pas entraîné d'arrêt du traitement. **Tableau 2 : Fréquence de patients présentant une augmentation des transaminases post-inclusion dans les études cliniques de phase III sur le virus rhumanteux paracétique.** Jusqu'à la semaine 24-A : Placebo N = 370 - B : Tm 100 mg toutes les 5 semaines N = 373 - C : Tm 300 mg toutes les 4 semaines N = 371. A partir de 1 an : D : Tm 100 mg toutes les 5 semaines N = 373 - E : Tm 100 mg toutes les 8 semaines N = 371. AAT : $\geq 1,5$ à 3 x LSN A : 30,0% - B : 30,6% - C : 28,8% - D : 28,8% - E : 28,8% AST : $\geq 1,5$ à 3 x LSN A : 30,6% - B : 31,6% - C : 31,6% - D : 27,9% - E : 27,9% ALT : $\geq 1,5$ à 3 x LSN A : 30,6% - B : 30,6% - C : 28,8% - D : 27,9% - E : 27,9% ALP : $\geq 1,5$ à 3 x LSN A : 30,6% - B : 31,6% - C : 31,6% - D : 27,9% - E : 27,9% GGT : $\geq 1,5$ à 3 x LSN A : 30,6% - B : 31,6% - C : 31,6% - D : 27,9% - E : 27,9% ≥ 5 x LSN A : 1,1% - B : 0,5% - C : 1,6% - D : 0,5% - E : 0,5% ≥ 10 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 20 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 30 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 40 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 50 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 60 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 70 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 80 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 90 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 100 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 110 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 120 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 130 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 140 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 150 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 160 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 170 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 180 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 190 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 200 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 210 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 220 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 230 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 240 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 250 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 260 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 270 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 280 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 290 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 300 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 310 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 320 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 330 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 340 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 350 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 360 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 370 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 380 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 390 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 400 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 410 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 420 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 430 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 440 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 450 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 460 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 470 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 480 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 490 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 500 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 510 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 520 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 530 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 540 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 550 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 560 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 570 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 580 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 590 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 600 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 610 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E : 0,3% ≥ 620 x LSN A : 0,3% - B : 0,3% - C : 0,3% - D : 0,3% - E



A LIFE THAT'S N-STOP

indésirables n'était grave, et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement par Tremlya. Lors de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique jusqu'à la semaine 24, le nombre de patients pour lesquels une ou plusieurs réactions au site d'injection ont été rapportées était faible et légèrement plus élevé dans les groupes Tremlya que dans le groupe placebo : 5 patients (1,3 %) dans le groupe Tremlya toutes les 8 semaines, 4 patients (1,1 %) dans le groupe Tremlya toutes les 4 semaines et 1 patient (0,3 %) dans le groupe placebo. Un patient a arrêté Tremlya en raison d'une réaction au site d'injection pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique. Dans l'ensemble, le taux d'injections associées à des réactions au site d'injection observé pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique était similaire aux taux observés dans les études cliniques sur le psoriasis.

Immunogénicité : L'immunogénicité de Tremlya a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique, tolérante au biomédicament.

Psoriasis en plaques : D'après les analyses des études pooled de phase II et de phase III menées auprès de patients atteints de psoriasis, moins de 6 % des patients traités par Tremlya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Parmi les patients ayant dé-

teint et maintient un es sur 5 ans.¹

One-Press

UN STYLO PRÉREMPLI
SIMPLE D'UTILISATION
POUR LES PATIENTS³



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@afag-afmps.be
Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Sélement de Biologie Médicale et de Biopathologie (BSB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail: crpv@chu-nancy.fr Ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1213 Luxembourg-Hamm, Tél.: (+352) 2478 5592, E-mail: pharmacovigilance@ms.etats.lu

Téléphone: 800 29 504 • **E-mail:** janssen@jacbe.jnj.com • **Internet:** www.janssen.com/belgium

Janssen Immunology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*

RÈGLES DOULOUREUSES

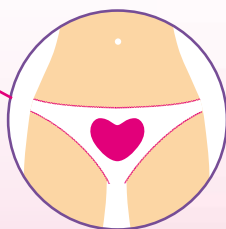
KILYA[®] patch

NOUVEAU

*Quel soulagement,
les filles !*

KILYA[®] patch

- ♥ Soulage naturellement les douleurs des règles
- ♥ Agit dès 5 minutes et pendant 8 heures



*Patch à diffusion de
chaleur à poser sur
le sous-vêtement*



colepharmaceuticals