N°142 - JANVIER 2022

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

Semper LUXEMBOURG

VIH
CONGRESS BREACH SYMPOSIUM

Virons le Virus
Dr Paul Rauchs

Le Coronavirus devant la Cour européenne des droits de l'homme

PROFESSION
DataCookies sur le web

DOSSIER SPECIAL
De la DPM à l'ALMPS en passant par la crise COVID

ABÉCÉDAIRE DE LA MÉDECINE
Nouvelle rubrique
Auzoux et ses bonshommes

FOCUS
Reagila®▼: la démonstration par l'expérience clinique

RECHERCHE
ParkinsonNet Luxembourg fête ses 5 ans

CAS CLINIQUE
Un patient comme les autres

Galápagos
Jyseleca®▼
filgotinib
LU-JY-202112-00002

Les variants SARS-CoV-2
Jacques Berlo

Am Numm vun der ganzer Equipe, au nom de toute l'équipe, im Namen des gesamten Teams, on behalf of the entire team

ABDELAZIZ, ANNE, MARJORIE, VIRGINIE, CARLA, CLARISSE, SOPHIE, DORIS, ELSA, CARINE, PAMELA, PASCALE, CORINNE, JERRY, NATHALIE, AGATHE, JEAN–MARIE, FLORENCE, KEMEL ,GEORGES, JÉRÔME

HANFF
GLOBAL HEALTH SOLUTIONS

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

Good
Distribution
Practice

Je n'aime qu'une Danoise...

Ce slogan, les moins jeunes d'entre nous se souviendront de l'avoir lu sur les sous-bocks vantant les charmes d'une blonde célèbre offerte par une grande compagnie brassicole du pays viking. En ce début d'année c'est Tyra Grove Krause, la patronne du département d'épidémiologie de l'Institut national du Sérum du Danemark, qui me l'inspire.

Dame, la porteuse de bonne nouvelle n'a-t-elle pas prédit la fin de la pandémie dans deux mois, à la lueur des dernières études mettant en évidence la dangerosité moindre du variant Omicron, mais aussi sa capacité à conférer un niveau d'immunité suffisant à la population… grâce à sa haute contagiosité? Certes, il y a le prix à payer, et la même Tyra prédisait aussi quelques jours plus tôt que la hauteur de la vague risquait néanmoins d'inonder les hôpitaux du pays.

Mais retenons-en plutôt la note optimiste, une note que nous attendons depuis longtemps. Voyons-y aussi la démonstration de ce que nous avons tous appris de l'écologie virale, à savoir l'évolution attendue vers une diminution de virulence des virus au fil des mutations.

Un président ne devrait pas dire ça…

Loin de la bienveillance vantée dans ses voeux présidentiels, les propos d'Emmanuel Macron en ce début janvier ont choqué davantage que sensibilisé. Candidat à la présidentielle en 2017, Emmanuel Macron avait déclaré devant les chasseurs: «*Il faut laisser respirer les gens, arrêter d'emmerder les Français.*»

«Eh bien là, les non-vaccinés, j'ai très envie de les emmerder.
Et donc on va continuer de le faire, jusqu'au bout.
C'est ça, la stratégie.»

«Quand ma liberté vient menacer celles des autres, je deviens un irresponsable. Un irresponsable n'est plus un citoyen.»

…

...

Emmerder, il aime le dire, et visiblement plus encore le faire. On s'interroge toutefois: où est la cohérence de celui qui s'opposait à la déchéance de nationalité pour les auteurs d'actes terroristes, et qui traite aujourd'hui en sous-citoyens plusieurs millions de Français qui n'enfreignent pourtant aucune loi, faute de généralisation de l'obligation vaccinale?

Même s'ils sont salués par bon nombre de confrères français sur le fond, j'ai du mal à souscrire à cette mithridatisation d'un style oscillant entre l'immaturité d'un adolescent et le populisme chic d'un candidat (?) à sa réélection. Clairement, *Un président ne devrait pas dire ça…*, pour reprendre le titre du livre qui, en 2016, fut pour beaucoup dans le renoncement de son prédécesseur François Hollande à un second mandat.

Pendant ces errements en Macronie, le Luxembourg continue de démontrer que la grandeur d'un dirigeant ne se mesure pas à l'aune de la superficie d'un pays. Le 25 décembre, dans son entretien à *L'essentiel*[1], Xavier Bettel déclarait à propos de l'obligation vaccinale: «*J'aimerais qu'en janvier, nous discutions de l'obligation vaccinale, qu'on liste le pour et le contre. Une fois la position commune du gouvernement définie, je souhaite un débat de consultation au Parlement.*»

Depuis, les prises de position publiques se sont succédé, avec des arguments nombreux et mesurés. C'est heureux parce que l'enjeu est de sortir de la discrimination, la stigmatisation et la dualisation de la société que j'ai si souvent dénoncées.

Car oui, l'option doit être sur la table et discutée sereinement, pour une mise en place respectueuse d'un Etat de Droit.

Dr Eric Mertens

1. https://gouvernement.lu/fr/actualites/toutes_actualites/interviews/2021/12-decembre/25-bettel-lessentiel.html

Colophon en page 66

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

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

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie: Chaque seringue préremplie contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli: Chaque stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Le guselkumab est un anticorps monoclonal (AcMo) entièrement humain, de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1λ), dirigé contre l'interleukine (IL)23, produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable. La solution est limpide et incolore à jaune clair. **Indications thérapeutiques:** Psoriasis en plaques: Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Rhumatisme psoriasique: Tremfya, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur. **Posologie et mode d'administration:** Tremfya est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles Tremfya est indiqué. Posologie: *Psoriasis en plaques:* La dose recommandée de Tremfya est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 16 semaines de traitement. *Rhumatisme psoriasique:* La dose recommandée de Tremfya est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. Pour les patients présentant un risque élevé de lésion articulaire selon l'avis clinique, une dose de 100 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 24 semaines de traitement. Populations particulières: *Personnes âgées (≥ 65 ans):* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées, et elles sont très limitées chez les sujets âgés de 75 ans et plus. *Insuffisance rénale ou hépatique:* Tremfya n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite. Pour plus d'informations sur l'élimination du guselkumab, voir Résumé des caractéristiques du produit. *Population pédiatrique:* La sécurité et l'efficacité de Tremfya chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration: Voie sous-cutanée. Dans la mesure du possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection. Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter Tremfya 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 Tremfya conformément aux « Instructions d'utilisation » fournies dans la boîte. Pour des instructions plus précises concernant la préparation et les précautions particulières de manipulation du médicament, voir Résumé des caractéristiques du produit et la notice d'« Instructions d'utilisation ». **Contre-indications:** Hypersensibilité grave à la substance active ou à l'un des excipients. Infection active et cliniquement importante (par exemple, tuberculose active ; voir Résumé des caractéristiques du produit. **Effets indésirables:** Résumé du profil de sécurité: L'effet indésirable le plus fréquent était les infections des voies respiratoires. Tableau récapitulatif des 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 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). **Tableau 1: Liste des effets indésirables: Classe de système d'organes:** *Fréquence:* Effet indésirable. **Infections et infestations:** *Très fréquent:* Infections des voies respiratoires. *Peu fréquent:* Infections à Herpes simplex. Dermatophytoses. Gastro-entérite. **Affections du système immunitaire:** *Peu fréquent:* Hypersensibilité. Anaphylaxie. **Affections du système nerveux:** *Fréquent:* Céphalée. **Affections gastro-intestinales:** *Fréquent:* Diarrhée. **Affections de la peau et du tissus sous-cutané:** *Peu fréquent:* Urticaire. Rash. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** *Fréquent:* Arthralgie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** *Fréquent:* Réactions au site d'injection. **Investigations:** *Fréquent:* Augmentation des transaminases. *Peu fréquent:* Diminution du nombre de neutrophiles. Description de certains effets indésirables: *Augmentation des transaminases:* Pendant la période contrôlée *versus* placebo de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique, les événements indésirables de type augmentation des transaminases (comprenant augmentation de l'ALAT, augmentation de l'ASAT, augmentation d'enzymes hépatiques, augmentation des transaminases, anomalies des tests de la fonction hépatique, hypertransaminasémie) ont été rapportés plus fréquemment dans les groupes traité par Tremfya (8,6 % dans le groupe toutes les 4 semaines et 8,3 % dans le groupe toutes les 8 semaines) que dans le groupe placebo (4,6 %). En un an, les événements indésirables de type augmentation des transaminases (ci-dessus) ont été rapportés chez 12,9 % des patients dans le groupe toutes les 4 semaines et 11,7 % des patients dans le groupe toutes les 8 semaines. Sur la base des analyses biologiques, la plupart des augmentations des transaminases (ALAT et ASAT) étaient ≤ 3 x la limite supérieure de la normale (LSN). Les augmentations des transaminases situées entre > 3 et ≤ 5 x LSN et > 5 x LSN étaient peu fréquentes, survenant plus souvent dans le groupe Tremfya toutes les 4 semaines que dans le groupe Tremfya toutes les 8 semaines (tableau 2). Sur la période de 1 an, dans la plupart des cas, l'augmentation des transaminases a été transitoire et n'a 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 rhumatisme psoriasique:** Jusqu'à la semaine 24[a]: **A:** Placebo N : 370 – **B:** Tremfya 100 mg toutes les 8 semaines N = 373 – **C:** Tremfya 100 mg toutes les 4 semaines N = 371. **Jusqu'à 1 an[b]: D:** Tremfya 100 mg toutes les 8 semaines N = 373 – **E:** Tremfya 100 mg toutes les 4 semaines N = 371. **ALAT:** > 1 à ≤3 x LSN: **A:** 30,0% – **B:** 28,2% – **C:** 35,0% – **D:** 33,5% – **E:** 41,2%. > 3 à ≤5 x LSN: **A:** 1,4% – **B:** 1,1% – **C:** 2,7% – **D:** 1,6% – **E:** 4,6%. > 5 x LSN: **A:** 0,8% – **B:** 0,8% – **C:** 1,1% – **D:** 1,1% – **E:** 1,1%. **ASAT:** > 1 à ≤3 x LSN: **A:** 20,0% – **B:** 18,8% – **C:** 21,6% – **D:** 22,8% – **E:** 27,8%. > 3 à ≤5 x LSN: **A:** 0,5% – **B:** 1,6% – **C:** 1,6% – **D:** 2,9% – **E:** 3,8%. > 5 x LSN: **A:** 1,1% – **B:** 0,5% – **C:** 1,6% – **D:** 0,5% – **E:** 1,6%. [a] *période contrôlée versus placebo;* [b] *patients randomisés pour recevoir Tremfya à l'inclusion dans l'étude (référence). Diminution du nombre de neutrophiles:* Pendant la période contrôlée *versus* placebo de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (0,9 %) que dans le groupe placebo (0 %). En un an, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté chez 0,9 % des patients traités par Tremfya. Dans la plupart des cas, la diminution du nombre de neutrophiles sanguins a été légère, transitoire, non associée à une infection et n'a pas entraîné d'arrêt du traitement. *Gastro-entérite:* Pendant la période contrôlée *versus* placebo de deux études cliniques de phase III sur le psoriasis, des gastro-entérites sont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Jusqu'à la semaine 156, 4,9 % de tous les patients traités par Tremfya ont rapporté une gastro-entérite. Ces gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya jusqu'à la semaine 156. Les taux de gastro-entérite observés pendant la période contrôlée *versus* placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique étaient similaires à ceux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. *Réactions au site d'injection:* Lors de deux études cliniques de phase III sur le psoriasis, 0,7 % des injections de Tremfya et 0,3 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jusqu'à la semaine 48. Jusqu'à la semaine 156, 0,5 % des injections de Tremfya ont été associées à des réactions au point d'injection. Les érythèmes et douleurs au site d'injection étaient les événements les plus fréquemment rapportés parmi les réactions au site d'injection et étaient généralement de sévérité légère à modérée ; aucun de ces effets indésirables n'était grave, et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya. 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 Tremfya que dans le groupe placebo ; 5 patients (1,3 %) dans le groupe Tremfya toutes les 8 semaines, 4 patients (1,1 %) dans le groupe Tremfya toutes les 4 semaines et 1 patient (0,3 %) dans le groupe placebo. Un patient a arrêté Tremfya en raison d'une réaction au site d'injection pendant la période contrôlée *versus* placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique. En un an, la proportion de patients ayant présenté 1 réaction au site d'injection ou plus était de 1,6 % et de 2,4 % dans les groupes Tremfya toutes les 8 semaines et toutes les 4 semaines, respectivement. 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 Tremfya a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique, tolérante au biomédicament. D'après les analyses des études poolées de phase II et de phase III menées auprès de patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique, 5 % (n = 145) des patients traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 8 % (n = 12) présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,4 % de l'ensemble des patients traités par Tremfya. Dans les analyses poolées de phase III, parmi les patients atteints de psoriasis, environ 9 % des patients traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 156 semaines. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injection. 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.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be **Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy**, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail: crpv@chru-nancy.fr Ou **Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments**, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél.: (+352) 2478 5592, E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu, Lien pour le formulaire: https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/17/1234/001 1 seringue préremplie; EU/1/17/1234/002 1 stylo prérempli; EU/1/17/1234/003 2 stylos prérempli; EU/1/17/1234/004 2 seringues préremplies. **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIERE APPROBATION DU TEXTE:** 11/02/2021. *Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.*

Tremfya	PP incl. 3% TVA
100 mg – 1 seringue préremplie	€ 2.118,10
100 mg – 1 stylo prérempli	

Tremfya® (guselkumab)

Lasting, consistent relief[1]

FOR A LIFE THAT'S NON-STOP

NOUVELLE INDICATION
DANS L'ARTHRITE PSORIASIQUE[2]

Complete and durable skin clearance[1]

✓ Plus de 50% des patients souffrant de psoriasis atteignent et maintiennent un PASI 100, sur base de données sur **5 ans**.[1]

Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.[2]

Tremfya, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.[2]

One-Press
UN STYLO PRÉREMPLI SIMPLE D'UTILISATION POUR LES PATIENTS[3]

1. Griffiths C, et al. Maintenance of Response Through 5 Years of Continuous Guselkumab Treatment: Results from the Phase 3 VOYAGE 1 Trial. Presented at the Coastal Dermatology Symposium Virtual Meeting Experience October 15–16, 2020. **2.** RCP Tremfya. **3.** Ferris et al, Efficacy and Safety of Guselkumab, Administered With a Novel Patient-Controlled Injector (One-Press), for Moderate-To-Severe Psoriasis: Results From the Phase 3 ORION Study, J Dermatology Treatment, 2020 Mar; 31 (2): 152-159

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

Janssen-Cilag NV

janssen Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

©Janssen-Cilag NV – CP-226551 – 20-avr-2021 – vu/er Luc van Oevelen, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beerse

Pour vos patients souffrant d'une hypertension légère à modérée

	Prix Public Luxembourg (TVA comprise)
ZANIDIP 10 mg BL 28 - 56 - 98	**9,86 € - 14,66 € - 17,22 €**
ZANIDIP 20 mg BL 28 - 56 - 98	**14,14 € - 19,91€ - 24,14 €**

ZANIDIP®
lercanidipine

- **Même efficacité** que l'amlodipine avec **moins d'effets secondaires** liés à **l'oedème**[1-2]
- Recommandé comme **thérapie 'add- on'** pour **les patients à risque**[3]

DENOMINATION DU MEDICAMENT **Zanidip 10 mg / Zanidip 20 mg**, comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg / 20 mg de chlorhydrate de lercanidipine (correspond à 9,4 mg / 18,8 mg de lercanidipine). Excipients à effet notoire : Un comprimé pelliculé de 10 mg / 20 mg contient 30 mg / 60 mg de lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Zanidip 10 mg : Comprimés jaunes, ronds, biconvexes de 6.5mm, sécables sur une face. La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales. Zanidip 20 mg : Comprimés roses, ronds, biconvexes de 8.5mm, sécables sur une face. Le comprimé peut être divisé en doses égales. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Zanidip est recommandé chez les adultes pour le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie La posologie orale recommandée est d'une fois 10 mg par jour, au moins 15 minutes avant le repas. Selon la réponse individuelle du patient, la posologie peut être augmentée à 20 mg. La posologie doit être adaptée progressivement car jusqu'à 2 semaines peuvent être nécessaires avant que l'effet antihypertenseur maximal soit atteint. Zanidip peut être ajouté à la médication de certains patients qui ne réagissent pas suffisamment à un antihypertenseur simple tel qu'un bêtabloquant (aténolol), un diurétique (hydrochlorothiazide) ou un inhibiteur de l'ACE (captopril ou enalapril). En raison de la courbe dose-réponse abrupte, avec un plateau pour les posologies entre 20 et 30 mg, il est peu probable que l'efficacité augmente encore à une posologie supérieure, tandis que les effets indésirables pourraient augmenter. *Les patients âgés:* bien que les données pharmacocinétiques et les expériences cliniques révèlent qu'aucune adaptation de la posologie quotidienne ne soit pas nécessaire, une attention particulière est souhaitable au début du traitement chez les personnes âgées. *Population pédiatrique:* l'innocuité et l'efficacité de Zanidip chez des enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Pas de données disponibles. *Patients avec une insuffisance rénale ou hépatique:* au début du traitement de patients atteints de troubles légers à modérés de la fonction hépatique ou rénale, il est nécessaire d'être particulièrement attentif. Bien que le schéma posologique normalement recommandé puisse être supporté par ces sous-groupes, il convient d'être prudent lors d'une augmentation de la dose à 20 mg par jour. L'effet antihypertenseur peut être accru chez les patients atteints de troubles hépatiques et, par conséquent, l'adaptation de la dose doit être envisagée. Zanidip est contre-indiquée chez les patients atteints de troubles hépatiques graves et chez les patients atteints de troubles rénaux graves (vitesse de filtration glomérulaire < 30 ml/min), y compris chez les patients dialysés. Mode d'administration Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament: le traitement doit être administré de préférence le matin au moins 15 minutes avant le petit-déjeuner ; ce produit ne doit pas être administré avec du jus de pamplemousse. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche. Décompensation cardiaque non traitée. Angor instable ou infarctus du myocarde récent (moins d'un mois). Troubles hépatiques graves. Insuffisance rénale sévère (vitesse de filtration glomérulaire < 30 ml/min), y compris chez les patients dialysés. Utilisation simultanée avec: inhibiteurs puissants du CYP3A4, ciclosporine, pamplemousse ou jus de pamplemousse. **EFFETS INDESIRABLES** Résumé du profil de sécurité L'innocuité de la lercanidipine à une dose de 10 à 20 mg une fois par jour a été évaluée dans le cadre d'essais cliniques en double aveugle et contrôlés par placebo (1 200 patients recevant la lercanidipine et 603 patients recevant le placebo) et dans des essais cliniques à long terme contrôlés par un agent actif et non contrôlés sur un total de 3676 patients hypertendus recevant de la lercanidipine. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques et après commercialisation sont les suivants: œdème périphérique, maux de tête, bouffées congestives, tachycardie et palpitations cardiaques. Liste récapitulative des effets indésirables La liste ci-dessous présente les effets indésirables observés au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance internationale post–commercialisation pour lesquels il existe un lien de causalité raisonnable par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables observés sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Affections du système immunitaire.** Rare: Hypersensibilité. **Affections du système nerveux.** Fréquent: Maux de tête; Peu fréquent: Étourdissements; Rare: Somnolence, Syncope. **Affections cardiaques.** Fréquent: Tachycardie, Palpitations; Rare: Angine de Poitrine. **Affections vasculaires.** Fréquent: Bouffées congestives; Peu fréquent: Hypotension. **Affections gastro-intestinales.** Peu fréquent: Dyspepsie, Nausée, Douleur abdominale; Rare: Vomissement, Diarrhée; Fréquence indéterminée: Hypertrophie des gencives[1], Effluent péritonéal trouble[1]. **Affections hépatobiliaires.** Fréquence indéterminée: Augmentation de la concentration sérique des transaminases hépatiques[1]. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané.** Peu fréquent: Eruption cutanée, Prurit; Rare: Urticaire; Fréquence indéterminée: Angio-oedème[1]. **Affections musculo-squelettiques et systémiques.** Peu fréquent: Myalgie. **Affections du rein et des voies urinaires.** Peu fréquent: Polyurie; Rare: Pollakiurie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration.** Fréquent: Œdème périphérique; Peu fréquent: Asthénie, Fatigue; Fréquence indéterminée: Douleurs dans la poitrine. [1]effets indésirables provenant de notifications spontanées après la commercialisation mondiale. Description des effets indésirables sélectionnés Dans les essais cliniques contrôlés par placebo, l'incidence de l'œdème périphérique était de 0,9% avec 10 à 20 mg de lercanidipine et de 0,83% avec le placebo. Cette fréquence a atteint 2% dans l'ensemble de la population étudiée, essais cliniques à long terme compris. La lercanidipine ne semble avoir aucun effet nocif sur la glycémie et le taux de lipides sériques. Dans de rares cas, certaines dihydropyridines peuvent provoquer des douleurs précordiales ou un angor. Dans de très rares cas, la fréquence, la durée ou la gravité des crises augmente chez les patients atteints d'angor existant. Des cas isolés d'infarctus du myocarde peuvent être observés. 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, Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUXELLES ou Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou. Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@ afmps.be **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, e-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Recordati Ireland Ltd., Raheens East, Ringaskiddy Co. Cork, Irlande **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** 10 mg comprimé pelliculé : BE185832. 20 mg comprimé pelliculé : BE259165. **CONDITIONS DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 06/2021. **Références: 1.** Lund-Johansen P. et al., Journal of Hypertension 2003; 21: 1003-1010 - **2.** Leonetti G. et al., Cohort Study, American Journal of Hypertension; 2002; 15:932-940 - **3.** Directives ESH Williams, Mancia et al., J Hypertens 2018;36:1953-2041 and Eur Heart J 2018;39:3021-3104.

2021/143/RecBE – Novembre – Date d'approbation du matériel 11/2021 | E.R.: Recordati SRL - Avenue du Bourgmestre Etienne Demunter 5 - 1090 Jette

RECORDATI

Sommaire

11

FLASH

- 5e indication pour XELJANZ
- ***Dr Jean-Pierre Ragage***
  Drovelis®: le premier NEST

13

BILLET

Jacques BERLO
Les variants SARS-CoV-2
Essayer de comprendre est le début des solutions

16

FOCUS

Reagila®▼: la démonstration par l'expérience clinique

19

RECHERCHE

ParkinsonNet Luxembourg fête ses 5 ans

23

CAS CLINIQUE

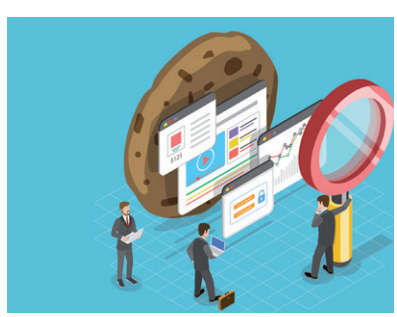
Un patient comme les autres

30

REGULATORY

De la DPM vers l'ALMPS en passant par la crise COVID

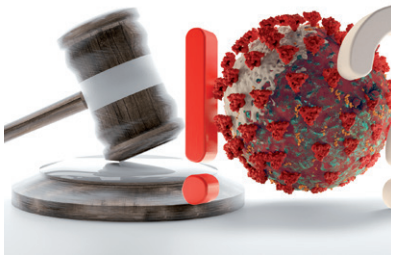
40



PROFESSION

DataCookies sur le web: maîtrisez la recette

44



DROIT ET MÉDECINE

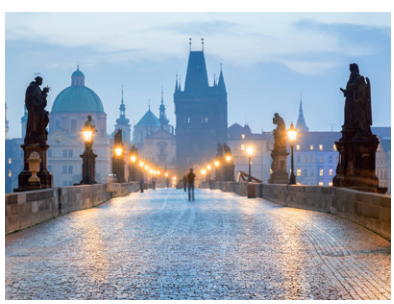
Le Coronavirus devant la Cour européenne des droits de l'homme

48

CONGRESS BREACH SYMPOSIUM

- Co-infection VIH/SARS-CoV-2
- Un virus peut en cacher un autre
- Le VIH/SIDA en Belgique
- Le cas du patient VIH+, obèse avec des co-morbidités
- Prophylaxie pré-exposition en 2020
- Patients VIH+ d'âges ≥ 50 ans

56



ÉVASION

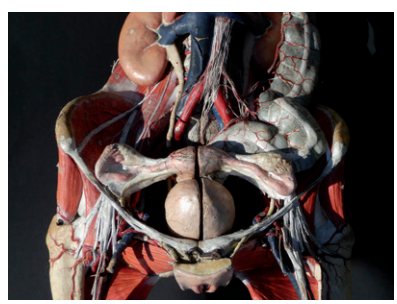
Tic, tac… L'horloge tourne et Prague nous attend

58

ÉVASION

Le Spa barrière Ribeauvillé, une parenthèse enchantée

60



ABÉCÉDAIRE DE LA MÉDECINE

Auzoux et ses bonshommes

62

SORTIES

Spectacles, expositions, événements

64

HUMEURS

Dr Paul Rauchs
Virons le virus !

66

CARTOON

mediQuality from Medscape

Retrouvez sur www.mediquality.lu
- l'agenda des événements médicaux luxembourgeois;
- l'actu socio-professionnelle Semper Luxembourg

2022,
Ensemble vers un avenir meilleur !

2022,
Zesummen an eng besser Zukunft !

J'espère que vous avez passé de belles fêtes de fin d'année, entourés des gens que vous aimez.
Une nouvelle année commence... Et je serai ravie de vous rencontrer de nouveau très bientôt.
Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée jusqu'à présent.
Je vous souhaite, en mon nom personnel, au nom de Merck et de tous mes collègues, une merveilleuse année 2022 pleine d'émotions, d'espoir, de bonheur et de santé.

A très vite,

Viviane

Ech hoffen, Dir hutt schéi Feierdeeg verbruecht zesumme mat léiwe Leit, déi lech nostinn.
En neit Joer fänkt un... an ech géif mech wierklech freeën, lech geschwënn nees emol ze gesinn.
Ech soen lech Merci fir d'Vertrauen, dat Dir mir bis elo entgéintbruecht hutt.
Ech wënschen lech a mengem eegenen Numm, am Numm vu Merck an am Numm vun all menge Kolleeginnen a Kolleegen e wonnerbaart Joer 2022 voller Emotiounen, Gléck a Gesondheet.

Bis ganz geschwënn,

Viviane

Viviane Bodson

Key Account Manager, Merck Neurology
(Sclérose en plaques) Belgique-Luxembourg.

Mes informations de contact sont disponibles en scannant le QR code.
Scannt de QR-Code, fir meng Kontaktinformatiounen ze gesinn.

MERCK

SOCIETE
LUXEMBOURGEOISE
DE CARDIOLOGIE

INVITATION

DES GUIDELINES À LA PRATIQUE

9ème édition

Samedi 5 février 2022
Cercle Cité, Luxembourg-Ville
(entrée 3 rue Genistre)

Accueil à partir de 8h30

Inscription

Par email à l'adresse **secretariat@slcardio.lu** ou par téléphone au **621 19 16 92**
pour le 2 février au plus tard
Merci de mentionner votre présence au lunch.

En partenariat avec
MedinLux

Avec le soutien de
AMGEN Cardiovascular, BAYER, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, NOVARTIS, novo nordisk, ORGANON, Pfizer, SANOFI, SERVIER

Avec la collaboration de
AEPU, alforme, ammd, CMG, Medi Quality Medscape, Semper

COVID check.lu

FLASH

5e indication pour XELJANZ

Depuis le mois de novembre, XELJANZ® (tofacitinib, Pfizer) est approuvé dans l'Union européenne pour le traitement des adultes atteints de spondylarthrite ankylosante (SA) active qui n'ont pas répondu de manière adéquate au traitement conventionnel.

Cette 5e approbation de XELJANZ repose sur les données d'une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, qui a évalué l'efficacité et l'innocuité du tofacitinib 5 mg deux fois par jour par rapport à un placebo chez 269 patients adultes avec une SA active. L'étude a atteint son critère principal en montrant qu'à la semaine 16, le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ASAS (*Assessment in SpondyloArthritis International Society*) 20 était significativement plus élevé avec le tofacitinib (56,4%) qu'avec le placebo (29,4%) (p<0,0001).

De plus, le pourcentage de réponse ASAS40 était significativement plus élevé avec le tofacitinib (40,6%) qu'avec le placebo (12,5%) (p<0,0001), critère secondaire clé de l'étude[1]. Les ASAS20/40 sont utilisés pour définir l'amélioration ou la réponse au traitement[2]. En général, les types d'effets indésirables du médicament chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante étaient conformes au profil de sécurité connu de XELJANZ.

Le premier inhibiteur de JAK autorisé dans 5 indications

XELJANZ (comprimé pelliculé à libération immédiate, à prendre deux fois par jour) est le premier et le seul inhibiteur oral de JAK autorisé dans l'Union européenne dans cinq indications[3]:

- adultes atteints de spondylarthrite ankylosante (SA) active qui n'ont pas répondu de manière adéquate au traitement conventionnel,
- polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs: *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*),
- traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur,
- rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel, soit à un agent biologique, et
- arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-] et oligoarthrite étendue) et du rhumatisme psoriasique (RP) juvénile chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement par DMARD antérieur.

Ana Paula Carvalho, présidente régionale des marchés développés internationaux, Inflammation et immunologie chez Pfizer: «*Nous sommes fiers de mettre XELJANZ, un médicament qui ne nécessite pas d'injection ou de perfusion, à la disposition des patients et de leurs prestataires de soins pour contribuer à répondre à ce besoin médical non satisfait.*» ■

Références:
1 Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, Wang L, Wu J, Menon S, Wang C, Dina O, Fallon L, Kanik KS, van der Heijde D. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Ann Rheum Dis. 2021 Apr 27;80(8):1004–13.
2 Landewé R, van Tubergen A. Clinical Tools to Assess and Monitor Spondyloarthritis. Curr Rheumatol Rep. 2015;17(7):47
3 RCP Xeljanz. www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_fr.pdf

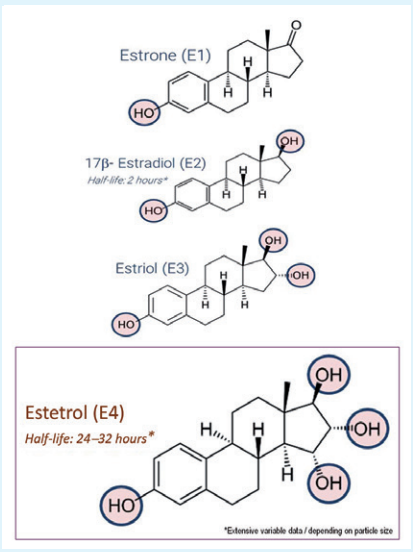
Drovelis®: le premier NEST

Il y a quelques semaines, les laboratoires Gedeon-Richter présentaient au Luxembourg leur nouvelle pilule Drovelis®. A cette occasion, le Dr Jean-Pierre Ragage a détaillé les études cliniques menées par le Pr Jean-Michel Foidart sur l'estétrol (E4), nouvel oestrogène considéré comme une avancée majeure en matière de contraception. Voici pourquoi.

Dr Ragage: «*Les avancées de cette ampleur ont été rares depuis la découverte des œstrogènes en 1920 et le développement de la pilule contraceptive depuis les années '60. Et le Pr Foidart avait compris depuis longtemps l'intérêt de l'estétrol. Dans l'évolution des contraceptifs oraux, ce que l'on a toujours recherché, en effet, c'est le risque thrombotique le plus faible possible, combiné à un effet androgène aussi limité que possible - voire à un effet anti-androgène. Or, on sait que le lévonorgestrel est un activateur des récepteurs androgéniques, ce qui constitue un problème, quelle que soit la forme galénique.*»

Conçu par la nature

Si le développement de l'estétrol en contraception est récent, la découverte de la molécule date de 1965, par le Pr Diczfalusy (*Karolinska Institute*, Suède), qui l'a étudié comme marqueur du bien-être fœtal. Soit près de 55 ans avant les études de phase 3 en 2019 et l'approbation de l'E4/DRSP par la FDA et l'EMA en 2021.



D'après Visser M et al. Climacteric 2008

L'estétrol est produit par le foie fœtal humain, traverse le placenta et est détectable dans l'urine maternelle après 9 semaines de grossesse. Cette molécule conçue par la nature est aujourd'hui produite synthétiquement à partir du soja. Caractérisée par une très longue demi-vie (24 à 32 heures), non converti en estriol (E3) ou estradiol (E2), l'estrétol est donc un œstrogène naturel avec une action tissulaire sélective (NEST, *Natural Estrogen with Selective action in Tissues*).

Mode d'action unique et bon pour l'environnement

Pourquoi sélective? Car l'E4 exerce une action différenciée selon les tissus. En tant qu'antagoniste des œstrogénorécepteurs membranaires,

- E4 bloque le récepteur membranaire des oestrogènes,
- E4 a un effet neutre sur le foie contrairement aux autres oestrogènes, et
- E4 a un faible impact sur les cellules mammaires normales et malignes; tandis qu'en tant qu'agoniste des oestrogénorécepteurs nucléaires,
- E4 active le récepteur nucléaire des oestrogènes, et
- E4 a une activité œstrogénique significative sur le vagin, l'endomètre, les os, et le système cardiovasculaire, offrant des effets bénéfiques.

Vu que E4 n'active pas les récepteurs membranaires, E4 empêche l'ovulation. Mais en outre, grâce à son métabolisme unique, E4 n'a pas de métabolites actifs et présente un faible risque d'interactions médicamenteuses. Les données montrent aussi que E4 a un impact limité sur les cellules mammaires normales et malignes. On sait par ailleurs que E4 a des effets antioxydants *in vitro*, ainsi que des propriétés neuroprotectrices, promyélinisantes, neurogènes et cérébro-angiogéniques *in vivo*. Enfin, l'E4 ne s'accumule pas dans les organismes vivants, les eaux de surface, les eaux souterraines ou les sédiments.

Combiné à la drospirénone

Dans Drovelis®, l'E4 est combiné à la drospirénone, progestatif bien connu pour son effet antiminéralocorticoïde et anti-androgénique. Bénéfices: diminution de la rétention hydrosodée, absence de prise de poids ou de tension mammaire, amélioration de l'acné et de la séborrhée et - *last but not least* - une inhibition fiable de l'ovulation et un bon contrôle du cycle. ■

Dr E.M.
d'après la présentation du Dr Ragage, à l'invitation des laboratoires Gedeon-Richter.

Que retenir de Drovelis® en pratique clinique?

- Premier NEST – à base d'E4, un œstrogène natif qui fonctionne différemment des autres œstrogènes.
- Haute efficacité, combinée avec un contrôle du cycle excellent.
- Sans compromis:
  - Impact neutre/minime sur l'hémostase, le profil lipidique et le profil glycémique.
  - Bonne tolérance et profil de sécurité.
  - Haut niveau de satisfaction et bien-être.

BILLET

Les variants SARS-CoV-2

Essayer de comprendre est le début des solutions

L'homme et la nature ne font qu'un et sont en perpétuelle évolution, à la recherche d'un équilibre qui implique un pouvoir d'adaptation hors du commun à tout ce qui se passe sur notre belle planète et qui se résume en un mot: la biodiversité. Et celle-ci a ses raisons d'être. Alors comment comprendre ces variants SARS-CoV-2 dont tout le monde parle ?

En résumé et en guise de rappel, nous voyons 3 acteurs sur scène:

1. **Les virus** (leur composition: une unité chimique). Ils peuvent être à ARN (Composé de Groupement phosphate, sucre, Uracile, Adénine, Guanine et Cytosine) ou à ADN (Composé de groupement phosphate, sucre désoxyribose, Thymine, Adénine, Guanine, Cytosine).

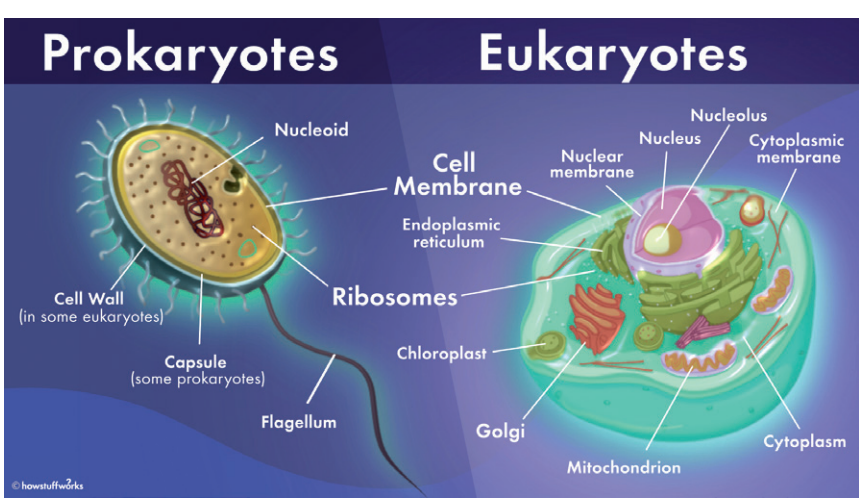
Pour se répliquer, les virus ont besoin d'un hôte, qui sont les deux autres acteurs:

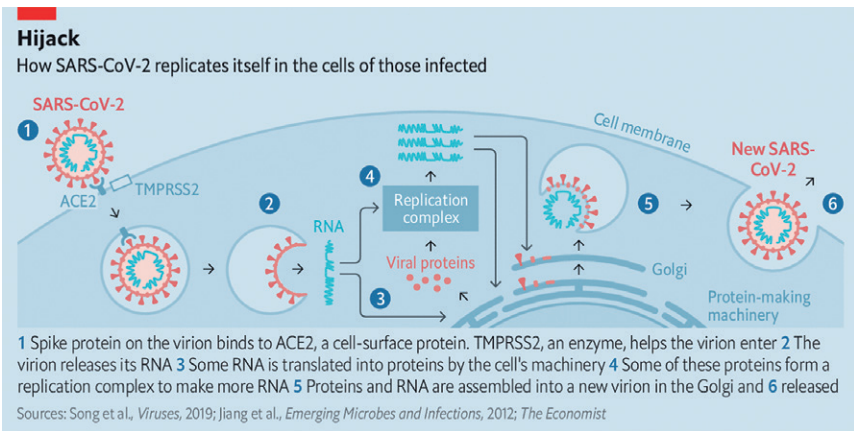
2. **Les Procaryotes** (organismes unicellulaires, bactéries, levures…).

3. **Les Eucaryotes** (organismes multicellulaires, caractérisés par une interrelation entre les différents types de cellules et un potentiel de génie génétique bien organisé: humains, animaux, plantes, végétations…).

Le scénario des infections cellulaires humaines peut être décrit en 6 étapes:

1. Au hit-parade des protéines (pour le moment), la protéine «Spike» (Protéine S) qui s'accroche au récepteur d'une cellule (ACE2), permettant ainsi de pénétrer dans les cellules ciblées.
2. Le virus se déshabille et libère (dans le cas du SARS-CoV-2) son ARN.
3. L'ARN est ensuite transformé en protéine par l'intermédiaire du génie génétique de la cellule hôte.
4. Réplication de la protéine afin de produire plus d'ARN.
5. Les protéines et l'ARN se recombinent pour former de nouveaux virions dans l'appareil de Golgi.
6. Un nouveau virus est libéré de la cellule hôte.





The Economist

Ce type de réplication déroule des milliers de fois, et lors de ces cycles, des erreurs de réplication peuvent intervenir à différents endroits dans la structure de l'ARN. S'agit-il seulement d'erreurs? La question peut se poser. Et si, outre des erreurs accidentelles lors des réplications, il y avait également une intervention des défenses naturelles des cellules hôtes, intervenant dans la phase de réplication et affaiblissant ainsi l'action du virus d'origine ?

Notre système immunitaire a une très longue histoire d'adaptation au cours des siècles et il n'est pas près de nous laisser tomber, pour autant qu'on le respecte par notre manière de vivre.

La variabilité et la fréquence de l'apparition de variants observés dépend de multiples facteurs intrinsèques (génétiques, pharmacologiques - absorption/distribution/métabolisme/excrétion, pharmacogénétiques, pharmacogénomiques, stress…) et extrinsèques (climat, culture, éducation, philosophies, migrations de populations, habitudes médicales, pollution, diététique…) propres à l'être humain, expliquant les variabilités entre populations, mais aussi les variations et mutations dans la nature et leurs influences chez l'homme. Cela explique également les variations de réactions diverses chez les personnes vaccinées suivant les populations.

Vers une médecine personnalisée

Les avancées technologiques et le progrès des connaissances en pharmacogénétique chez l'humain nous permettront à moyen et long terme de disposer de traitements médicamenteux et de vaccins personnalisés, tenant compte des interactions médicamenteuses et des incompatibilités entre traitements. C'est la magistrale de l'avenir.

Et maintenant, que vais-je faire, de tout ce temps…?

Pour l'heure, afin de pouvoir rapidement évaluer la relation entre le génotype et les caractéristiques phénotypiques des différents variants, dans le but de mettre à jour les diagnostics, les vaccins et les thérapeutiques, il est indispensable d'organiser une surveillance épidémiologique moléculaire en temps réel. C'est la contribution de la plateforme GISAID (*Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data*)[1] qui depuis 2019 à séquencé plus de 450.000 génomes de variants SARS-CoV-2 et - surtout - partage ses données. L'union fait la force. ■

Jacques BERLO

> «Notre système immunitaire a une très longue histoire d'adaptation au cours des siècles et il n'est pas près de nous laisser tomber, pour autant qu'on le respecte par notre manière de vivre.»

Bien connu au Luxembourg, Jacques BERLO est pharmacien d'industrie.
Il peut se targuer d'une grande expertise dans les domaine des études cliniques, de la pharmacocinétique et de la pharmacogénétique. Echanger avec lui, l'écouter parler de ses passions, tel un ami partageant un peu de sa sagesse, est toujours un bonheur.

Référence:

1 *Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data* (GISAID) est un projet qui a vu le jour le 24 août 2006, lorsqu'un groupe de chercheurs de renommée mondiale annonça la création d'une coalition internationale qui favoriserait le partage des données sur la grippe aviaire. Cette initiative fut annoncée dans une lettre publiée par la revue *Nature*, signée par plus de 70 scientifiques dont sept prix Nobel (ndlr, source wikipedia).

Cond.	N° nationaux	PP (€)
3x (24+4)	0913946	37,72 €
6x (24+4)	0913963	65,53 €
13x (24+4)	0913977	130,42 €*

*Disponible à partir de 2022.

UNE CONTRACEPTION SANS COMPROMIS

drovelis®

drospirénone 3 mg + estétrol 14,2 mg

NOUVEAU

Pour plus d'informations sur nos produits

1ère contraception orale avec estétrol

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Drovelis 3 mg/14,2 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé actif rose contient 3 mg de drospirénone et de l'estétrol monohydraté équivalant à 14,2 mg d'estétrol. Chaque comprimé placebo blanc ne contient pas de substance active. Excipient à effet notoire: lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Contraception orale. La décision de prescrire Drovelis doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Drovelis en comparaison des autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie et mode d'administration : *Comment prendre Drovelis :* Voie orale. Prendre 1 comprimé chaque jour pendant 28 jours consécutifs. Les comprimés doivent être pris chaque jour à la même heure environ, si nécessaire, avec un peu de liquide, dans l'ordre indiqué sur la plaquette. Chaque plaquette commence avec 24 comprimés roses actifs, suivis de 4 comprimés placebo blancs. Chaque plaquette suivante commence le jour suivant la prise du dernier comprimé de la plaquette précédente. Des autocollants indiquant les 7 jours de la semaine sont fournis, et l'autocollant correspondant au jour de prise du premier comprimé doit être collé sur la plaquette de comprimés comme indicateur. L'hémorragie de privation commence habituellement 2 à 3 jours après le début de la prise des comprimés placebo blancs et peut ne pas être terminée avant que la plaquette suivante soit entamée. *Comment commencer Drovelis : Si aucun contraceptif hormonal n'était utilisé précédemment (au cours du dernier mois) :* La prise des comprimés doit commencer le jour 1 du cycle menstruel de la femme, c.-à-d., le premier jour de ses règles, et de cette manière, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Si le premier comprimé est pris au cours des jours 2 à 5 des règles, ce médicament ne sera efficace qu'après les 7 premiers jours consécutifs de prise des comprimés roses actifs. Une méthode contraceptive barrière fiable telle qu'un préservatif doit donc être utilisée en complément, au cours de ces 7 premiers jours. La possibilité d'une grossesse doit être exclue avant de commencer Drovelis. *Si un CHC (contraceptif oral combiné [COC], anneau vaginal ou dispositif transdermique) était utilisé précédemment :* La femme doit commencer à prendre Drovelis de préférence le lendemain de la prise du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) du COC utilisé précédemment, ou au plus tard, le jour qui suit l'intervalle habituel sans comprimé ou l'intervalle de comprimés placebo de son COC précédent. Si un anneau vaginal ou un dispositif transdermique était utilisé, la femme doit commencer à prendre Drovelis de préférence le jour du retrait, ou au plus tard le jour où un nouvel anneau ou dispositif aurait dû être mis en place. *Si une méthode contenant uniquement un progestatif (pilule progestative seule, injection, implant) ou un dispositif intra-utérin (DIU) libérant un progestatif, était utilisé précédemment :* La femme peut passer de la pilule progestative seule à Drovelis à tout moment (pour un implant ou un DIU, le jour du retrait, et pour un contraceptif injectable, le jour prévu pour l'injection suivante). Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive barrière complémentaire pendant les 7 premiers jours consécutifs de prise de comprimés. *Suite à une interruption de grossesse au cours du premier trimestre :* La femme peut commencer Drovelis immédiatement. Dans ce cas, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. *Suite à un accouchement ou à une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre :* Il doit être conseillé aux femmes de débuter le traitement entre le 21ème et le 28ème jour après l'accouchement ou l'interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre. Si le traitement est commencé plus tardivement, il est recommandé de recourir à une méthode contraceptive barrière complémentaire pendant les 7 premiers jours de prise. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, l'éventualité d'une grossesse doit être exclue avant d'entamer le traitement par CHC ou la femme doit attendre le retour de ses règles. *Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés :* Les comprimés placebo blancs de la dernière rangée de la plaquette peuvent être ignorés. Cependant, il est recommandé de les jeter afin d'éviter que la période sous placebo ne soit accidentellement prolongée. Les recommandations suivantes s'appliquent uniquement aux oublis de **comprimés actifs roses**: S'il s'est écoulé **moins de 24 heures** depuis l'oubli d'un comprimé actif rose, la protection contraceptive n'est pas réduite. La femme doit alors prendre le comprimé dès que possible et prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. S'il s'est écoulé **24 heures ou plus** depuis l'oubli d'un comprimé actif rose, la protection contraceptive peut être réduite. La conduite à tenir en cas d'oubli peut être définie d'après les deux règles de base suivantes: 1. L'intervalle de comprimés sans hormones recommandé est de 4 jours, la prise de comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours. 2. Sept jours de prise ininterrompue des comprimés actifs roses sont nécessaires pour obtenir une inhibition adéquate de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. En conséquence, les conseils suivants peuvent être donnés dans la pratique quotidienne: *Jour 1-7 :* L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès que possible, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite le traitement à l'heure habituelle. En complément, une méthode contraceptive barrière telle que le préservatif doit être utilisée jusqu'à ce qu'elle ait pris un comprimé actif rose pendant 7 jours sans interruption. Si la femme a eu des rapports sexuels au cours des 7 jours précédents, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Plus le nombre de comprimés oubliés est élevé et plus les comprimés oubliés sont proches de la période de prise de comprimés placebo, plus le risque de grossesse est élevé. *Jour 8-17 :* L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès que possible, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite le traitement à l'heure habituelle. Si la femme a pris correctement ses comprimés pendant les 7 jours précédant le premier comprimé oublié, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire. Si toutefois elle a oublié plus d'1 comprimé, il faut lui conseiller d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire jusqu'à ce qu'elle ait pris un comprimé actif rose pendant 7 jours sans interruption. *Jour 18-24 :* Le risque de réduction de la fiabilité est plus élevé en raison de l'imminence de la phase des comprimés placebo. Cependant, il est encore possible d'éviter la diminution de la protection contraceptive en ajustant le calendrier de prise des comprimés. En suivant l'une des deux options suivantes, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire dès lors que la femme a pris correctement ses comprimés pendant les 7 jours précédant le premier comprimé oublié. Si ce n'est pas le cas, elle doit suivre la première de ces deux options et utiliser en plus une méthode contraceptive complémentaire jusqu'à ce qu'elle ait pris un comprimé actif rose pendant 7 jours sans interruption. 1. L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès que possible, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite le traitement à l'heure habituelle jusqu'à ce qu'elle ait pris tous les comprimés roses actifs. Les 4 comprimés placebo blancs de la dernière rangée doivent être jetés. La plaquette suivante doit être entamée immédiatement. Il est peu probable qu'une hémorragie de privation survienne avant la fin de la phase des comprimés roses actifs de la deuxième plaquette mais des métrorragies ou « spottings » sont possibles pendant la prise des comprimés roses actifs. 2. Il peut également être conseillé à la femme d'interrompre la prise des comprimés roses actifs de la plaquette en cours. Elle doit alors prendre les comprimés placebo blancs de la dernière rangée pendant un maximum de 4 jours, incluant les jours d'oubli de prise de comprimé, puis continuer avec la plaquette suivante. Si la femme a oublié plusieurs comprimés et ne présente pas ensuite d'hémorragie de privation lors de la prise des comprimés placebo, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. *Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux :* En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par ex., des vomissements ou une diarrhée), l'absorption peut être incomplète et des mesures contraceptives complémentaires sont nécessaires. Si les vomissements surviennent dans les 3-4 heures après la prise d'un comprimé rose actif, un autre comprimé (de remplacement) doit être pris dès que possible. Le nouveau comprimé rose actif doit être pris si possible dans les 24 heures qui suivent l'heure habituelle de prise du comprimé. Si plus de 24 heures se sont écoulées, les conseils concernant l'oubli de comprimés, tels que fournis dans la rubrique « *Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés* », doivent être suivis. Si la femme ne souhaite pas modifier son calendrier habituel de prise des comprimés, elle devra prendre le(s) comprimé(s) rose(s) actif(s) supplémentaire(s) d'une autre plaquette. *Comment décaler ou retarder les règles :* Pour retarder ses règles, la femme doit commencer une nouvelle plaquette de Drovelis sans prendre les comprimés placebo blancs de la plaquette en cours. Les règles peuvent être retardées aussi longtemps que souhaité jusqu'à la fin des comprimés actifs roses de la seconde plaquette. Pendant cette période, des métrorragies ou des « spottings » peuvent survenir. La prise normale de Drovelis recommence ensuite après la prise des comprimés placebo. Pour décaler l'arrivée de ses règles à un jour de la semaine autre que celui auquel elle est habituée avec son schéma de prise, la femme peut écourter la phase de prise des comprimés placebo d'autant de jours qu'elle le souhaite. Plus l'intervalle est court, plus le risque de ne pas avoir d'hémorragie de privation et de connaître des métrorragies et des "spottings" pendant la plaquette suivante est élevé (exactement comme lorsque les règles sont retardées). *Populations particulières : Personnes âgées :* Drovelis n'est pas indiqué après la ménopause. *Insuffisance rénale :* Drovelis n'a pas été spécifiquement étudié chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale. Drovelis est contre-indiqué chez les femmes présentant une insuffisance rénale sévère. *Insuffisance hépatique :* Aucune étude clinique sur Drovelis n'a été réalisée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique. Drovelis est contre-indiqué chez les femmes présentant une maladie hépatique sévère tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale. *Population pédiatrique :* Drovelis est indiqué uniquement après la ménarche. La sécurité et l'efficacité de Drovelis chez les adolescentes âgées de moins de 16 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS :** Comme aucune donnée épidémiologique n'est encore disponible pour les CHC contenant de l'estétrol, les contre-indications à l'utilisation des CHC contenant de l'éthinylestradiol sont considérées comme étant applicables à l'utilisation de Drovelis. Les CHC ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. Si l'une de ces affections apparaît pour la première fois au cours du traitement par Drovelis, la prise du médicament doit être immédiatement interrompue. Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) : TEV - présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex., thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]) ; Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S ; Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée ;Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque. Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) : TEA - présence ou antécédents de TEA (p. ex., infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex., angine de poitrine) ; Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex., accident ischémique transitoire [AIT]) ; Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique) ; Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux ; Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque ou d'un facteur de risque sévère tel que: diabète avec symptômes vasculaires, hypertension artérielle sévère, dyslipoprotéinémie sévère. Présence ou antécédents d'affection hépatique sévère, tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale. Insuffisance rénale sévère ou insuffisance rénale aiguë. Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes). Malignités influencées par des stéroïdes sexuels (p. ex., des organes génitaux ou des seins), connues ou suspectées. Saignements vaginaux non diagnostiqués. Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES :** Résumé du profil de sécurité : Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées avec Drovelis sont des métrorragies (4,3 %), des céphalées (3,2 %), de l'acné (3,2 %), des hémorragies vaginales (2,7 %) et de la dysménorrhée (2,4 %). Liste des effets indésirables: Les effets indésirables qui ont été identifiés sont énumérés ci-dessous. Les effets indésirables sont répertoriés selon la classification système-organe MedDRA et par fréquence en utilisant la convention suivante: fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) et rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000). Les effets indésirables fréquents: anomalies et troubles de l'humeur[1], trouble de la libido, céphalées, douleur abdominale, nausées, acné, douleur mammaire, métrorragie, hémorragie vaginale, dysménorrhée, ménorragie et fluctuation du poids. Les effets indésirables peu fréquents: infection fongique, infection vaginale, infection des voies urinaires, trouble de l'appétit, dépression[2], trouble anxieux[3], insomnie, trouble affectif[4], stress, migraine, sensation vertigineuse, paresthésie, somnolence, bouffée de chaleur, distension abdominale, vomissements, diarrhée, alopécie, hyperhidrose[5], affections cutanées[6], dorsalgie, hémorragie de privation anormale[7], gonflement mammaire, trouble vulvovaginal[10], pertes vaginales, syndrome prémenstruel, masse du sein[11], spasme utérin, hémorragie utérine, ménométrorragie, dyspareunie, fatigue, œdème, douleur thoracique, sensation d'état anormal, augmentation des enzymes hépatiques et anomalie des lipides (ou dyslipidémies). Les effets indésirables rares: mastite, fibroadénome du sein, hypersensibilité, hyperkaliémie, rétention d'eau, nervosité, amnésie, déficit visuel, vision trouble, sécheresse oculaire, vertige, hypertension, thrombose veineuse, thrombophlébite, hypotension, varice, reflux gastro-œsophagien, colite, trouble de la motilité gastro-intestinale, constipation, dyspepsie, flatulence, bouche sèche, gonflement des lèvres, dermatite[7], trouble pigmentaire[8], hirsutisme, séborrhée, prurit, gonflement du visage, urticaire, altération de la couleur cutanée, contractures musculaires, gêne dans un membre, tuméfaction articulaire, douleur dans les extrémités, spasme vésical, odeur d'urine anormale, grossesse extra-utérine, kyste de l'ovaire, troubles de la lactation, trouble endométrial, métrorragies fonctionnelles, douleur pelvienne, affection du mamelon, altération de la couleur du sein, saignement pendant les rapports sexuels, malaise[12], douleur, hyperthermie, augmentation de la pression artérielle, exploration fonctionnelle rénale anormale, augmentation du taux sanguin de potassium, augmentation du taux de sanguin de glucose, diminution de l'hémoglobine, diminution de la ferritine sérique et présence de sang dans les urines. [1] y compris labilité affective, colère, humeur euphorique, irritabilité, altération de l'humeur et sautes d'humeur. [2] y compris humeur dépressive, symptôme dépressif, état larmoyant et dépression. [3] y compris agitation, anxiété, trouble anxieux généralisé et crise de panique. [4] y compris trouble affectif, détresse émotionnelle et pleurs. [5] y compris sueurs nocturnes, hyperhidrose et sueur froide. [6] y compris sécheresse cutanée, rash et gonflement cutané. [7] y compris dermatite et eczéma. [8] y compris chloasma et hyperpigmentation cutanée. [9] y compris hémorragie de privation anormale, aménorrhée, trouble menstruel, menstruation irrégulière, oligoménorrhée et polyménorrhée. [10] y compris odeur vaginale, gêne vulvovaginale, sécheresse vulvovaginale, douleur vulvovaginale, prurit vulvovaginal et sensation de brûlure vulvovaginale. [11] y compris masse du sein et maladie fibrokystique du sein. [12] y compris malaise et diminution de la performance. Description de certains effets indésirables particuliers : Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thromboembolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC. Les événements indésirables graves suivants ont été signalés chez les femmes utilisant des CHC: Troubles thrombo-emboliques veineux ; Troubles thrombo-emboliques artériels ; Hypertension ; Tumeurs hépatiques ; Survenue ou aggravation d'affections dont l'association avec l'utilisation de CHC n'est pas certaine: maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, myome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gestationnel, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestatique ; Chloasma ; La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques, pouvant nécessiter l'arrêt du CHC jusqu'à la normalisation des tests de la fonction hépatique ; Chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire, les œstrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angiœdème. La fréquence du diagnostic de cancer du sein est très légèrement augmentée parmi les utilisatrices de CHC. Le cancer du sein étant rare chez la femme de moins de 40 ans, cette augmentation reste faible par rapport au risque global de cancer du sein. Le lien de causalité avec l'utilisation de CHC reste inconnu. *Interactions :* Les hémorragies utérines et/ou un échec de contraception peuvent résulter d'interactions d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) avec les contraceptifs oraux. 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 : La Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou. Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail :adr@afmps.be. Le Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX. Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 ; e-mail: crpv@chru-nancy.fr; ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél.: (+352) 2478 5592 ; e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21., 1103 Budapest, Hongrie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/21/1547/001-004. **STATUT LÉGAL DE DÉLIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 19/05/2021 - KEDP/DAEAGX/BELUX-FR, date of creation 07/2021, E.R. Isabelle De Walsche, Groot-Bijgaarden (BELGIQUE)

GEDEON RICHTER
Health is our mission

Reagila®▼: la démonstration par l'expérience clinique

Nous avons abordé dans un précédent article l'efficacité de la cariprazine et ses atouts dans l'arsenal thérapeutique de la schizophrénie, à la lueur des données présentées lors d'une soirée scientifique organisée le 19 mai 2021. Revenons à présent sur l'expérience acquise avec Reagila® (cariprazine gélules) par le Pr Göran Hajak, un des plus grands experts au monde dans la prise en charge de la schizophrénie.

Le **Pr Göran Hajak** est professeur de psychiatrie et de psychothérapie à la faculté de psychiatrie, médecine psychosomatique et psychothérapie à Bamberg (Allemagne), à l'hôpital universitaire d'Erlangen et à l'université de Ratisbonne (Allemagne).

Il a présenté à Luxembourg son expérience de l'utilisation de la cariprazine, en insistant sur l'importance d'un dosage correct, en sachant que la cariprazine est disponible en doses de 1,5; 3,0; 4,5 et 6,0 mg.

Objectif: participer à la société

Un des cas présentés par le Pr Hajak illustre bien ce que l'on peut observer en pratique clinique. Le patient est un homme de 23 ans, au chômage, hospitalisé car il ne veut plus poursuivre son traitement par rispéridone sous-cutanée à cause des effets secondaires.

Le patient a un score élevé au PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) avec un manque de dynamisme, de motivation, et de la retenue dans les contacts interpersonnels. De plus, il a des soucis de dysfonctionnement sexuel. La cariprazine est débutée à 1,5 mg/jour et est augmentée à 3 mg/jour après 2 semaines.

Le patient se sent beaucoup mieux. Dans le décours, il n'a plus dû être hospitalisé (recul de 3 ans lors de la présentation), il a réussi son permis de conduire et travaille.

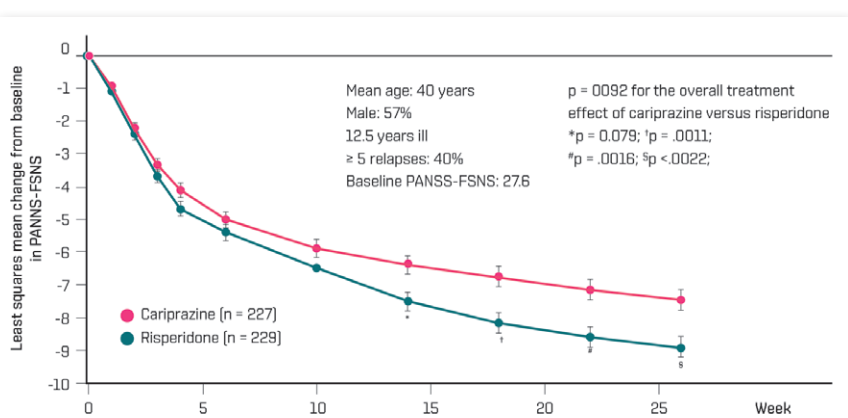
Message à retenir, selon le Pr Hajak: *«Une fois les symptômes positifs sous contrôle, il s'agit de combiner plusieurs objectifs: la prévention des rechutes, le rétablissement des symptômes cognitifs et négatifs, le rétablissement du fonctionnement psychologique ou de l'occupation, de préférence sans effets secondaires et d'une manière adaptée au patient. Il ne s'agit pas seulement de diminuer les symptômes: le plus important est que les patients soient capables de fonctionner à nouveau.»*[1]

Tenir compte du profil de sécurité

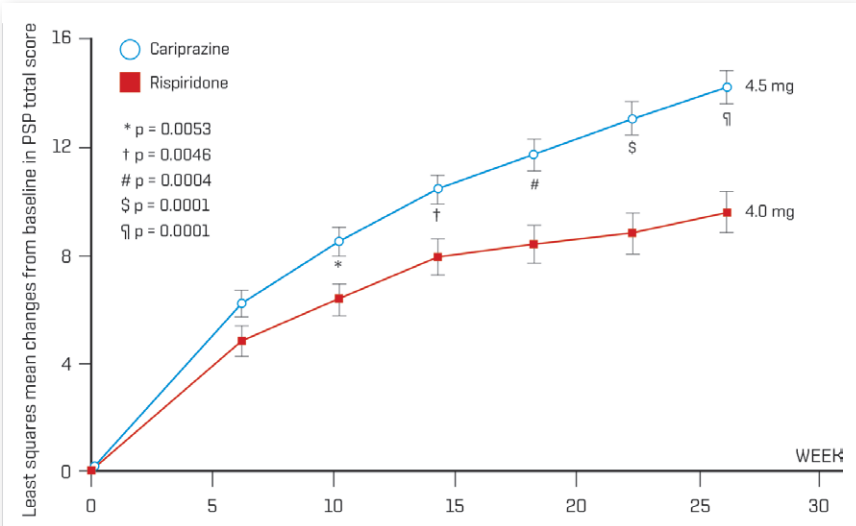
Autre cas intéressant, celui d'une patiente de 22 ans avec une schizophrénie paranoïde, sous traitement par amisulpride 800 mg/jour, après un essai rispéridone/olanzapine arrêté suite à une prise de poids. La patiente a des problèmes de galactorrhée et des symptômes négatifs légers à modérés.

Sur cette base, on instaure un traitement par cariprazine, tout en diminuant l'amisulpride. Après 14 jours, la galactorrhée a disparu et les symptômes négatifs ont diminué. La patiente est stabilisée sous cariprazine 3 mg/jour et amisulpride 400 mg/jour.

Message à retenir, selon le Pr Hajak: *«La cariprazine est un bon choix pour réduire les effets secondaires et dimi-*



Comparaison directe entre la cariprazine et la rispéridone pour la modification du PANSS-FSNS (FSNS Factor Score for Negative Symptoms). (Németh G, et al. Lancet. 2017;389:1103-1113)]



Comparaison directe entre la cariprazine et la rispéridone pour le changement du score PSP. (Németh G, et al. Lancet. 2017;389:1103-1113)]

nuer les symptômes négatifs. La cariprazine a un effet antipsychotique avec un bon profil de sécurité en termes de poids corporel et d'allongement de l'intervalle QT, sans élévation de la prolactine.[2]»

Quelle titration ?

Pr Hajak: «*Dans l'étude de cas, nous voyons que dans la phase aiguë, nous titrons à 4,5 mg/jour et 6 mg/jour, en maintenant ce dosage à long terme pour obtenir le résultat le plus optimal: le retour à la fonction.»*

Ceci est également confirmé dans les études. La différence de changement moyen par rapport aux valeurs initiales du score total PANSS, des symptômes négatifs et des pensées confuses était statistiquement significative en faveur de toutes les doses de cariprazine par rapport au placebo. Des effets thérapeutiques importants ont été observés avec la cariprazine 4,5 mg/jour et 6mg/jour.

Pr Hajak: «*Avec le bon dosage, vous pouvez sortir le patient d'une psychose aiguë. Il faut donc titrer rapidement à 4,5 mg/jour s'il y a peu de réponse avec un dosage plus faible. D'autre part, il faut être prudent lors de l'élimination progressive de l'autre médicament dans le cadre d'un traitement chronique. En cas de changement de traitement, il est conseillé d'augmenter lentement la dose de cariprazine et de surveiller étroitement le patient. Enfin, outre le dosage correct, il faut également faire preuve de patience pour retrouver un fonctionnement complet. Ceci est également confirmé par l'amélioration continue du score PSP (Personal and Social Performance Scale) pendant 26 semaines, comparant directement l'évolution sous cariprazine et sous rispéridone.»*

Reagila®▼: des caractéristiques spécifiques pour des bénéfices concrets

Les résultats cliniques présentés par le Pr Hajak s'expliquent par les caractéristiques pharmacologiques de la cariprazine:

- la cariprazine a une affinité de liaison mille fois plus forte pour le récepteur D3 que la dopamine du corps[3]:
- la cariprazine est le seul antipsychotique à avoir démontré des avantages significatifs par rapport à un antipsychotique de première ligne - la rispéridone - pour le traitement des symptômes négatifs[4];
- la cariprazine et ses métabolites actifs ont la demi-vie la plus longue parmi les antipsychotiques, ce qui permet de maintenir des taux sanguins thérapeutiques plus longtemps que d'autres antipsychotiques oraux[5].

Les études présentées à Luxembourg montrent les bénéfices de la nouvelle approche que constitue la cariprazine pour les patients atteints de schizophrénie:

- la cariprazine est efficace dans les exacerbations aiguës, tant sur les symptômes positifs que sur les symptômes négatifs[2];
- la cariprazine est efficace dans la prévention des rechutes de la maladie, avec des résultats à long terme[6];
- par rapport à d'autres antipsychotiques, la cariprazine permet d'obtenir une diminution statistiquement significative des symptômes négatifs primaires prédominants[4];
- enfin, la cariprazine offre un bon profil de sécurité et est généralement bien tolérée, avec peu d'interruptions du traitement[7]. ■

Symposium et compte-rendu à l'initiative des laboratoires Recordati SRL

2021/174/RecBE - Décembre - Date d'approbation du matériel 12/2021

▼: 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.

Références
1. Soirée scientifique organisée le 19 mai 2021, orateurs Christoph Correll et Göran Hajak.
2. Reagila Assessment Report EMA/CHMP/353055/2017.
3. Stahl SM. CNS Spectr. 2017;22(5):375-384
4. Németh G et al. Lancet 2017; 389:1103-13
5. Citrome L. Neuropsychiatr Dis Treat 2018;14: 2563-77
6. Durgam S, et al. Schizophr Res. 2016;176:264-271
7. A. Barabássy et al. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2021:17 957–970

▼ 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.
DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Reagila 1,5 mg - 3 mg - 4,5 mg - 6 mg, gélules **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque gélule contient du chlorhydrate de cariprazine équivalant à 1,5 mg - 3 mg - 4,5 mg - 6 mg de cariprazine. Excipients à effets notoire: Reagila 3 mg gélules Chaque gélule contient 0,0003 mg de rouge allura AC (E129). Reagila 4,5 mg gélules Chaque gélule contient 0,0008 mg de rouge allura AC (E129). Reagila 6 mg gélules Chaque gélule contient 0,0096 mg de rouge allura AC (E129). **FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule. Les gélules sont remplies d'un mélange de poudre de couleur blanche à blanc jaunâtre. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Reagila est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie La dose initiale recommandée de cariprazine est de 1,5 mg une fois par jour. Par la suite, la dose peut être augmentée progressivement, par paliers de 1,5 mg, jusqu'à une dose maximale de 6 mg/jour, si besoin. La dose efficace la plus basse doit être maintenue, selon l'avis clinique du médecin traitant. En raison de la longue demi-vie de la cariprazine et de ses métabolites actifs, les modifications posologiques ne seront pas clairement visibles dans les dosages plasmatiques pendant plusieurs semaines. Il convient de surveiller l'apparition d'effets indésirables chez le patient, ainsi que la réponse au traitement, pendant plusieurs semaines après le début du traitement par cariprazine et après une modification de la posologie. *Relais d'un autre antipsychotique par la cariprazine* Lors du relais d'un autre antipsychotique par la cariprazine, un ajustement croisé progressif de la posologie doit être envisagé, avec un arrêt progressif du traitement antérieur pendant l'instauration du traitement par cariprazine. *Relais de cariprazine par un autre antipsychotique* Lors du relais de cariprazine par un autre antipsychotique, aucun ajustement croisé progressif de la posologie n'est nécessaire, le nouvel antipsychotique devant être instauré à sa dose la plus faible tandis que le traitement par cariprazine est arrêté. Il convient de tenir compte du fait que la concentration plasmatique de la cariprazine et de ses métabolites actifs diminuera de 50 % en une semaine environ. Population spéciale *Insuffisance rénale* Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [Clcr] ≥ 30 ml/min et < 89 ml/min). La sécurité et l'efficacité de la cariprazine n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 ml/min). L'utilisation de la cariprazine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. *Insuffisance hépatique* Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (score de Child-Pugh compris entre 5 et 9). La sécurité et l'efficacité de la cariprazine n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh compris entre 10 et 15). L'utilisation de la cariprazine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. *Personnes âgées* Les données disponibles chez les personnes âgées de ≥ 65 ans traitées par cariprazine ne sont pas suffisantes pour déterminer si celles-ci répondent différemment des patients plus jeunes. Le choix de la dose pour un patient âgé doit se faire avec prudence. *Population pédiatrique* La sécurité et l'efficacité de la cariprazine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Reagila est à prendre par voie orale, une fois par jour, à la même heure de la journée, avec ou sans nourriture. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4. Administration concomitante d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4. **EFFETS INDÉSIRABLES** Résumé du profil de sécurité Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la cariprazine dans la fourchette de doses (1,5 à 6 mg) étaient une akathisie (19 %) et un syndrome parkinsonien (17,5 %). La plupart des événements étaient d'intensité légère à modérée. Liste des effets indésirables Les effets indésirables sont issus de données regroupées provenant d'études portant sur la cariprazine dans le cadre de la schizophrénie et sont présentés par Système Organe Classe et par terme préférentiel. Les effets indésirables sont classés par fréquence, en commençant par les plus fréquents, à l'aide de la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant. ***Effets indésirables survenus chez des patients atteints de schizophrénie.*** **Affections hématologiques et du système lymphatique:** Peu fréquent: Anémie, Éosinophilie. Rare: Neutropénie. **Affections du système immunitaire:** Rare: Hypersensibilité. **Affections endocriniennes:** Peu fréquent: TSH (thyréostimuline) sanguine diminuée. Rare: Hypothyroïdie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Fréquent: Prise de poids, Perte de l'appétit, Augmentation de l'appétit, Dyslipidémie. Peu fréquent: Natrémie anormale, Élévation de la glycémie, Diabète. **Affections psychiatriques:** Fréquent: Troubles du sommeil[1], Anxiété. Peu fréquent: Comportement suicidaire, Délire, Dépression, Baisse de la libido, Augmentation de la libido, Dysfonction érectile. **Affections du système nerveux:** Très fréquent: Akathisie[2], Parkinsonisme[3]. Fréquent: Sédation, Sensation vertigineuse, Dystonie[4], Autres syndromes extrapyramidaux et mouvements anormaux[5]. Peu fréquent: Léthargie, Dysesthésie, Dyskinésie[6], Dyskinésie tardive. Rare: Crises d'épilepsie/Convulsions, Amnésie, Aphasie. Fréquence indéterminée: Syndrome malin des neuroleptiques. **Affections oculaires:** Fréquent: Vision trouble. Peu fréquent: Irritation oculaire, Élévation de la pression intraoculaire, Troubles de l'accommodation, Baisse de l'acuité visuelle. Rare: Photophobie, Cataracte. **Affections de l'oreille et du labyrinthe:** Peu fréquent: Vertige. **Affections cardiaques:** Fréquent: Tachyarythmie. Peu fréquent: Troubles de la conduction cardiaque, Bradyarythmie, Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme, Onde T anormale sur l'électrocardiogramme. **Affections vasculaires:** Fréquent: Hypertension. Peu fréquent: Hypotension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Peu fréquent: Hoquet. **Affections gastrointestinales:** Fréquent: Nausées, Constipation, Vomissements. Peu fréquent: Reflux gastro-œsophagien. Rare: Dysphagie. **Affections hépatobiliaires:** Fréquent: Élévation des enzymes hépatiques. Peu fréquent: Élévation de la bilirubinémie. Fréquence indéterminée: Hépatite toxique. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Peu fréquent: Prurit, Rash. **Affections musculosquelettiques et systémiques:** Fréquent: Élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase. Rare: Rhabdomyolyse. **Affections du rein et des voies urinaires:** Peu fréquent: Dysurie, Pollakiurie. **Affections au cours de la grossesse, postnatales et périnatales:** Fréquence indéterminée: Syndrome de sevrage médicamenteux du nouveau-né. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Fréquent: Fatigue. Peu fréquent: Soif. [1]Troubles du sommeil: insomnie, rêves anormaux/cauchemars, troubles du rythme circadien veille/sommeil, dyssomnie, hypersomnie, insomnie d'endormissement, insomnie de milieu de nuit, cauchemars, trouble du sommeil, somnambulisme, insomnie du petit matin. [2]Akathisie: akathisie, hyperactivité psychomotrice, impatiences. [3]Parkinsonisme: akinésie, bradykinésie, bradyphrénie, phénomène de la roue dentée, trouble extrapyramidal, troubles de la marche, hypokinésie, raideur articulaire, tremblement, faciès figé, rigidité musculaire, raideur musculo-squelettique, rigidité de la nuque, parkinsonisme. [4]Dystonie: blépharospasme, dystonie, tension musculaire, dystonie oromandibulaire, torticolis, trismus. [5]Autres syndromes extrapyramidaux et mouvements anormaux: trouble de l'équilibre, bruxisme, bave, dysarthrie, déviation de la marche, réflexe de la glabelle anormal, hyporéflexie, trouble des mouvements, syndrome des jambes sans repos, hypersalivation, troubles des mouvements de la langue. [6]Dyskinésie: choréoathétose, dyskinésie, faciès grimaçant, crise oculogyre, protrusion de la langue. 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, Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUXELLES. Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou. Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be. **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87, e-mail: crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél.: (+352) 2478 5592, e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Hongrie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Reagila 1,5 mg (28 gélules) : EU/1/17/1209/003. Reagila 3 mg (28 gélules) : EU/1/17/1209/013. Reagila 4,5 mg (28 gélules) : EU/1/17/1209/021. Reagila 6 mg (28 gélules) : EU/1/17/1209/029. **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 10/2021

Rubrique sous la responsabilité du Dr Manon Gantenbein, PhD,
Responsable du Clinical and Epidemiological Investigation Center du LIH

ParkinsonNet Luxembourg fête ses 5 ans

ParkinsonNet Luxembourg est un modèle de soins de santé intégrés qui soutient le traitement personnalisé des personnes atteintes de la maladie de Parkinson en améliorant le cadre de communication entre une équipe multidisciplinaire de professionnels de la santé. Les patients du dispositif ne bénéficient pas seulement de soins spécialisés, mais aussi d'une médecine factuelle en constante évolution et d'un cadre de soutien qui englobe à la fois les professionnels de santé et les membres de leur famille. Cinq ans après son lancement, les principales parties prenantes de ParkinsonNet se réunissent pour discuter des réalisations du modèle ainsi que de son avenir.

La maladie de Parkinson – un défi à gérer

La maladie de Parkinson est un trouble neurologique du mouvement qui touche actuellement plus de 1.000 personnes au Luxembourg. Les patients atteints de cette maladie présentent une multitude de symptômes qui varient d'un patient à l'autre. Son traitement nécessite donc l'interaction entre les médecins, les thérapeutes et de nombreux autres professionnels de la santé afin de fournir les soins personnalisés dont chaque patient a besoin pour gérer la maladie. Il est ainsi important que les ergothérapeutes, les orthophonistes et les kinésithérapeutes, ainsi que les neurologues, les neuropsychologues et les chercheurs travaillent en étroite collaboration. ParkinsonNet Luxembourg est un modèle de soins de santé intégrés qui vise à offrir le cadre de telles collaborations.

ParkinsonNet - une approche au bénéfice de tous

ParkinsonNet Luxembourg créé il y a seulement 5 ans, a démarré pleinement ses activités en 2018 avec la première formation professionnelle multidisciplinaire. Calqué sur le programme néerlandais très efficace fondé par le professeur Bas Bloem de l'Université Radboud de Nimègue, le concept est axé sur la mise en place d'un réseau de soins intégrés pour les personnes atteintes de la maladie de Parkinson à tous les stades. Grâce à son lien étroit avec la recherche internationale, le réseau permet à ses membres de bénéficier, au cours de leur formation continue, des dernières découvertes et d'utiliser des traitements de pointe. La qualité de vie des personnes atteintes de la maladie de Parkinson est au centre de toute activité. ParkinsonNet favorise les échanges permanents entre les différents professionnels de la santé.

Cet anniversaire a été célébré le 19 novembre à la Résidence de S.E. M. Cees Bansema, Ambassadeur du Royaume des Pays-Bas. Des chercheurs, des professionnels de la santé et des représentants du Ministère de la santé, de la Caisse Nationale de la Santé (CNS), du Fonds National de la Recherche (FNR) et des institutions de recherche luxembourgeoises, ainsi que des personnes atteintes de la maladie de Parkinson, ont assisté à l'événement. Les réalisations ont été partagées, le statut et les développements futurs de ParkinsonNet Luxembourg ont été discutés, et la collaboration fructueuse entre le Luxembourg et les Pays-Bas dans le domaine de la maladie de Parkinson a été célébrée. M. Bansema a fait l'éloge de ce partenariat fructueux, notant qu'à travers le réseau, des liens solides entre les Pays-Bas et le Luxembourg ont été tissés.

S.E. M. Cees Bansema, Ambassadeur du Royaume des Pays-Bas.

Un soutien ressenti par les patients

ParkinsonNet Luxembourg promeut les soins centrés sur le patient en formant les prestataires de soins de santé de façon à ce qu'ils puissent identifier et répondre au mieux aux besoins spécifiques de chaque patient atteint de la maladie de Parkinson en facilitant la communication entre les différentes disciplines de soins de santé autour du traitement individualisé d'un patient.

La recherche a démontré les avantages de l'approche ParkinsonNet, tels que la diminution significative des complications liées à la maladie et même la réduction des coûts du système de santé néerlandais. Comme le réseau actuel s'inscrit parfaitement dans le cadre de l'effort national visant à établir des «réseaux de compétences», le financement de ces traitements efficaces au niveau national suscite un vif intérêt. Le Dr Jean-Claude Schmit, directeur de la Santé Luxembourg, félicite ParkinsonNet d'avoir piloté la mise en place et le développement au Luxembourg d'un réseau mature qui répond aux exigences du «réseau de compétences». Par conséquent, le Ministère de la Santé est prêt à soutenir et à financer cette initiative.

Christian Oberlé, président de la CNS, qui a initié la numérisation du secteur de la santé est convaincu: «*Le réseau existant est un banc d'essai parfait pour mettre en œuvre des innovations*

en matière de santé numérique.» Il considère la CNS comme le bon partenaire pour soutenir ParkinsonNet dans la réalisation de ses objectifs en intégrant des applications de santé numérique au Luxembourg.

Aujourd'hui, ParkinsonNet Luxembourg s'efforce continuellement d'améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de la maladie de Parkinson. Les membres s'engagent pleinement dans la formation médicale continue, composante essentielle des meilleures pratiques en matière d'accompagnement des patients, et cruciale pour le succès du programme. «*Il établit une nouvelle norme en matière de soins intégrés pour les maladies chroniques complexes et bénéficie de l'expertise d'une équipe multidisciplinaire de professionnels de la santé qui fournit des informations essentielles pour les personnes dans le domaine au-delà de la maladie de Parkinson.*» explique le Pr Dr Rejko Krüger, initiateur de ParkinsonNet Luxembourg[1].

M. Kloos, qui a appris qu'il était atteint de la maladie de Parkinson en 2021, a partagé son expérience: «*ParkinsonNet m'a beaucoup aidé. Après le choc du diagnostic, j'ai reçu un excellent soutien de la part des professionnels de santé de ParkinsonNet. Grâce à eux, j'ai une bien meilleure compréhension de la maladie et je sais comment vivre avec Parkinson.*» Mariella Graziano, kinésithérapeute formatrice pour ParkinsonNet Luxembourg, a souligné l'importance de la formation de l'équipe des prestataires de soins de santé afin qu'elle soit compétente pour aider les personnes atteintes de la maladie. «*En plus de l'excellente formation scientifique, l'une des leçons les plus importantes que nous avons apprises de nos collègues néerlandais est que le patient connait le mieux sa maladie et, en tant que tel, il est un acteur important dans son équipe thérapeutique et non un simple récepteur de soins.*», ajoute Sylvia Herbrink, orthophoniste formatrice pour ParkinsonNet Luxembourg.

Du potentiel pour d'autres maladies chroniques

Les enseignements tirés de la mise en œuvre de ParkinsonNet Luxembourg seront utiles pour la création de nouveaux réseaux de soins intégrés pour d'autres maladies chroniques, comme les accidents vasculaires cérébraux (AVC), la sclérose en plaques ou les maladies inflammatoires de l'intestin. «*Lorsque nous avons soutenu le projet du Centre national d'excellence pour la recherche sur la maladie de Parkinson (National Centre for Excellence in Research on Parkinson's Disease (NCER-PD)) il y a huit ans, nous n'avions pas rêvé de l'impact rapide qu'il aurait sur les patients et sur la société en général.*», commente le Dr Marc Schiltz, secrétaire général du FNR. «*NCER-PD a été le pilote réussi d'une nouvelle série de programmes NCER que le FNR lancera à l'avenir.*»

Cette attitude positive est également partagée par le professeur Bas Bloem, l'initiateur de ParkinsonNet. Le Pr Bloem conclut: «*Je suis très fier de ParkinsonNet Luxembourg, et je souhaite soutenir davantage le réseau.*» Comme prochaine étape, il recommande l'extrapolation à d'autres maladies neurologiques. Les participants à l'événement étaient unanimes que l'expertise et la passion pour les soins des patients sont primordiales pour lutter contre la maladie de Parkinson.

> «Je suis très fier de ParkinsonNet Luxembourg, et je souhaite soutenir davantage le réseau.»
>
> ***Pr Bas Bloem***

Initiateur de ParkinsonNet Luxembourg Pr Rejko Krüger
Director, Transversal Translational Medicine
Luxembourg Institute of Health
Tel: +352 26970-800 (8h - 17h)

Pour de plus amples informations sur ParkinsonNet Luxembourg, veuillez consulter le site www.parkinsonnet.lu.

ParkinsonNet Luxembourg

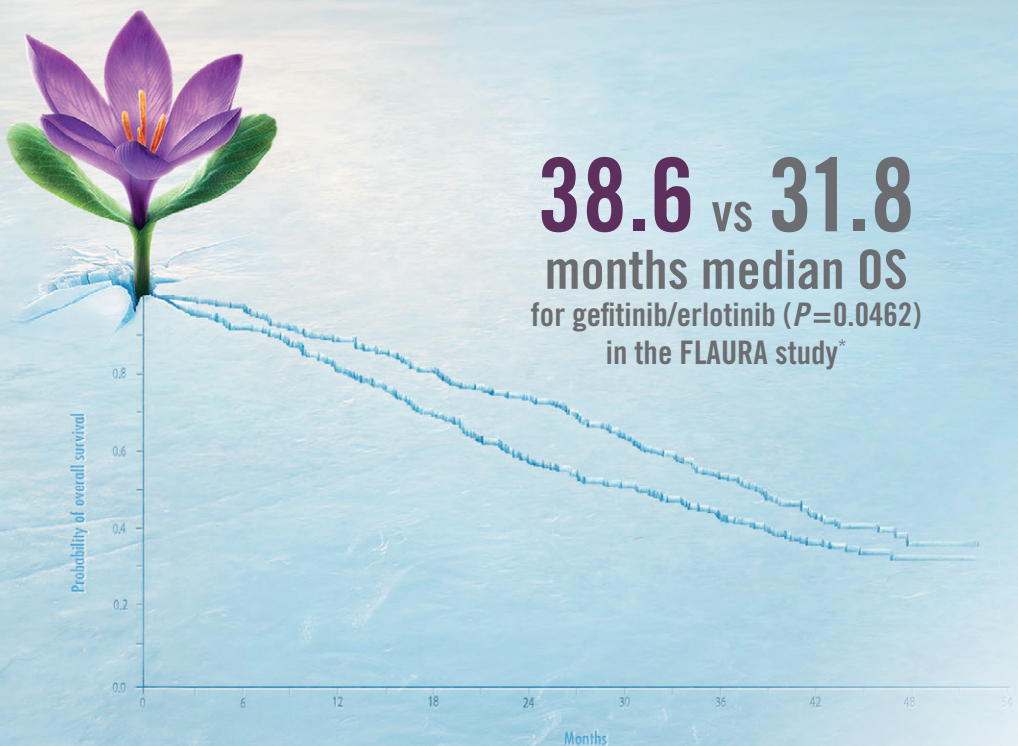
1. Les affiliations supplémentaires du Pr Krüger sont comme suit: Directeur de Transversal Translational Medicine au Luxembourg Institute of Health; président et directeur de PEARL; Neuroscience clinique et expérimentale, Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB), Université du Luxembourg; Coordinateur National Center for Excellence in Research – Parkinson's disease (NCER-PD), Parkinson Research Clinic, Centre Hospitalier de Luxembourg.

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

IN ADVANCED EGFRm NSCLC

FIRST-LINE TAGRISSO®

GROUNDBREAKING PFS AND OVERALL SURVIVAL



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

NS ID XL-1587-Revision date 10/2020-LB

*Ramalingam SS, Gray JE, Ohe Y, et al. Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): Final overall survival analysis [oral presentation]. Presented at: European Society of Medical Oncology; September 27-October 1, 2019; Barcelona, Spain. Abstract LBA5.

TAGRISSO®
osimertinib

N° national	Conditionnement	Prix (€)
810577	TAGRISSO 40 mg, 30 cprs	6100.00
810581	TAGRISSO 80 mg, 30 cprs	6100.00

INFORMATIONS ESSENTIELLES. ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 'Effets indésirables' pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT.** TAGRISSO 40 mg, comprimés pelliculés. TAGRISSO 80 mg, comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** TAGRISSO 40 mg, comprimé. Chaque comprimé contient 40 mg d'osimertinib (sous forme de mésylate). TAGRISSO 80 mg, comprimé. Chaque comprimé contient 80 mg d'osimertinib (sous forme de mésylate). Excipient à effet notoire : Ce médicament contient 0,3 mg de sodium par comprimé de 40 mg et 0,6 mg de sodium par comprimé de 80 mg. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE.** Comprimé pelliculé (comprimé). TAGRISSO 40 mg, comprimé. Comprimé beige, de 9 mm, rond, biconvexe, portant les inscriptions « AZ » et « 40 » sur une face et lisse sur l'autre. TAGRISSO 80 mg, comprimé. Comprimé beige, de 7,25 x 14,5 mm, ovale, biconvexe, portant les inscriptions « AZ » et « 80 » sur une face et lisse sur l'autre. **4. INFORMATIONS CLINIQUES. 4.1 Indications thérapeutiques.** TAGRISSO en monothérapie est indiqué dans : • le traitement adjuvant après résection tumorale complète des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IB – IIIA avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) – (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). • le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices EGFR. • le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M. **4.2 Posologie et mode d'administration.** Le traitement par TAGRISSO doit être initié par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux. Lorsque l'utilisation de TAGRISSO est envisagée, le statut mutationnel EGFR doit être déterminé (dans des échantillons tumoraux pour le traitement adjuvant et des échantillons tumoraux ou plasmatiques en situation localement avancée ou métastatique) en utilisant une méthode d'analyse validée (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Posologie. La dose recommandée est de 80 mg d'osimertinib une fois par jour. Les patients en situation adjuvante doivent être traités jusqu'à récidive de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Une durée de traitement supérieure à 3 ans n'a pas été étudiée. Les patients atteints d'un cancer du poumon localement avancé ou métastatique doivent être traités jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. En cas d'oubli d'une prise de TAGRISSO la dose omise doit être prise immédiatement sauf s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose. TAGRISSO peut être pris avec ou sans nourriture, chaque jour à la même heure. *Adaptations posologiques.* Une interruption de l'administration et/ou une réduction de la posologie peuvent être nécessaires en fonction de l'évaluation individuelle de la sécurité et de la tolérance. Si une réduction de la posologie est nécessaire, la dose doit alors être réduite à 40 mg une fois par jour. Les recommandations de réduction de la posologie en cas d'effets indésirables figurent dans le Tableau 1. **Tableau 1. Adaptations de posologie recommandées pour TAGRISSO. [Organe cible : Effet indésirable[a] : Modification de la dose] :** *Poumons :* Effet indésirable[a] : Pneumopathie interstitielle diffuse /pneumopathie inflammatoire. Modification de la dose : Arrêt du traitement par TAGRISSO (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). *Cœur :* Effet indésirable[a] : Intervalle QTc supérieur à 500 ms sur au moins 2 ECG distincts. Modification de la dose : Interrompre le traitement par TAGRISSO jusqu'à ce que l'intervalle QTc soit inférieur à 481 ms ou revienne à sa valeur de référence si l'intervalle QTc de référence était supérieur ou égal à 481 ms, puis reprendre le traitement à une dose réduite (40 mg) ; Effet indésirable[a] : Allongement de l'intervalle QTc avec des signes/symptômes d'arythmie grave. Modification de la dose : Arrêt définitif du traitement par TAGRISSO. *Autres :* Effet indésirable[a] : Effet indésirable de grade 3 ou plus. Modification de la dose : Interruption du traitement par TAGRISSO jusqu'à 3 semaines ; Effet indésirable[a] : Si amélioration de l'effet indésirable de grade 3 ou plus pour atteindre un grade 0-2 après l'interruption du traitement par TAGRISSO dans un délai de 3 semaines. Modification de la dose : Reprendre le traitement par TAGRISSO à la même dose (80 mg) ou à une dose inférieure (40 mg) ; Effet indésirable[a] : Si absence d'amélioration de l'effet indésirable de grade 3 ou plus pour atteindre un grade 0-2 après l'interruption du traitement par TAGRISSO dans un délai de 3 semaines. Modification de la dose : Arrêt définitif du traitement par TAGRISSO. [a] Remarque : L'intensité des événements indésirables cliniques est évaluée selon la classification du National Cancer Institute, critères communs de terminologie des Effets Indésirables (NCI CTCAE) version 4.0. ECG : Electrocardiogramme ; QTc : intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque. *Populations particulières.* Aucune adaptation posologique n'est requise en fonction de l'âge, du poids, du sexe, de l'origine ethnique et du statut tabagique du patient (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Insuffisance hépatique.* En se fondant sur des études cliniques, aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A) ou une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B). De la même façon, en se fondant sur les analyses pharmacocinétiques de population, aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤ limite normale supérieure (LSN) et aspartate aminotransférase (ASAT) > LSN ou bilirubine totale > 1,0 à 1,5 x LSN et quelle que soit la valeur d'ASAT) ou une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale entre 1,5 et 3 fois la LSN et quelle que soit la valeur d'ASAT). La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Jusqu'à ce que des données complémentaires soient disponibles, l'utilisation de ce médicament chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Insuffisance rénale.* D'après des études cliniques et une analyse pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée, ou sévère. La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale [clairance de la créatinine (CLcr) inférieure à 15 ml/min, calculée selon la formule de Cockcroft et Gault], ou sous dialyse. Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère et terminale (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Population pédiatrique.* La sécurité et l'efficacité de TAGRISSO chez les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration. Ce médicament est administré par voie orale. Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau et ne doit être ni écrasé, ni divisé, ni mâché. Si le patient est incapable d'avaler le comprimé, le comprimé peut dans un premier temps être dispersé dans 50 ml d'eau non gazeuse. Le comprimé doit être mis, sans être écrasé, dans l'eau, remué jusqu'à dispersion et la dispersion obtenue immédiatement bue. Un demi-verre d'eau additionnel doit être ajouté afin de s'assurer qu'aucun résidu ne reste et être ensuite immédiatement bu. Aucun autre liquide ne doit être ajouté. Si une administration par sonde nasogastrique est nécessaire, le même processus que décrit précédemment doit être suivi, mais en utilisant des volumes de 15 ml pour la dispersion initiale et de 15 ml pour le rinçage des résidus. Les 30 ml de liquide obtenus doivent être administrés conformément aux instructions du fabricant de la sonde nasogastrique avec des rinçages appropriés à l'eau. La dispersion et les résidus doivent être administrés au plus tard 30 minutes après avoir mis le comprimé dans l'eau. **4.3 Contre-indications.** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. Le millepertuis ne doit pas être utilisé en association avec TAGRISSO (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). **4.4 Effets indésirables.** Résumé du profil de tolérance. *Études chez les patients présentant un CBNPC positif pour une mutation EGFR.* Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à TAGRISSO de 1479 patients avec un cancer bronchique non à petites cellules positif pour une mutation EGFR. Ces patients ont reçu TAGRISSO à la dose quotidienne de 80 mg dans trois études randomisées de Phase 3 (ADAURA, adjuvant ; FLAURA, première ligne et AURA3, deuxième ligne uniquement), deux études mono-bras (AURAex et AURA2, deuxième ligne ou plus), et une étude de Phase 1 (AURA1, première ligne ou plus) (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). La majorité des effets indésirables avaient une sévérité de grade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les diarrhées (47 %), les rashs (45 %) les périonyxis (33 %), les sécheresses cutanées (32 %) et les stomatites (24 %). L'incidence des effets indésirables de grade 3 et grade 4 survenus dans les études était respectivement de 10 % et 0,1 %. Chez les patients traités par TAGRISSO à raison de 80 mg une fois par jour, la posologie a été réduite à cause d'effets indésirables chez 3,4 % des patients. Le traitement a été arrêté en raison d'effets indésirables chez 4,8 % des patients. Les patients avec des antécédents médicaux de PID, PID médicamenteuse, pneumopathie radique ayant requis un traitement par des stéroïdes, ou les patients avec une PID cliniquement active ont été exclus des études cliniques. Les patients avec des anomalies cliniquement significatives du rythme et de la conduction cardiaque, tels que mesurés par un électrocardiogramme (ECG) au repos (p. ex. intervalle QTc supérieur à 470 msec) ont été exclus de ces études. La FEVG des patients a été évaluée à l'inclusion puis toutes les 12 semaines. Liste tabulée des effets indésirables. Les effets indésirables ont été répartis par catégorie de fréquence dans le Tableau 2 en se basant, lorsque c'est possible, sur l'incidence des événements indésirables comparables survenus chez les 1479 patients atteints d'un CBNPC et positifs à une mutation EGFR qui ont reçu TAGRISSO à la dose quotidienne de 80 mg dans les études ADAURA, FLAURA, AURA3, AURAex, AURA2 et AURA1. Les effets indésirables sont présentés selon la classification par classe de systèmes d'organes (SOC) de MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence, les effets indésirables les plus fréquents figurant en premier. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est basée sur la convention CIOMS III et est définie de la manière 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) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 2. Effets indésirables rapportés dans les études ADAURA, FLAURA et AURA[a] [SOC MedDRA : Terme MedDRA : Fréquence globale (tous grades CTCAE)[c] selon la convention CIOMS : Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE[b]] : Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Terme MedDRA : Diminution de l'appétit ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Très fréquent (19 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE[b] : 1,1 %. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Terme MedDRA : Epistaxis ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Fréquent (5 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE[b] : 0 %. Terme MedDRA : Pneumopathie interstitielle diffuse[c] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Fréquent (3,7 %)[d] ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE[b] : 1,1 %. **Affections gastro-intestinales :** Terme MedDRA : Diarrhée ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Très fréquent (47 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE[b] : 1,4 %. Terme MedDRA : Stomatite[e] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Très fréquent (24 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE[b] : 0,5 %. **Affections oculaires :** Terme MedDRA : Kératite[f] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Peu fréquent (0,7 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE[b] : 0,1 %. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Terme MedDRA : Rash[g] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Très fréquent (45 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE[b] : 0,7 %. Terme MedDRA : Périonyxis[h] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Très fréquent (33 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE[b] : 0,4 %. Terme MedDRA : Sécheresse de la peau[i] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Très fréquent (32 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE[b] : 0,1 %. Terme MedDRA : Prurit[j] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Très fréquent (17 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE[b] : 0,1 %. Terme MedDRA : Alopécie ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Fréquent (4,6 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE[b] : 0 %. Terme MedDRA : Urticaire ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Fréquent (1,9 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE[b] : 0,1 %. Terme MedDRA : Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Fréquent (1,7 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE[b] : 0 %. Terme MedDRA : Erythème polymorphe[k] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Peu fréquent (0,3 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE[b] : 0 %. Terme MedDRA : Vasculite cutanée[l] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Peu fréquent (0,3 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE[b] : 0 %. Terme MedDRA : Syndrome de Stevens-Johnson[m] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Rare (0,02 %). **Investigations :** Terme MedDRA : Allongement de l'intervalle QTc[n] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Peu fréquent (0,8 %). **Conclusions basées sur les résultats des tests présentés comme des changements de grade CTCAE) :** Terme MedDRA : Diminution du nombre de leucocytes[o] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Très fréquent (65 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE[b] : 1,2 %. Terme MedDRA : Diminution du nombre de lymphocytes[o] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Très fréquent (62 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE[b] : 6,1 %. Terme MedDRA : Diminution du nombre de plaquettes[o] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Très fréquent (53 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE[b] : 1,2 %. Terme MedDRA : Diminution du nombre de neutrophiles[o] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Très fréquent (33 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE[b] : 3,2 %. Terme MedDRA : Augmentation de la créatinémie[o] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Fréquent (9 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE[b] : 0 %. [a] Il s'agit de données groupées des études ADAURA, FLAURA et AURA (AURA3, AURAex, AURA2 et AURA1) ; seuls les événements survenus chez des patients ayant reçu au moins une dose de TAGRISSO dans le cadre du traitement qui leur a été attribué sont résumés. [b] Classification du National Cancer Institute, critères communs de terminologie des EI (NCI CTCAE/CTC), version 4.0. [c] Inclut: pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie inflammatoire. [d] 5 événements de grade 5 (fatals) selon la classification CTCAE ont été rapportés. [e] Inclut : ulcération buccale, stomatite. [f] Inclut: anomalie de l'épithélium cornéen, érosion de la cornée, kératite, kératite ponctuée. [g] Inclut : acné, dermatite, dermatite acnéiforme, éruption médicamenteuse, érythème, folliculite, pustule, rash, rash érythémateux, rash folliculaire, rash généralisé, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash papuleux, rash pustuleux, rash prurigineux, rash vésiculeux, érosion cutanée. [h] Inclut : anomalies du lit unguéal, infection du lit unguéal, inflammation du lit unguéal, coloration anormale des ongles, anomalies au niveau des ongles, dystrophie unguéale, infection unguéale, pigmentation des ongles, striures unguéales, toxicité unguéale, onychalgie, onychoclasie, onycholyse, onychomadèse, onychomalacie, périonyxis. [i] Inclut : sécheresse cutanée, eczéma, fissures cutanées, xérodermie, xérose. [j] Inclut : prurit des paupières, prurit, prurit généralisé. [k] Cinq des 1479 patients inclus dans les études ADAURA, AURA et FLAURA ont présenté un érythème polymorphe. Des cas d'érythème polymorphe ont également été rapportés après commercialisation, incluant 7 signalements provenant d'une étude de surveillance post-commercialisation (n = 3578). [l] Fréquence estimée. La limite supérieure de l'IC 95 % pour l'estimation ponctuelle est 3/1142 (0,3%). [m] Un événement a été rapporté dans une étude post-commercialisation et la fréquence a été déduite des études ADAURA, FLAURA, AURA et de l'étude post-commercialisation (N=5057). [n] Représente l'incidence des patients qui avaient un allongement de l'intervalle QTcF > 500 msec. [o] Représente l'incidence des résultats de laboratoire, et non pas des événements indésirables rapportés. Description d'effets indésirables sélectionnés. *Pneumopathie interstitielle diffuse (PID).* Dans les études ADAURA, FLAURA et AURA, l'incidence des pneumopathies interstitielles diffuses était de 11 % chez les patients d'origine ethnique japonaise, de 1,6 % chez les patients asiatiques d'origine ethnique non japonaise et de 2,5 % chez les patients non asiatiques. Le délai médian de survenue de la pneumopathie interstitielle diffuse ou des effets indésirables à type de pneumopathie interstitielle diffuse était de 84 jours (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). *Allongement de l'intervalle QTc.* Sur les 1479 patients des études ADAURA, FLAURA et AURA traités par TAGRISSO 80 mg, 0,8 % des patients (n = 12) ont présenté un QTc supérieur à 500 msec, et 3,1 % des patients (n = 46) ont présenté une augmentation de plus de 60 msec par rapport au QTc de référence. Une analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique portant sur TAGRISSO a prédit une augmentation concentration-dépendante de l'allongement de l'intervalle QTc. Aucun trouble du rythme en relation avec l'intervalle QTc n'a été rapporté dans les études ADAURA, FLAURA et AURA (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). *Effets gastro-intestinaux.* Dans les études ADAURA, FLAURA et AURA, une diarrhée a été rapportée chez 47 % des patients parmi lesquels 38 % étaient des évènements de grade 1, 7,9 % de grade 2 et 1,4 % de grade 3 ; aucun évènement de grade 4 ou 5 n'a été rapporté. Une diminution de dose a été requise chez 0,3 % des patients et une interruption du traitement chez 2 %. Quatre évènements (0,3 %) ont conduit à un arrêt. Dans ADAURA, FLAURA et AURA3, le délai médian de survenue était de 22 jours, 19 jours et 22 jours, respectivement, et la durée médiane des évènements de grade 2 était de 11 jours, 19 jours et 6 jours, respectivement. *Événements hématologiques.* Chez les patients traités par TAGRISSO, les nombres médians de leucocytes, de lymphocytes, de neutrophiles et de plaquettes ont diminué en début de traitement, ils se sont stabilisés avec le temps puis sont restés au-dessus de la limite inférieure de la normale. Des événements indésirables de type leucopénie, lymphopénie, neutropénie et thrombopénie ont été rapportés ; la plupart de ces événements étaient d'intensité légère ou modérée et n'ont pas entraîné d'interruption de traitement. *Personnes âgées.* Dans ADAURA, FLAURA et AURA3 (N = 1479), 43 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, et 12 % étaient âgés de 75 ans et plus. Comparé aux sujets plus jeunes (< 65 ans), les personnes âgées de ≥ 65 ans ont rapporté davantage d'effets indésirables ayant conduit à des modifications de dose du médicament à l'étude (interruption du traitement ou diminution de dose) (16 % versus 9 %). Les types d'événements indésirables rapportés étaient similaires quel que soit l'âge. Les patients plus âgés ont rapporté plus d'effets indésirables de grade 3 ou plus par rapport aux patients plus jeunes (13 % versus 8 %). Dans l'ensemble, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes. Un profil de sécurité et des données d'efficacité comparables ont été observés dans les études de Phase 2 AURA. *Poids faible.* Les patients avec un faible poids (< 50 kg) recevant TAGRISSO 80 mg ont rapporté une fréquence plus élevée d'effets indésirables de grade ≥ 3 (46 % versus 31 %) et d'allongement du QTc (12 % versus 5 %) que les patients avec un poids plus important (≥ 50 kg). Déclaration des effets indésirables suspectés. La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou. Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@afmps.be. **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Lien pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suède. **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** EU/1/16/1086/001 40 mg 30 comprimés pelliculés ; EU/1/16/1086/002 80 mg 30 comprimés pelliculés ; EU/1/16/1086/003 40 mg 28 comprimés pelliculés ; EU/1/16/1086/004 80 mg 28 comprimés pelliculés. **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 05/2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Un patient comme les autres

Le cas clinique de ce mois a ceci de particulier qu'il relate l'histoire vécue par une consœur au sein de son milieu familial, se déroule entièrement en dehors de l'hôpital et décrit une situation banale d'aujourd'hui. Il permettra de mettre l'accent sur l'importance des soins de première ligne.

Dr A.M. Bilas

Le 31/10/2021, un homme de 60 ans, retraité, vient chercher son fils avec qui il vit habituellement, chez son ex-épouse, médecin. Il présente quelques éternuements.

Ses antécédents sont une lobectomie pour kyste bronchogénique durant l'enfance, une BPCO post-tabagique stade Gold II (tabagisme toujours actif), une HTA traitée par nebivolol et des troubles mnésiques en cours d'exploration.

Trois jours plus tard, il se sent subfébrile, mais garde un excellent état général, n'est entravé en rien dans ses activités. A l'évocation ironique d'une infection par Sars-Cov2, il répond qu'il n'a fréquenté personne et qu'il n'est quasi pas possible qu'il ait contracté la maladie. Il refuse de se faire tester. Précisons qu'il n'est pas vacciné. Par prudence, le médecin recommande une surveillance objective de la température et teste son fils qui pourrait être un vecteur asymptomatique. Ce test est négatif.

Quarante-huit heures plus tard, celui qui allait devenir le patient présente un pic fébrile isolé à 38° et quelques myalgies. Le test antigénique est alors «imposé» par son ex-épouse et se révèle positif. Une PCR réalisée le lendemain confirmera le diagnostic de Covid-19. A l'instar d'un confinement strict, un traitement par acétylcystéine, vitamine D et vitamine C est débuté de même qu'une surveillance oxymétrique (valeur initiale de 97%).

La situation clinique se dégradera avec réapparition de fièvre, céphalées, myalgies, fatigue intense, anorexie importante et difficultés de concentration. La fièvre est combattue par ibuprofène lorsqu'elle dépasse 39° ou en cas d'inconfort notable. Le paracétamol est réservé à l'échec de l'AINS. Il est à noter que le suivi de la saturation par une personne qui ne l'avait jamais fait auparavant a posé quelques difficultés et que la livraison de repas quotidiens a été organisée.

Jusqu'au 10e jour après le début des symptômes, l'auscultation pulmonaire est semblable à ce qu'elle était avant la maladie, avec une hypoventilation à hauteur de la lobectomie et quelques ronchis. Elle évolue alors avec apparition de râles crépitants secs diffus, modérément intenses. La saturation est mesurée entre 91 et 93% selon les moments. Une corticothérapie est entreprise (Dexaméthasone) de même qu'une antibiothérapie. Le choix se porte empiriquement sur l'azithromycine. Une biologie est recommandée mais ne sera jamais réalisée. Le scanner thoracique (J10) montrera une atteinte typique de Covid-19 au niveau des 2 poumons, de l'ordre de 30% avec une adénopathie pré-trachéale de 13x12mm.

Sous traitement, le patient évolue favorablement. Après 48h d'antibiotiques, la fièvre cède. Après 5 jours, le patient mange à nouveau, dort moins, mais se plaint toujours de myalgies et de ralentissement global. L'auscultation s'étant normalisée, la corticothérapie est interrompue. La situation s'étant bien améliorée, le patient ne souhaite plus maintenir le confinement mais le test antigénique reste positif. Ce dernier sera répété toutes les 48h et se négativera au J21, autorisant la levée de l'isolement. Il faudra un mois pour que l'état général soit complètement restauré.

Est-il nécessaire de préciser que le fils du patient sera lui aussi infecté, comme on pouvait s'y attendre. Le 10/11, légère céphalée attribuée à un manque de sommeil, le 11/11, auto-test positif, confirmé par PCR le 12/11.
Le jeune adulte présentera de la fièvre et une fatigue intense les 13 et 14/11 (journées passées au lit). Prise de vitamine D, zinc et d'acétylcystéine. Amélioration rapide de la situation, sans autre traitement, surveillance de l'oxygénation sanguine ne montrant aucune diminution et test antigénique négativé dès le 6e jour après le début des symptômes.

La Covid-19

La Covid-19, maladie systémique causée par le Sars-Cov-2, est responsable d'une mortalité non négligeable, essentiellement chez des patients présentant des facteurs de risque identifiés, mortalité réduite aujourd'hui grâce à la vaccination.

La prise en charge hospitalière c'est-à-dire le traitement des formes sévères, a évolué depuis les débuts de la pandémie grâce à une meilleure connaissance du virus. Les formes légères à modérées sont prises en charge à domicile. Lors des premières vagues, des recommandations inhabituelles pour les médecins de 1ère ligne ont été formulées : certains pays déconseillaient, d'autres interdisaient simplement la consultation médicale «classique» avec examen clinique. Ceci pouvait se comprendre vu la haute contagiosité du virus, la méconnaissance des moyens de protection pour le personnel soignant et l'absence de traitement ayant fait preuve d'efficacité.

Bien que les connaissances et les comportements aient évolué, il semble que la prise en charge à domicile ne soit pas toujours optimale et se limite encore aujourd'hui à la téléconsultation et au traitement symptomatique faisant appel quasi exclusivement au paracétamol.
L'objectif de cet article est de discuter des potentialités de prise en charge à domicile dans l'objectif de référer à l'hôpital suffisamment tôt - mais pas trop tôt - et éviter ainsi l'engorgement hospitalier.

Clinique

Après ± 5 jours d'incubation (parfois 2-3 jours), 70% des patients infectés développent des symptômes: fièvre, toux, voire dyspnée, asthénie, céphalées, myalgies, troubles digestifs, éruption cutanée, anosmie, agueusie… C'est la phase d'invasion virale. Chez certains patients, cette phase est suivie d'une aggravation de la symptomatologie respiratoire (environ 8-10 jours après le début des symptômes) qui correspond à une phase de réaction immunitaire inadaptée ou orage cytokinique.

La durée médiane de portage est de 14 jours mais de 20 jours chez les patients hospitalisés. Le virus reste présent durant la phase de décharge cytokinique.

Les recommandations nationales

Outre les mesures de prévention, de dépistage et d'isolement longuement détaillées, on peut trouver diverses recommandations thérapeutiques sur le site luxembourgeois de la Santé publique. La dernière version en ligne de «Covid-19 et bon usage des médicaments» [(1)] date du 10/09/2020 et s'adresse aux médecins hospitaliers. Les recommandations du Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses [(2)] datent quant à elles du 2/4/2020 (sites consultés le 19/12/2021).

Les recommandations internationales

Sur le site de l'EMA: si 82 traitements ont reçu un avis, 5 sont actuellement autorisés, 5 sont examinés pour autorisation, mais tous sont à usage hospitalier (site consulté le 19/12/21).

Prise en charge à domicile

Le cas décrit concerne un patient belge, pris en charge en Belgique, où le KCE a émis le 1/6/21 un arbre décisionnel pour la prise en charge intensive ambulatoire de patients adultes à un stade préoccupant dans un contexte de saturation des hôpitaux. [(3)]

Et pour les patients à un stade non préoccupant ?

L'OMS préconise de contacter son médecin par téléphone en cas d'aggravation des symptômes respiratoires, par exemple en cas de dyspnée. L'automédication est strictement déconseillée. Le traitement est symptomatique.

A l'heure où la toute grande majorité du personnel soignant sont vaccinés et «boostés» et où les mesures de protection individuelle sont facilement applicables, la place de la médecine de première ligne pourrait-elle évoluer dans le sens d'une prise en charge plus active avant le stade de la maladie sévère ou critique ? Nous proposons ci-dessous des pistes de réflexion qui permettraient peut-être de faciliter la tâche des hôpitaux. Il ne s'agit en rien de recommandations validées ni de traitements ayant fait preuve d'efficacité dans la Covid, mais bien d'adjuvants potentiels dans une pathologie où rien ne peut actuellement être proposé comme thérapeutique efficace.

Prise en charge intensive ambulatoire (KCE 1/06/2021)

(Télé)monitoring fréquent (au moins 2-3x/j) des paramètres vitaux effectué par le patient, l'entourage et/ou un professionnel de la santé

Thromboprophylaxie	Oxygénothérapie	Corticoïdes	Autres
Mobilisation § Hydratation chez tous les patients Enoxaparine SC 50 UI kg/j pendant 14 jours: • A envisager selon le jugement clinique chez tous les patients alités • Recommandée chez les patients alités avec facteur(s) de risque de thrombo-embolie veineuse • Ne pas ajouter à un traitement anticoagulant chronique	Lunettes nasales A démarrer si $SpO^2 \leq 94\%$ Ciblez $SpO^2 > 92\%$ sous oxygène max 4l/min Si pathologie respiratoire hypoxémiante chronique, cibler SpO^2 88-92% Commencez par 2l/min, contrôle après 30 min Si nécessaire augmentez par palier de 1l/min Respectez les mesures de sécurité Libérez rapidement le matériel inutilisé	Non recommandés systématiquement pour les patients ne requérant pas d'O^2 Si patients avec hypoxémie requérant de l'O^2: • Dexaméthasone per os 6mg/j pendant 10 jours OU • Méthylprednisolone 32mg/j pendant 10 jours	Paracétamol AINS (en l'absence de contre-indication) Antibiotiques seulement si surinfection bactérienne et selon BAPCOC IPP à envisager si AINS ou corticoïdes en plus de facteurs de risque de saignement gastro-intestinal

1. Identification des personnes à risque d'évolution vers une forme grave: anamnèse complète, reprenant la date du début des symptômes, le traitement en cours et le statut vaccinal (avec les dates).

2. Surveillance clinique

a. L'expérience hospitalière montre que **l'hypoxémie** peut précéder la dyspnée voire qu'il peut exister une hypoxémie sévère sans dyspnée. Par ailleurs, certains patients présentent une «hypoxémie heureuse» c'est-à-dire une non conscience de leurs symptômes/une sérénité anormale eu égard à leurs symptômes. Ceci impose une mesure objective répétée de la saturation dès que le diagnostic est posé. L'oxymètre de pouls est peu coûteux, renseigne sur les valeurs de base, permet les comparaisons et dès lors la détection précoce de l'évolution vers une forme sévère.

b. **L'anorexie** est un symptôme fréquent de la Covid. Insister sur une **hydratation optimale** est essentiel, en tenant compte des limites inhérentes au patient. Signes d'appel: soif, bouche/langue sèches, yeux enfoncés, pli de peau paresseux. Le suivi du poids quotidien, de la diurèse et de la coloration des urines par le patient peut aider.

c. Suivi de la **glycémie**, particulièrement chez les patients diabétiques.

d. Détection d'une **surinfection**: fait classiquement appel à l'auscultation, moyennant des mesures de protection strictes. L'expectoration productive est un signe d'appel.

Facteurs de risque d'évolution vers une forme grave [4]

> 65 ans
Diabète insulinodépendant non équilibré ou présentant des complications secondaires à leur pathologie *Certains intègrent les diabètes de types 1 et 2 sans précision du traitement ou du niveau d'équilibre*
Maladie cardiovasculaire : antécédents CV, HTA compliquée, antécédent d'AVC ou de coronaropathie, chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV *Certains intègrent l'HTA sans précision de niveau d'équilibre ou de complication*
Maladie chronique des voies respiratoires
Cancer sous traitement
Immunodépression congénitale ou acquise - Médicamenteuse : chimiothérapie anticancéreuse, immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie à dose immunosuppressive - Infection à VIH non contrôlée ou avec CD4 < 200/mm³ - Greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques - Hémopathie maligne en cours de traitement - Insuffisance rénale chronique (IRC) dialysée - Cirrhose au stade B ou C de la classification de Child-Pugh *Certains incluent l'IRC stades 3a à 5 et toute pathologie hépatique chronique*
Obésité morbide (IMC > 40 kg/m²) *Certains placent le seuil de l'IMC à 30kg/m²*
Femme enceinte *Certains excluent les femmes enceintes du groupe à risque*
Certains ajoutent: atteinte neurologique, syndrome de Down, infirmité motrice cérébrale, drépanocytose homozygote

3. Initiation d'un traitement de soutien

AINS vs paracétamol: la plupart des recommandations privilégient le paracétamol aux AINS pour soulager la fièvre et les douleurs dues à la Co-

vid. Cependant, plusieurs publications dont une méta-analyse récente [5] semblent ne montrer aucun effet délétère des AINS. Quant au paracétamol, la question a été posée de son innocuité, notamment chez les patients âgés [6], via son action déplétive sur le glutathion. Les recommandations devraient donc évoluer.

Hydroxychloroquine: elle apparaît sur les recommandations luxembourgeoises d'avril 2020, moyennant certaines précautions et le respect strict des contre-indications, notamment médicamenteuses. Les controverses concernant l'efficacité et l'innocuité de cette molécule dépassent le cadre du présent article. Si un traitement par hydroxychloroquine est envisagé, un ECG préalable est souhaitable.

Ivermectine: ce traitement fait l'objet de nombreuses études qui semblent favorables mais la molécule n'est commercialisée au Grand Duché que sous forme topique.

La spironolactone est également citée. Non seulement, elle réduirait l'œdème pulmonaire, mais manifesterait aussi un effet anti-fibrotique et anti-hyperinflammatoire [7]. Elle pourrait être une protection supplémentaire pour les patients à risque de pneumonie grave mais aucune étude clinique d'envergure ne permet de le confirmer.

L'anticoagulation préventive par HBPM trouve sa place dans les formes modérées, en l'absence de contre-indication et d'anticoagulation chronique, chez les patients alités/à risque thromboembolique

La corticothérapie systémique, de par son effet anti-inflammatoire, est indiquée à la phase hyperinflammatoire. Donnée trop tôt, elle pourrait diminuer l'immunité naturelle antivirale.

Les antibiotiques sont réservés aux surinfections bactériennes. L'amoxicilline-clavulanate est le choix de première intention. Beaucoup d'équipes suggèrent de couvrir les germes atypiques, de préférence par doxycycline (200mg/j) ou azithromycine (500mg J1 à jeun puis 250mg/j).

Supplément en vitamine D ?: il semble acquis qu'un déficit soit associé à une maladie plus grave et à une hausse de la mortalité [8] mais le lien de cause à effet n'est pas établi. L'effet favorable d'une supplémentation systématique n'a pas été démontré. La situation idéale est celle où la concentration est connue avant l'infection avec supplémentation en cas de déficit.

N-Acétylcystéine ?: considérant sa très faible toxicité, la N-Acétylcystéine, précurseur du glutathion a été proposée à la dose de 2x600mg per os pour ses potentiels avantages thérapeutiques si elle est utilisée à temps [9]. Elle fait actuellement l'objet d'études en phases 2 et 3.

Zinc ?: selon une méta-analyse récente [10] portant uniquement sur des patients hospitalisés, la supplémentation en Zn n'a eu aucun impact bénéfique sur l'évolution de la maladie en termes de mortalité ou survie à la sortie de l'hôpital. Aucune méta-analyse n'est disponible concernant les formes légères à modérées.

4. Surveillance paraclinique

(en fonction de l'évolution et moyennant mesures strictes de protection)

L'imagerie par scanner thoracique (sans contraste). Elle s'impose si la saturation en oxygène diminue ou si le patient présente un critère de gravité. Une atteinte > 30% (++ si bilatérale) ou une progression entre 2 examens successifs sont des critères d'hospitalisation.

La biologie sanguine: le bilan initial reprend NFS, urée, créatinine et ionogramme, transaminases, CPK, troponine, d-dimères, bilan inflammatoire (CRP, procalcitonine, ferritine). Le dosage d'IL-6 ne se fait généralement pas en routine ambulatoire.

Bactériologie en cas de suspicion de surinfection: analyse d'urines à la recherche des Ag urinaires Legionella/Pneumocoque, culture des expectorations, PCR grippe (dépistage combiné avec Sars-Cov2 possible).

ECG si l'hydroxychloroquine est envisagée.

Critères de gravité justifiant l'hospitalisation
Polypnée: fréquence respiratoire > 21/min
Hypoxémie: SaO^2 < 94% à l'air
Hypotension: PAS < 90mmHg
Déshydratation, AEG brutale, signes de sepsis
CRP > 50
Lymphopénie absolue < 1000/mm^3
Atteinte > 30% au scanner (++ si atteinte bilatérale) ou image de pneumonie bactérienne
Majoration des d-dimères ?

Références:
1. www.sante.public.lu/fr/support/faq/medicaments/faq-bon-usage-medicaments-fr.pdf (consulté le 19/12/2021)
2. www.sante.public.lu/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/covid-19/covid-19-annexes/covid19-strategie-therapeutique.pdf (consulté le 19/12/2021)
3 kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/Decision-aid-Worrisome%20patient-FR_01062021.pdf (consulté le 19/12/2021)
4. www.sante.public.lu/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/covid-19/covid-19-annexes/covid19-personnes-vunerables.pdf (mise à jour du 1/10/2020 – consulté le 19/12/2021)
5. Moore, Nicholas et al. "NSAIDs and COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis." Drug safety vol. 44,9 (2021): 929-938. doi:10.1007/s40264-021-01089-5 https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40264-021-01089-5.pdf
6. Pandolfi S, Simonetti V, Ricevuti G, Chirumbolo S. Paracetamol in the home treatment of early COVID-19 symptoms: A possible foe rather than a friend for elderly patients? J Med Virol. 2021 Oct;93(10):5704-5706. doi: 10.1002/jmv.27158. Epub 2021 Jun 30. Erratum in: J Med Virol. 2021 Nov 25;: PMID: 34170556; PMCID: PMC8426871. www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(21)00104-1/fulltext
7. Kotfis K, Lechowicz K, Drozdzal S, et al. COVID-19-The Potential Beneficial Therapeutic Effects of Spironolactone during SARS-CoV-2 Infection. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(1):71. Published 2021 Jan 17. doi:10.3390/ph14010071 www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7830835/
8. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. Crit Rev Food Sci Nutr. 2020 Nov 4:1-9. doi: 10.1080/10408398.2020.1841090. Epub ahead of print. Update in: Crit Rev Food Sci Nutr. 2021 Aug 12;:1-6. PMID: 33146028. www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2020.1841090
9. Shi, Zhongcheng, and Carlos A Puyo. "N-Acetylcysteine to Combat COVID-19: An Evidence Review." Therapeutics and clinical risk management vol. 16 1047-1055. 2 Nov. 2020, doi:10.2147/TCRM.S273700 www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7649937/
10. Szarpak L, Pruc M, Gasecka A, Jaguszewski MJ, Michalski T, Peacock FW, Smereka J, Pytkowska K, Filipiak KJ. Should we supplement zinc in COVID-19 patients? Evidence from a meta-analysis. Pol Arch Intern Med. 2021 Sep 30;131(9):802-807. doi: 10.20452/pamw.16048. Epub 2021 Jun 28. PMID: 34180610. www.mp.pl/paim/issue/article/16048/

MELANOMA

Hospital price (excl. VAT)	
Braftovi® 50mg x 28 caps	€ 596,44
Braftovi® 75mg x 42 caps	€ 1269,76
Mektovi® 15mg x 84 tabs	€ 2382,02

THE POWER TO GO BEYOND

BRAFTOVI® (encorafenib) capsules + **MEKTOVI®** (binimetinib) tablets

are indicated to be used as a combination for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation.[1,2]
Can be used in first or in later lines of treatment.

5-year follow-up[3] OS rate:
34.7%

Median OS[3]
33.6 mths

Median PFS[4]
14.9 mths

Tolerability, most common adverse reactions (>25%) were fatigue, GI-problems, arthralgia, blood CK increased myalgia and retinal detachment.[1,2]

Less than 1% of patients discontinued treatment due to pyrexia.[5]

pierrefabre-oncologie.be

Pierre Fabre Oncology

References: **1.** BRAFTOVI (Encorafenib) Summary of product characteristics, Pierre Fabre Medicament, 2021. **2.** MEKTOVI (Binimetinib) Summary of product characteristics, Pierre Fabre Medicament, 2021. **3.** Dummer R et al. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9507) https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/196699. **4.** P.A. Ascierto et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib of encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. European Journal of Cancer 126 (2020) 33-44. **5.** Gogas HJ et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. Eur J Cancer. 2019 Sep;119:97-106. doi: 10.1016/ j.ejca.2019.07.016. Epub 2019 Aug 19.

Belux-Mel-20210515-12/2021

Shortened SmPC for the combination therapy of Braftovi® 50 mg and 75 mg hard capsules and Mektovi® 15 mg film-coated tablets

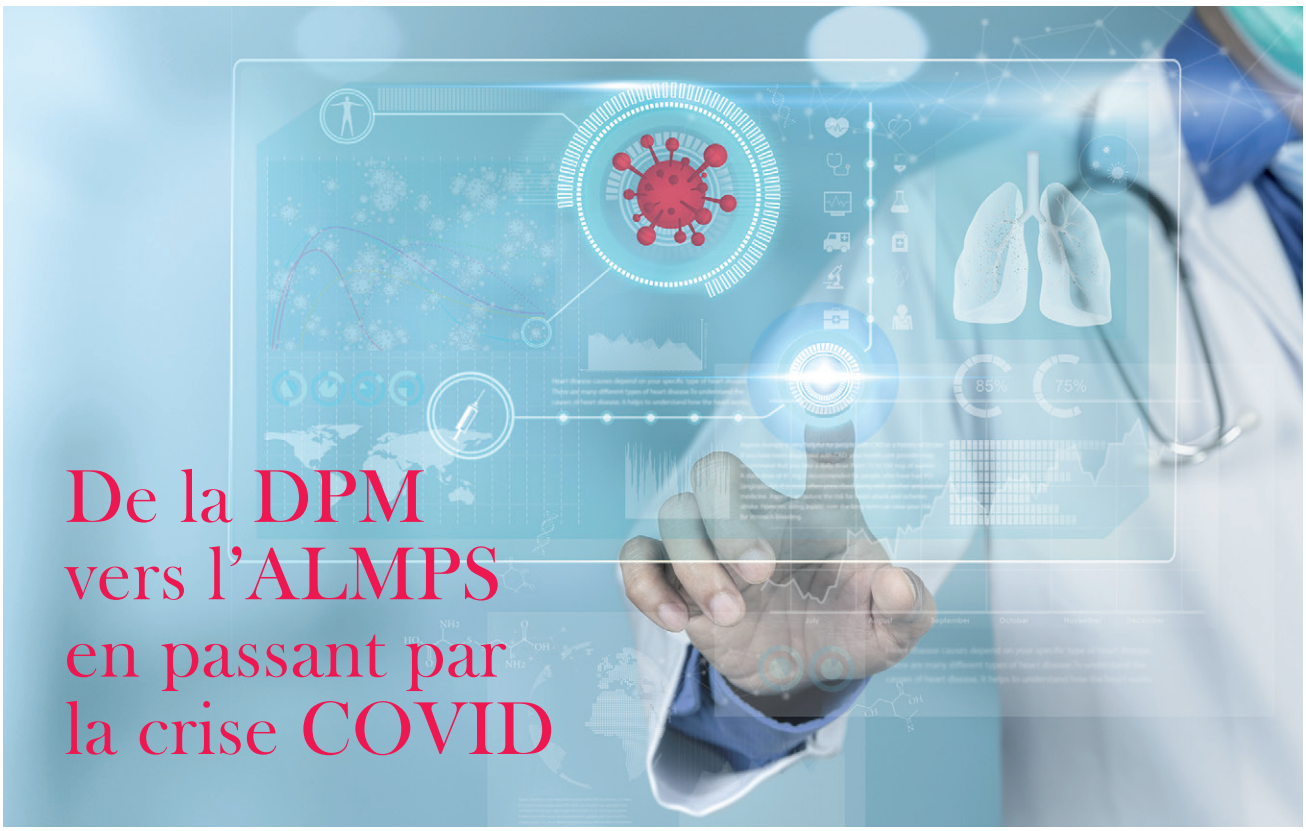
▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** Braftovi 50 mg and 75 mg hard capsules / Mektovi 15 mg film-coated tablets. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Braftovi 50 mg hard capsules: Each hard capsule contains 50 mg of encorafenib. Braftovi 75 mg hard capsules: Each hard capsule contains 75 mg of encorafenib. / Mektovi 15 mg filmcoated tablet: Each film-coated tablet contains 15 mg of binimetinib.- Excipient with known effect: Each film-coated tablet contains 133.5 mg of lactose monohydrate. **PHARMACEUTICAL FORM:** Hard capsule (capsule). Braftovi 50 mg hard capsules: Orange opaque cap and flesh opaque body, printed with a stylised "A" on the cap and "LGX 50mg" on the body. The length of the capsule is approximately 22 mm. Braftovi 75 mg hard capsules: Flesh coloured opaque cap and white opaque body, printed with a stylised "A" on the cap and "LGX 75mg" on the body. The length of the capsule is approximately 23 mm./ Film-coated tablet (tablet). Mektovi 15 mg film-coated tablets: Yellow to dark yellow, unscored biconvex, ovaloid film-coated tablets approximately 12 mm in length and 5 mm in width, with the "A" logo debossed on one side of the tablet and "15" on the other side. **THERAPEUTIC INDICATIONS:** Encorafenib is indicated: in combination with binimetinib for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation.(see sections 4.4 and 5.1 of the full SmPC) **POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION:** Encorafenib treatment in combination with binimetinib should be initiated and supervised under the responsibility of a physician experienced in the use of anticancer medicinal products. Posology: The recommended dose of encorafenib is 450 mg (six 75 mg capsules) once daily, when used in combination with binimetinib. / The recommended dose of binimetinib is 45 mg (three 15 mg tablets) twice daily, corresponding to a total daily dose of 90 mg approximately 12 hours apart. *Dose modification:* The management of adverse reactions may require dose reduction, temporary interruption or treatment discontinuation of encorafenib. **Recommended dose modifications for encorafenib when used in combination with binimetinib in melanoma indication:** Starting dose: 450 mg once daily - 1st dose reduction: 300 mg once daily - 2nd dose reduction: 200 mg once daily - Subsequent modification: There are limited data for dose reduction to 100 mg once daily. Encorafenib should be permanently discontinued if patient is unable to tolerate 100 mg once daily. Administration of encorafenib at a dose of 450 mg once daily as a single agent is not recommended. For patients receiving 45 mg binimetinib twice daily, the recommended reduced dose of binimetinib is 30 mg twice daily. Dose reduction below 30 mg twice daily is not recommended. Therapy should be discontinued if the patient is not able to tolerate 30 mg orally twice daily. If the adverse reaction that resulted in a dose reduction is under effective management, dose re-escalation to 45 mg twice daily may be considered. Dose re-escalation to 45 mg twice daily is not recommended if the dose reduction is due to left ventricular dysfunction (LVD) or any Grade 4 toxicity. If treatment-related toxicities occur when binimetinib is used in combination with encorafenib, then both treatments should be simultaneously dose reduced, interrupted or discontinued. Exceptions where dose reductions are necessary for encorafenib only (adverse reactions primarily related to encorafenib) are: palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (PPES), uveitis including iritis and iridocyclitis and QTc prolongation. If one of these toxicities occurs, see section 4.2. of encorafenib Summary of Product Characteristics (SmPC) for dose modification instructions for encorafenib. If binimetinib is temporarily interrupted, encorafenib should be reduced at 300 mg once daily during the time of binimetinib dose interruption as encorafenib is not well-tolerated at the dose of 450 mg as a single agent. If binimetinib is permanently discontinued, encorafenib should be discontinued. If encorafenib is temporarily interrupted, binimetinib should be interrupted. If encorafenib is permanently discontinued, then binimetinib should be discontinued. If treatment-related toxicities occur, then encorafenib and binimetinib should be simultaneously dose reduced, interrupted or discontinued. Dose modifications are necessary for binimetinib only (adverse reactions primarily related to binimetinib) for the following: retinal pigment epithelial detachment (RPED), retinal vein occlusion (RVO), interstitial lung disease/pneumonitis, cardiac dysfunction, creatine phosphokinase (CK) elevation and rhabdomyolysis, and venous thromboembolism (VTE). If one of these toxicities occurs, see section 4.2 of binimetinib SmPC for dose modification instructions for binimetinib. *Melanoma and colorectal cancer: For new primary cutaneous malignancies:* No dose modifications are required for encorafenib. *For new primary non-cutaneous RAS mutation-positive malignancies:* it should be considered to discontinue encorafenib permanently. **Recommended dose modifications for encorafenib when used in combination with binimetinib or in combination with cetuximab for selected adverse reactions** [a] *Cutaneous reactions:* Grade 2: Encorafenib / Binimetinib should be maintained. If rash worsens or does not improve within 2 weeks with treatment, encorafenib / binimetinib should be withheld until Grade 0 or 1 and then resumed at the same dose for encorafenib and at the same dose for binimetinib if first occurrence or resumed at a reduced dose if recurrent Grade 2 - Grade 3: Encorafenib / Binimetinib should be withheld until Grade 0 or 1 and resumed at the same dose if first occurrence, or resumed at a reduced dose if recurrent Grade 3. - Grade 4: Encorafenib / binimetinib should be permanently discontinued. *Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (PPES):* Grade 2: Encorafenib should be maintained and supportive measures such as topical therapy should be instituted. If not improved despite supportive therapy within 2 weeks, encorafenib should be withheld until improved to Grade 0 or 1 and treatment should be resumed at same dose level or at a reduced dose. - Grade 3: Encorafenib should be withheld, supportive measures such as topical therapy should be instituted, and the patient should be reassessed weekly. Encorafenib should be resumed at same dose level or at a reduced dose level when improved to Grade 0 or 1. *Uveitis including iritis and iridocyclitis:* Grade 1-3: If Grade 1 or 2 uveitis does not respond to specific (e.g. topical) ocular therapy or for Grade 3 uveitis, encorafenib should be withheld and ophthalmic monitoring should be repeated within 2 weeks. If uveitis is Grade 1 and it improves to Grade 0, then treatment should be resumed at the same dose. If uveitis is Grade 2 or 3 and it improves to Grade 0 or 1, then treatment should be resumed at a reduced dose. If not improved within 6 weeks, ophthalmic monitoring should be repeated and encorafenib should be permanently discontinued. - Grade 4: Encorafenib should be permanently discontinued and a follow up with ophthalmologic monitoring should be performed. *QTc Prolongation:* QTcF > 500 ms and change ≤ 60 ms from pre-treatment value: Encorafenib should be withheld (see monitoring in section 4.4 of the full SmPC). Encorafenib should be resumed at a reduced dose when QTcF ≤500 ms. Encorafenib should be discontinued if more than one recurrence. - QTcF>500 ms and increased by >60 ms from pre-treatment values: Encorafenib should be permanently discontinued (see monitoring in section 4.4 of the full SmPC). *Liver laboratory abnormalities:* Grade 2 (aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) >3x ≤5x upper limit of normal (ULN)): Encorafenib / Binimetinib should be maintained. If no improvement within 4 weeks, encorafenib should be withheld until improved to Grade 0 or 1 or to pretreatment/ baseline levels and then resumed at the same dose. / If no improvement within 2 weeks, binimetinib should be withheld until improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, and then resumed at the same dose. - First occurrence of Grade 3 (AST or ALT >5x ULN and blood bilirubin >2x ULN): Encorafenib / Binimetinib should be withheld for up to 4 weeks. If improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, it should be resumed at a reduced dose. If not improved, encorafenib / binimetinib should be permanently discontinued. - First occurrence of Grade 4 (AST or ALT >20 ULN): Encorafenib / Binimetinib should be withheld for up to 4 weeks. If improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, then it should be resumed at a reduced dose level. If not improved, encorafenib / binimetinib should be permanently discontinued. Or, encorafenib / binimetinib should be permanently discontinued. - Recurrent Grade 3 (AST or ALT > 5x ULN and blood bilirubin > 2x ULN): It should be considered to permanently discontinue encorafenib/ binimetinib. - Recurrent Grade 4 (AST or ALT > 20 ULN): Encorafenib / Binimetinib should be permanently discontinued. *Ocular events:* Symptomatic retinal pigment epithelial detachments (RPED) (Grade 2 or 3): Binimetinib should be withheld for up to 2 weeks and ophthalmic monitoring should be repeated including visual acuity assessment. If improved to Grade 0 or 1, binimetinib should be resumed at same dose. If improved to Grade 2, binimetinib should be resumed at a lower dose. If not improved to Grade 2, binimetinib should be permanently discontinued. - Symptomatic RPED (Grade 4) associated with reduced visual acuity (Grade 4): Binimetinib should be permanently discontinued. - Retinal vein occlusion (RVO): Binimetinib should be permanently discontinued. *Cardiac events:* Grade 2 Left ventricular ejection fraction (LVEF) decrease or asymptomatic, absolute decrease in LVEF of greater than 10 % from baseline that is below lower limit of normal (LLN): LVEF should be evaluated every 2 weeks. If asymptomatic: Binimetinib should be withheld for up to 4 weeks. Binimetinib should be resumed at a reduced dose if all of the following are present within 4 weeks: LVEF is at or above the LLN. Absolute decrease from baseline is 10 % or less. If the LVEF does not recover within 4 weeks, binimetinib should be permanently discontinued. - Grade 3 or 4 LVEF decrease or symptomatic left ventricular dysfunction (LVD): Binimetinib should be permanently discontinued. LVEF should be evaluated every 2 weeks until recovery. *Rhabdomyolysis/Creatine phosphokinase (CK) elevation:* Grade 3 (CK > 5 – 10x upper limit of normal (ULN)) asymptomatic: Binimetinib dose should be maintained and it should be ensured that patient is adequately hydrated. - Grade 4 (CK > 10x ULN) asymptomatic: Binimetinib should be withheld until improved to Grade 0 or 1. It should be ensured that patient has adequate hydration. - Grade 3 or grade 4 (CK > 5x ULN) with muscle symptoms or renal impairment: Binimetinib should be withheld until improved to Grade 0 or 1. If resolved within 4 weeks, binimetinib should be resumed at a reduced dose, or Binimetinib should be permanently discontinued. *Venous thromboembolism (VTE):* Uncomplicated deep vein thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE) ≤ Grade 3: Binimetinib should be withheld. If improved to Grade 0 or 1, binimetinib should be resumed at a reduced dose, or if not improved, binimetinib should be permanently discontinued. - Grade 4 PE: Binimetinib should be permanently discontinued. *Interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis:* Grade 2: Binimetinib should be withheld for up to 4 weeks. If improved to Grade 0 or 1, binimetinib should be resumed at reduced dose, or if not resolved within 4 weeks, binimetinib should be permanently discontinued. - Grade 3 or Grade 4: Binimetinib should be permanently discontinued. [a] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03. **Recommended dose modifications for encorafenib when used in combination with binimetinib or in combination with cetuximab for other adverse reactions:** Recurrent or intolerable Grade 2 adverse reactions / First occurrence of Grade 3 adverse reactions: Encorafenib / Binimetinib should be withheld for up to 4 weeks. If improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, it should be resumed at a reduced dose. If not improved, encorafenib / binimetinib should be permanently discontinued. - First occurrence of any Grade 4 adverse reaction: Encorafenib / Binimetinib should be withheld for up to 4 weeks. If improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, then it should be resumed at a reduced dose level. If not improved, encorafenib / binimetinib should be permanently discontinued. Or, encorafenib / binimetinib should be permanently discontinued. - Recurrent Grade 3 adverse reactions: Permanent discontinuation of encorafenib / binimetinib should be considered. - Recurrent Grade 4 adverse reactions: Encorafenib / Binimetinib should be permanently discontinued. *Duration of treatment:* Treatment should continue until the patient no longer derives benefit or the development of unacceptable toxicity. *Missed doses:* If a dose of encorafenib is missed, the patient should only take the missed dose if it is more than 12 hours until the next scheduled dose. If a dose of binimetinib is missed, it should not be taken if it is less than 6 hours until the next dose is due. *Vomiting:* In case of vomiting after administration of encorafenib / binimetinib, the patient should not take an additional dose and should take the next scheduled dose. <u>*Special populations: Elderly patients:*</u> No dose adjustment is required for patients aged 65 years and older (see section 5.2 of the full SmPC). *Hepatic impairment:* Patients with mild to severe hepatic impairment may have increased encorafenib exposure (see section 5.2 of the full SmPC). Administration of encorafenib should be undertaken with caution at a dose of 300 mg once daily in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A). No dosing recommendation can be made in patients with moderate (Child-Pugh Class B) or severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment. Concerning binimetinib, no dose adjustment is required in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A). As encorafenib is not recommended in patients with moderate (Child Pugh B) or severe hepatic impairment (Child-Pugh C), administration of binimetinib is not recommended in these patients *Renal impairment:* No dose adjustment is required for patients with mild or moderate renal impairment based on a population pharmacokinetics (PK) analysis. There are no clinical data with encorafenib in patients with severe renal impairment. Therefore, the potential need for dose adjustment cannot be determined. Encorafenib should be used with caution in patients with severe renal impairment (see sections 4.4 and 5.2 of the full SmPC). As for binimetinib, no dose adjustment is recommended for patients with renal impairment (see section 5.2 of the full SmPC). *Paediatric population:* The safety and efficacy of encorafenib / binimetinib have not yet been established in children and adolescents. No data are available. <u>Method of administration:</u> Braftovi / Mektovi is for oral use. The capsules/tablets are to be swallowed whole with water. They may be taken with or without food. The concomitant administration of encorafenib with grapefruit juice should be avoided (see sections 4.4 and 4.5 of the full SmPC). **CONTRAINDICATIONS:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **UNDESIRABLE EFFECTS:** <u>Summary of safety profile:</u> The safety of encorafenib (450 mg orally once daily) in combination with binimetinib (45 mg orally twice daily) was evaluated in 274 patients with BRAF V600 mutant unresectable or metastatic melanoma (hereafter referred to as the pooled Combo 450 population), based on two Phase II studies (CMEK162X2110 and CLGX818X2109) and one Phase III study (CMEK162B2301, Part 1). At the recommended dose (n = 274) in patients with unresectable or metastatic melanoma, the most common adverse reactions (>25%) occurring in patients treated with encorafenib administered with binimetinib were fatigue, nausea, diarrhoea, vomiting, retinal detachment, abdominal pain, arthralgia, blood CK increased and myalgia. The safety of encorafenib (300 mg orally once daily) in combination with binimetinib (45 mg orally twice daily) was evaluated in 257 patients with BRAF V600 mutant unresectable or metastatic melanoma (hereafter referred to as the Combo 300 population), based on the Phase III study (CMEK162B2301, Part 2). The most common adverse reactions (>25%) occurring in patients treated with encorafenib 300 mg administered with binimetinib were fatigue, nausea and diarrhoea. The encorafenib single agent (300 mg orally once daily) safety profile is based on data from 217 patients with unresectable or metastatic BRAF V600-mutant melanoma (hereafter referred to as the pooled encorafenib 300 population). The most common adverse drug reactions (ADRs) (>25%) reported with encorafenib 300 were hyperkeratosis, alopecia, PPES, fatigue, rash, arthralgia, dry skin, nausea, myalgia, headache, vomiting and pruritus. <u>Tabulated list of adverse reactions:</u> Adverse reactions are listed below by MedDRA body system organ class and the following frequency convention: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. **Adverse reactions : *Encorafenib 450 mg in combination with binimetinib (n = 274):*** **Neoplasms benign, malignant and unspecified:** Common: cuSCC[a]; Basal cell carcinoma*; Skin papilloma* **- Blood and lymphatic system disorders:** Very common: Anaemia **- Immune system disorders:** Common: Hypersensitivity[b] **- Nervous system disorders:** Very common: Neuropathy peripheral*;

Dizziness*; Headache* - Common: Dysgeusia* - Uncommon: Facial paresis[c] **- Eye disorders:** Very common: Visual impairment*; RPED* - Common: Uveitis* **- Cardiac disorders:** Common: LVD[h] **- Vascular disorders:** Very common: Haemorrhage[i] ; Hypertension* - Common: VTE[j] **- Gastrointestinal disorders:** Very common: Nausea; Vomiting*; Constipation; Abdominal pain*; Diarrhoea* - Common: Colitis[k] – Uncommon: Pancreatitis* **- Skin and subcutaneous tissue disorders:** Very common: Hyperkeratosis*; Rash*; Dry skin*; Pruritus*; Alopecia* - Common: Dermatitis acneiform*; PPES; Erythema*; Panniculitis*; Photosensitivity* **- Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Very common: Arthralgia*; Muscular disorders/Myalgia[l]; Pain in extremity; Back pain – Uncommon: Rhabdomyolysis **- Renal and urinary disorders:** Common: Renal failure* **- General disorders and administration site conditions:** Very common: Fatigue*; Pyrexia*; Peripheral oedema[m] **- Investigations:** Very common : Blood creatine phosphokinase increased; Gamma-glutamyl transferase (GGT) increased* ; Transaminase increased* - Common: Blood alkaline phosphatase increased; Blood creatinine increased*; Amylase increased; Lipase increased. *composite terms which included more than one preferred term; [a] includes, but not limited to, keratoacanthoma, squamous cell carcinoma; [b] includes, but not limited to, angioedema, drug hypersensitivity, hypersensitivity, hypersensitivity vasculitis, urticaria and anaphylactic reaction; [c] includes facial nerve disorder, facial paralysis, facial paresis; [h] includes left ventricular dysfunction, ejection fraction decreased, cardiac failure and ejection fraction abnormal; [i] includes haemorrhage at various sites including cerebral haemorrhage; [j] includes, but not limited to, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, embolism, thrombophlebitis, thrombophlebitis superficial and thrombosis; [k] includes colitis, colitis ulcerative, enterocolitis and proctitis; [l] includes myalgia, muscular weakness, muscle spasm, muscle injury, myopathy, myositis; [m] includes, but not limited to, fluid retention, peripheral oedema, localised oedema. When encorafenib was used at a dose of 300 mg once daily in combination with binimetinib 45 mg twice daily (Combo 300) in study CMEK162B2301-Part 2, the frequency category was lower compared to the pooled Combo 450 population for the following adverse reactions: anemia, peripheral neuropathy, haemorrhage, hypertension, pruritus (common); and colitis, increased amylase and increased lipase (uncommon). Description of selected adverse reactions: *Cutaneous malignancies: Cutaneous squamous cell carcinoma :* In the pooled Combo 450 population, cuSCC including keratoacanthomas was observed in 3.3% (9/274) of patients. The median time to onset of the first event of cuSCC (all grades) was 6.5 months (range 1.0 to 22.8 months). In the pooled encorafenib 300 population, cuSCC was reported in 7.4% (16/217) patients. For patients in the Phase III study (CMEK162B2301) who developed cuSCC, the median time to onset of the first event of cuSCC (all grades) was 2.3 months (range 0.3 to 12.0 months). *New primary melanoma:* In the pooled encorafenib 300 population, new primary melanoma events occurred in 4.1% of patients (9 /217) and was reported as Grade 1 in 1.4% (3/217) of patients, Grade 2 in 2.1% (4/217) of patients, Grade 3 in 0.5% (1/217) of patients and Grade 4 in 0.5% (1/217) of patients. *Ocular events:* In the pooled Combo 450 population, uveitis was reported in 4.4% (12/274) of patients, and was Grade 1 in 0.4% (1/274), Grade 2 in 3.6% (10/274) and Grade 3 in 0.4% (1/274). Visual impairment, including blurred vision and reduced visual acuity, occurred in 21.5% (59/274) of patients. Uveitis and visual impairment were generally reversible. RPED occured in 29.6 % (81/274) of patients, most of them had Grade 1-2 and 1.8% (5/274) had Grade 3 events. RPED was Grade 1 (asymptomatic) in 21.2 % (58/274) of patients, Grade 2 in 6.6 % (18/274) of patients and Grade 3 in 1.8 % (5/274) of patients. Most events were reported as retinopathy, retinal detachment, subretinal fluid, macular oedema, and chorioretinopathy and led to dose interruptions or dose modifications in 4.7 % (13/274) of patients. The median time to onset of the first event of RPED (all grades) was 1.5 month (range 0.03 to 17.5 months). In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, RPED was observed in 12.5% (32/257) of patients with 0.4% (1/257) Grade 4 event. *Left ventricular dysfunction:* LVD was reported when encorafenib is used in combination with binimetinib in melanoma patients. In the pooled Combo 450 population, LVD was reported in 8.4 % (23/274) of patients. Grade 3 events occurred in 1.1 % (3/274) of patients. LVD led to treatment discontinuation in 0.4% (1/274) of patients and led to dose interruptions or dose reductions in 6.6 % (18/274) of patients. The median time to first occurrence of LVD (any grade) was 4.4 months (range 0.03 to 21.3 months) in patients who developed an LVEF below 50 %. The mean LVEF value dropped by 5.9 % in the pooled Combo 450 population, from a mean of 63.9 % at baseline to 58.1 %. LVD was generally reversible following dose reduction or dose interruption. *Haemorrhage:* Haemorrhagic events were observed in 17.9% (49/274) of patients in the pooled Combo 450 population. Most events were Grade 1 or 2 (14.6%) and 3.3% were Grade 3-4 events. Few patients required dose interruptions or dose reductions (0.7% or 2/274). Haemorrhagic events led to discontinuation of treatment in 1.1% (3/274) of patients. The most frequent haemorrhagic events were haematuria in 3.3% (9/274) of patients, rectal haemorrhage in 2.9% (8/274) and haematochezia in 2.9% (8/274) of patients. Fatal gastric ulcer haemorrhage, with multiple organ failure as a concurrent cause of death, occurred in one patient. Cerebral haemorrhage was reported in 1.5% (4/274) of patients, with fatal outcome in 3 patients. All events occurred in the setting of new or progressive brain metastases. In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, haemorrhagic events were observed in 6.6% (17/257) of patients and were Grade 3-4 in 1.6% (4/257) of patients. Hypertension: Hypertension was reported when encorafenib was used in combination with binimetinib in melanoma patients. New onset elevated blood pressure or worsening of pre-existing hypertension were reported in 11.7 % (32/274) of patients treated with the Combo 450. Hypertension events were reported as Grade 3 in 5.5 % (15/274) of patients, including hypertensive crisis (0.4 % (1/274)). Hypertension led to dose interruption or adjustment in 2.9 % of patients. Hypertensive adverse reactions required additional therapy in 8.0 % (22/274) of patients. *Venous thromboembolism:* VTE was reported when encorafenib is used in combination with binimetinib in melanoma patients. In patients treated with Combo 450, VTE occurred in 4.7 % (13/274) of patients, including 2.2 % (6/274) of patients who developed pulmonary embolism. In the pooled Combo 450 population, VTE was reported as Grade 1 or 2 in 3.6 % (10/274) of patients and Grade 3 or 4 in 1.1 % (3/274) of patients. VTE led to dose interruptions or dose modifications in 1.1 % (3/274) patients and to additional therapy in 4.7 % (13/274) of patients. *Pancreatitis:* In the pooled Combo 450 population, pancreatic enzyme elevation, mostly asymptomatic, was reported. Amylase and lipase elevations were reported in 3.3% (9/274) and 5.1% (14/274) of patients, respectively. Pancreatitis was reported in 0.7% (2/274) of patients. Both patients experienced Grade 3 events. Pancreatitis led to dose interruption in (0.4 %) 1/274 of patients. *Dermatologic reactions: Rash:* In the pooled Combo 450 population, rash occurred in 19.7% (54/274) of patients. Most events were mild, with Grade 3 or 4 events reported in 0.7% (2/274) of patients. Rash led to discontinuation in 0.4% (1/274) patients and to dose interruption or dose modification in 1.1% (3/274) of patients. In the pooled encorafenib 300 population, rash was reported in 43.3% (94/217) of patients. Most events were mild, with Grade 3 or 4 events reported in 4.6% (10/217) of patients. Rash led to discontinuation in 0.5% (1/217) of patients and to dose interruption or dose modification in 7.4% (16/217) of patients. *Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (PPES):* PPES was reported in 6.2% (17/274) of patients in the pooled Combo 450 population. All the PPES adverse reactions were either Grade 1 (3.3%) or Grade 2 (2.9%). Dose interruption or dose modification occurred in 1.1% (3/274) of patients. In the Combo 300 arm in Part 2 of the pivotal study, PPES was observed in 3.9% (10/257) of patients with Grade 3 reported in 0.4% (1/257) of patients. In the pooled encorafenib 300 population, PPES was reported in 51.6% (112/217) of patients. Most events were mild-moderate: Grade 1 in 12.4% (27/217) of patients, Grade 2 in 26.7% (58/217) and Grade 3 in 12.4% (27/217) of patients. PPES led to discontinuation in 4.1% (9/217) of patients and to dose interruption or dose modification in 23.0% (50/217) of patients. *Dermatitis acneiform:* Dermatitis acneiform was reported when encorafenib is used in combination with binimetinib. In patients treated with Combo 450, dermatitis acneiform occurred in 4.4 % (12/274) of patients, was Grade 1 and 2 and no event led to treatment discontinuation. Dose modification was reported in 0.7 % (2/274) of patients. *Photosensitivity:* In the pooled Combo 450 population, photosensitivity was observed in 4.0% (11/274) of patients. Most events were Grade 1-2, with Grade 3 reported in 0.4% (1/274) of patients and no event led to discontinuation. Dose interruption or dose modification was reported in 0.4% (1/274) of patients. In the pooled encorafenib 300 population, photosensitivity was reported in 4.1% (9/217) of patients. All events were Grade 1-2. No event required discontinuation, dose modification or interruption. *Facial paresis:* In the pooled Combo 450 population, facial paresis occurred in 0.7% (2/274) of patients including Grade 3 in 0.4% (1/274) of patients. The events were reversible, and no event led to treatment discontinuation. Dose interruption or modification was reported in 0.4% (1/274) of patients. In the pooled encorafenib 300 population, facial paresis was observed in 7.4% (16/217) of patients. Most events were mild-moderate: Grade 1 in 2.3% (5/217); Grade 2 in 3.7% (8/217) and Grade 3 in 1.4% (3/217) of patients. The median time to onset of the first event of facial paresis was 0.3 months (range 0.1 to 12.1 months). Facial paresis was generally reversible and led to treatment discontinuation in 0.9% (2/217). Dose interruption or modification was reported in 3.7% (8/217) and symptomatic treatment including corticosteroids was reported in 5.1% (11/217) of patients. *CK elevation/rhabdomyolysis:* CK elevation and rhabdomyolysis occurred when encorafenib is used in combination with binimetinib in melanoma patients. In the pooled Combo 450 population, mostly mild asymptomatic blood CK elevation was reported in 27.0 % (74/274) of patients. The incidence of Grade 3 or 4 adverse reactions was 5.8 % (16/274). The median time to onset of the first event was 2.7 months (range: 0.5 to 17.5 months). Rhabdomyolysis was reported in 0.4 % (1/274) of patients treated with encorafenib in combination with binimetinib. In this patient, rhabdomyolysis was observed with concomitant symptomatic Grade 4 CK elevation. *Renal dysfunction:* In the pooled Combo 450 population, mild, mostly Grade 1, asymptomatic blood creatinine elevation was noted in 6.2% (17/274) of patients treated with the Combo 450 mg. The incidence of Grade 3 or 4 elevation was 0.7% (2/274). Renal failure events, including acute kidney injury and renal impairment, were reported in 3.3% (9/274) patients treated with encorafenib and binimetinib with Grade 3 or 4 events in 2.2% (6/274) of patients. Renal failure was generally reversible with dose interruption, rehydration and other general supportive measures. *Liver laboratory abnormality:* The incidences of liver laboratory abnormalities reported in the pooled Combo 450 population are listed below: Increased transaminases: 15.7% (43/274) overall – Grade 3-4: 5.5% (15/274) / Increased GGT: 14.6% (40/274) overall – Grade 3-4: 8.4% (23/274). In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, the incidence of liver laboratory abnormalities was: Increased transaminases: 13.2% (34/257) overall – Grade 3-4: 5.4% (14/257) / Increased GGT: 14.0% (36/257) overall – Grade 3-4: 4.7% (12/257). *Gastrointestinal disorders:* In the pooled Combo 450 population, diarrhoea was observed in 38% (104/274) of patients and was Grade 3-4 in 3.3% (9/274) patients. Diarrhoea led to treatment discontinuation in 0.4% of patients and to dose interruption or dose modification in 4.4% of patients. Constipation occurred in 24.1% (66/274) of patients and was Grade 1 or 2. Abdominal pain was reported in 27.4% (75/274) of patients and was Grade 3 in 2.6% (7/274) patients. Nausea occurred in 41.6% (114/274) with Grade 3 or 4 observed in 2.6% (7/274) of patients. Vomiting occurred in 28.1% (77/274) of patients with Grade 3 or 4 reported in 2.2% (6/274) of patients. In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, nausea was observed in 27.2% (70/257) of patients and was Grade 3 in 1.6% (4/257) of patients. Vomiting occurred in 15.2% (39/257) of patients with Grade 3 reported in 0.4% (1/257) of patients. Diarrhoea occurred in 28.4% (73/257) of patients with Grade 3 reported in 1.6% (4/257) of patients. Gastrointestinal disorders were typically managed with standard therapy. *Anaemia:* In the pooled Combo 450 population, anaemia was reported in 19.7% (54/274) of patients; 4.7% (13/274) patients had a Grade 3 or 4. No patients discontinued treatment due to anaemia, 1.5% (4/274) required dose interruption or dose modification. In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, anaemia was observed in 9.7% (25/257) of patients with Grade 3-4 reported in 2.7% (7/257) patients. *Headache:* In the pooled Combo 450 population, headache occurred in 21.5% (59/274) of patients, including Grade 3 in 1.5% (4/274) of patients. In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, headache was reported in 12.1% (31/257) of patients and was Grade 3 in 0.4% (1/257) of patients. Fatigue: In the pooled Combo 450 population, fatigue occurred in 43.8% (120/274) of patients including Grade 3 in 2.9% (8/274) of patients. In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, fatigue was observed in 33.5% (86/257) of patients with 1.6% (4/257) Grade 3-4 events. Special populations: *Elderly:* In patients treated with Combo 450 (n = 274), 194 patients (70.8%) were <65 years old, 65 patients (23.7%) were 65 -74 years old and 15 patients (5.5%) were aged > 75. No overall differences in safety or efficacy were observed between elderly patients (≥ 65) and younger patients. The proportions of patients experiencing adverse events (AE) and serious adverse events (SAE) were similar in patients aged <65 years and those aged ≥65 years. The most common AEs reported with a higher incidence in patients aged ≥ 65 years compared to patients aged < 65 years included diarrhoea, pruritus, GGT and blood phosphatase alkaline elevation. 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: Belgium: Federal Agency of Drugs and Health Products, Vigilance Division, Eurostation II Victor Horta Place 40/40 ; B-1060 Brussels; Postbus 97 B-1000 Brussels Madou; Web Site: www.fagg.be; Email: adversedrugreactions@fagg-afmps.be; Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX; Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87; Fax : (+33) 3 83 65 61 33; E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments Allée Marconi - Villa Louvigny L-2120 Luxembourg ; Tél. : (+352) 2478 5592 ; Fax : (+352) 2479 5615 ; E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu; Link pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie medicaments/index.html ; **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Pierre Fabre Médicament, 45 place Abel Gance 92100 Boulogne-Billancourt France. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** Braftovi 50 mg hard capsules: EU/1/18/1314/001 28 hard capsules, EU/1/18/1314/003 112 hard capsules; Braftovi 75 mg hard capsules: EU/1/18/1314/002 42 hard capsules, EU/1/18/1314/004 168 hard capsules; Mektovi 15 mg film-coated tablets: EU/1/18/1315/001 84 film-coated tablets, EU/1/18/1315/002 168 film-coated tablets. **STATUS OF DELIVERY:** Medicine subject to medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** August 2021. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

Pierre Fabre Oncology

BRAFTOVI® (encorafenib) capsules + MEKTOVI® (binimetinib) tablets

Une rubrique originale de Semper Luxembourg
en collaboration avec la Division de la Pharmacie et des Médicaments
Sous la Direction du Dr Anna Chioti



De la DPM vers l'ALMPS en passant par la crise COVID

Comment la Division de la Pharmacie et des Médicaments s'est adaptée à la gestion de la crise COVID. Comment elle se modernise et se transforme progressivement pour donner naissance à l'Agence Luxembourgeoise des Médicaments et Produits de Santé (ALMPS).

Les questions suscitées par l'arrivée des vaccins anti-Covid ont mis en avant le rôle des agences de sécurité sanitaire et plus particulièrement des autorités compétentes en charge des médicaments et des produits de santé. Au Luxembourg, les questions relatives aux médicaments et produits pharmaceutiques en général et en particulier leur fabrication, leur contrôle, leur mise sur le marché, leur publicité, leur distribution, leur importation et leur exportation sont de la compétence de la Division de la Pharmacie et des Médicaments (DPM). Le rôle de cette dernière a évolué au fil du temps, mais nous verrons qu'il a pris une ampleur considérable depuis l'arrivée des vaccins anti-COVID.

Suite à des questions récurrentes du terrain, il s'avère que l'organisation du contrôle des médicaments et des produits de santé au Luxembourg par la DPM est une activité assez méconnue du public mais aussi des professionnels de santé.

De par sa complexité, de par le nombre conséquent de lois et règlements qui l'encadrent et de par son interaction avec les différents acteurs de la surveillance du marché et de la sécurité sanitaire, l'activité de contrôle des médicaments devient difficile à cerner et à comprendre.

C'est pourquoi, la DPM communique sur ses activités depuis septembre 2019 dans la désormais établie «Rubrique Regulatory» du *Semper,* mais aussi à travers des présentations thématiques lors d'événements et des séances de formations professionnelles.
Les circulaires à l'attention des professionnels de santé sont désormais également accessibles via l'application Telegram de la Direction de la santé et le site de la DPM continue à être alimenté en informations utiles.

Après une introduction historique sur le rôle des agences et de la législation luxembourgeoise, ce numéro vous propose une rétrospective sur les réalisations de la DPM avec pour objectif de mettre en lumière ses activités principales, désormais structurées en piliers d'activité spécifiques pour se rapprocher de celles d'une vraie agence ou autorité compétente, mais aussi de préciser son rôle étendu dans la gestion de la crise COVID.

Contexte historique général du contrôle des médicaments

Au cours du XIXe siècle, la qualité des produits pharmaceutiques devient une véritable préoccupation des pouvoirs publics et des «polices des remèdes» voient le jour dans un souci de lutter contre le charlatanisme et la contrefaçon.

Par la suite, les avancées dues à l'industrialisation ont nécessité la mise en place de systèmes de supervision plus sophistiqués suite à la politisation de la santé publique, aux innovations scientifiques, et suite à de graves scandales sanitaires.

Ce sont malheureusement les accidents sanitaires qui vont permettre de renforcer le contrôle de la production pharmaceutique.

En 1906, aux Etats-Unis, la commercialisation de médicaments frelatés provoque une vague d'intoxication mortelle qui conduit à l'adoption d'une première législation de contrôle des denrées alimentaires et des médicaments, ainsi qu'à la création de la *Food and Drug Administration* (FDA).

La réglementation se durcit en 1938, après une seconde crise sanitaire liée à l'ingestion toxique de l'élixir de sulfanilamide, médicament distribué tout juste après la reconnaissance de l'efficacité thérapeutique des sulfamides contre des infections comme la pneumonie.

Avant toute commercialisation, les compagnies pharmaceutiques seront désormais tenues de mener des tests de sécurité sur les animaux et d'en soumettre les résultats à la FDA.

L'Europe sera amenée à son tour, à créer des instances similaires. En France notamment, un scandale sanitaire éclate en 1954, où une centaine de personnes meurent après avoir consommé du Stalinon, un médicament à base d'étain prescrit contre la furonculose. Le procès de l'entreprise révèle un dysfonctionnement de toute la chaîne de distribution du médicament: essais cliniques insuffisants, contrôle de qualité déficient, et un simple visa ministériel qui ne suffit pas à garantir la sécurité du produit…

L'adoption d'une directive européenne en 1965 harmonise enfin les procédures nationales pour l'enregistrement des médicaments, fondées sur un dossier détaillé que le fabricant doit fournir.

Celui-ci doit garantir: la qualité pharmaceutique (composition, stabilité, reproductibilité à grande échelle...), la sécurité d'emploi (effets indésirables, précautions d'emploi...) et l'efficacité du médicament (données des essais cliniques du produit).

Après examen de ces trois critères (qualité, efficacité et sécurité), les experts évaluent le «rapport bénéfice/risque» du médicament et délivrent une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour une durée de cinq ans. Ces dispositions jettent les bases de l'Agence européenne du médicament (EMA), créée à Londres en 1995 pour coordonner et centraliser l'enregistrement des médicaments dans la Communauté européenne.

A l'échelle internationale, l'immense crise sanitaire de la thalidomide contribue à l'adoption des normes sur le marché des médicaments encore plus strictes dans les années 1960.

La thalidomide était utilisée dans des spécialités contre la toux et la nausée vendues dans plusieurs dizaines de pays. Le succès commercial était immense, favorisé par des campagnes publicitaires de son fabricant auprès

«Ce sont malheureusement les accidents sanitaires qui vont permettre de renforcer le contrôle de la production pharmaceutique.»

des médecins, les incitant à prescrire le médicament aux femmes enceintes. A partir de 1961, plus de 10 000 malformations chez les nouveau-nés sont signalées en Europe, Australie et Canada. Il devient alors urgent d'améliorer la communication internationale sur les effets médicamenteux indésirables.

L'OMS lance alors un programme de surveillance international avec la constitution de centres de pharmacovigilance dans 10 pays en 1963. Depuis 1971, ils sont sous la dépendance du Centre mondial de pharmacovigilance.

Aujourd'hui basé à Uppsala en Suède, l'UMC (*Uppsala Monitoring Center*) a pour mission de recueillir les données des centres nationaux de pharmacovigilance des États membres de l'OMS, concernant les signaux de nouveaux effets indésirables des médicaments.

En 2020, la DPM a permis au Luxembourg de rejoindre le réseau de pharmacovigilance de l'OMS où elle est point focal pour l'UMC.

Le contexte historique luxembourgeois

A l'instar de l'évolution des législations pour l'établissement des agences de surveillance des médicaments dans les autres pays, on notera ci-dessous l'évolution propre au Luxembourg de la fonction de «police médicale» vers les missions variées de la DPM telles que nous les connaissons aujourd'hui, au travers de quelques textes pertinents:

- L'**ordonnance royale grand-ducale modifiée du 12 octobre 1841** portant organisation du service médical, dans sa sixième section décrit ***«la manière de constater les délits de police médicale et des pénalités»*** et on peut y lire que «les officines […] seront visitées au moins une fois par an. Le collège médical déléguera à cet effet un ou plusieurs de ses membres. Ces délégués devront être accompagnés par un agent de la police judiciaire, chargé de constater, le cas échéant, les délits».

- La **Loi du 6 avril 1881** sur la falsification des denrées et boissons alimentaires: «*le commerce de denrées et boissons alimentaires et médicamenteuses,…, est* ***soumis à la surveillance de l'autorité».*** Cette autorité était représentée à l'époque par des ***«fonctionnaires et agents de la police générale ou locale».***

- La **Loi du 28 avril 1922** concernant la préparation et la vente des médicaments et des substances toxiques, est plutôt axée sur le volet des inspections en précisant que **«les agents du Gouvernement chargés de cette inspection ont la qualité d'officiers de la police judiciaire».**

- L'**Arrêté grand-ducal du 12 juillet 1927** portant réglementation de la préparation, de la conservation et de la vente en gros des substances médicamenteuses et des produits pharmaceutiques en général, stipule qu'«*indépendamment des* ***officiers de police judiciaire, les inspecteurs des pharmacies et les délégués du Collège médical*** *ont mission de veiller à l'application du présent arrêté».*

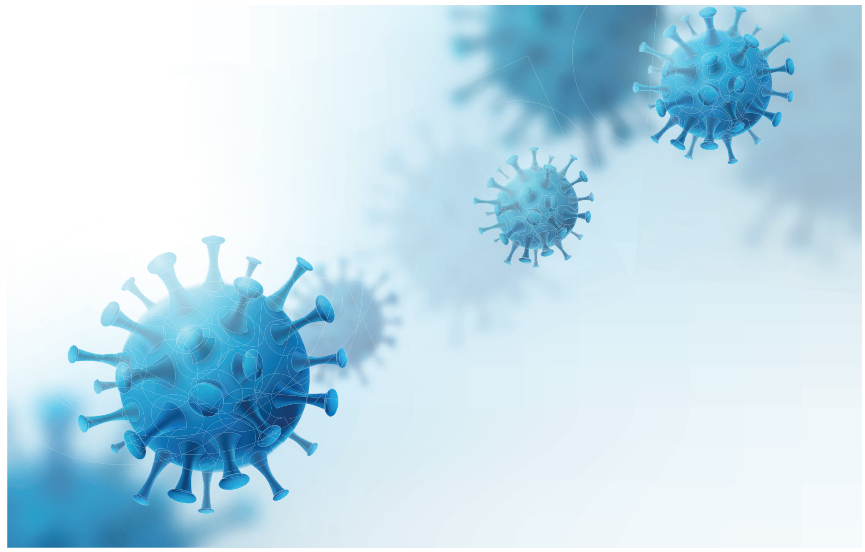
- Le **Règlement grand-ducal du 11 juin 1948** portant réorganisation du service de l'inspection des pharmacies, des dépôts de médicaments, des drogueries, des fabriques de substances toxiques et médicamenteuses ainsi que des locaux servant au débit ou au dépôt de ces substances, établit la fonction d'***«agent portant le titre d'inspecteur des pharmacies»***

«A l'échelle internationale, l'immense crise sanitaire de la thalidomide contribue à l'adoption des normes sur le marché des médicaments encore plus strictes dans les années 1960.»

- L'**Arrêté grand-ducal du 25 septembre 1953**, portant règlement d'exécution de la loi du 28 avril 1922 sur la préparation et la vente des médicaments toxiques, dans son article 16, stipule qu'*«indépendamment des officiers de la police judiciaire, le Médecin-Directeur de la Santé publique, les **médecins-inspecteurs et le médecin inspecteur adjoint** ont mission de veiller à l'application des dispositions de la loi du 28 avril 1922 et des arrêtés pris pour son exécution».*

- La **loi du 24 novembre 2015** modifiant la loi modifiée du 21 novembre 1980 portant organisation de la Direction de la santé, **énumère les missions de la DPM.**

Les missions légales les plus récentes de la DPM sont en ligne avec les fonctions réglementaires minimales pour une autorité compétente nationale ou Agence, telles que définies par l'OMS et que l'on peut regrouper comme ci-dessous:



La structuration des activités de la DPM comme base pour définir les missions de la future agence

La cartographie des activités de la DPM a mis en évidence l'ordre de grandeur du portefeuille des activités de la DPM.

L'illustration chiffrée page suivante donne un aperçu de l'ensemble des milliers d'interactions potentielles que la DPM doit pouvoir gérer au quotidien.

Vu la quantité croissante de médicaments et produits de santé arrivant sur le marché, vu l'introduction de plusieurs nouveaux règlements et directives européens les cinq dernières années et vu l'évolution de l'écosystème luxembourgeois avec l'arrivée de nouveaux opérateurs économiques dans le domaine des produits de santé innovants, l'ancien mode de fonctionnement de la DPM, basé sur un même profil de compétences n'était plus adapté aux exigences d'un secteur de plus en plus mouvementé.

En effet, un ***renforcement des capacités et des compétences s'avère nécessaire pour face à ces évolutions et pour permettre au Luxembourg de se mettre au niveau des autres états membres de l'Union européenne.***

La structuration des activités de la DPM s'est poursuivie en 2020 et 2021 avec l'objectif de **développer un système de gestion de la qualité (QMS).**

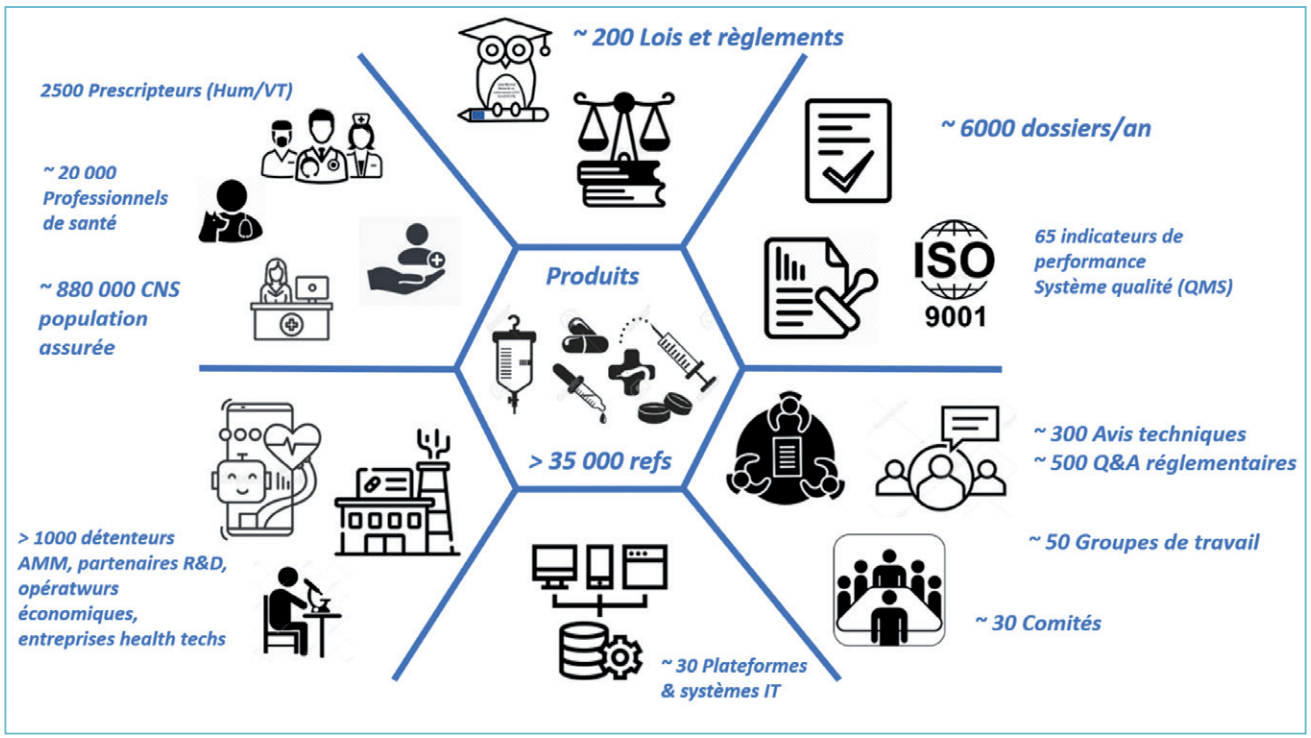
Cette structuration reflète la nécessité de développer des pôles de compétences spécifiques en lien avec les

✓ S'assurer que tous les **établissements de fabrication, d'importation, d'exportation, de vente en gros et de distribution de médicaments** sont autorisés (GMP, GDP)
✓ Avant la commercialisation des médicaments, évaluer leur **innocuité, leur efficacité et leur qualité**

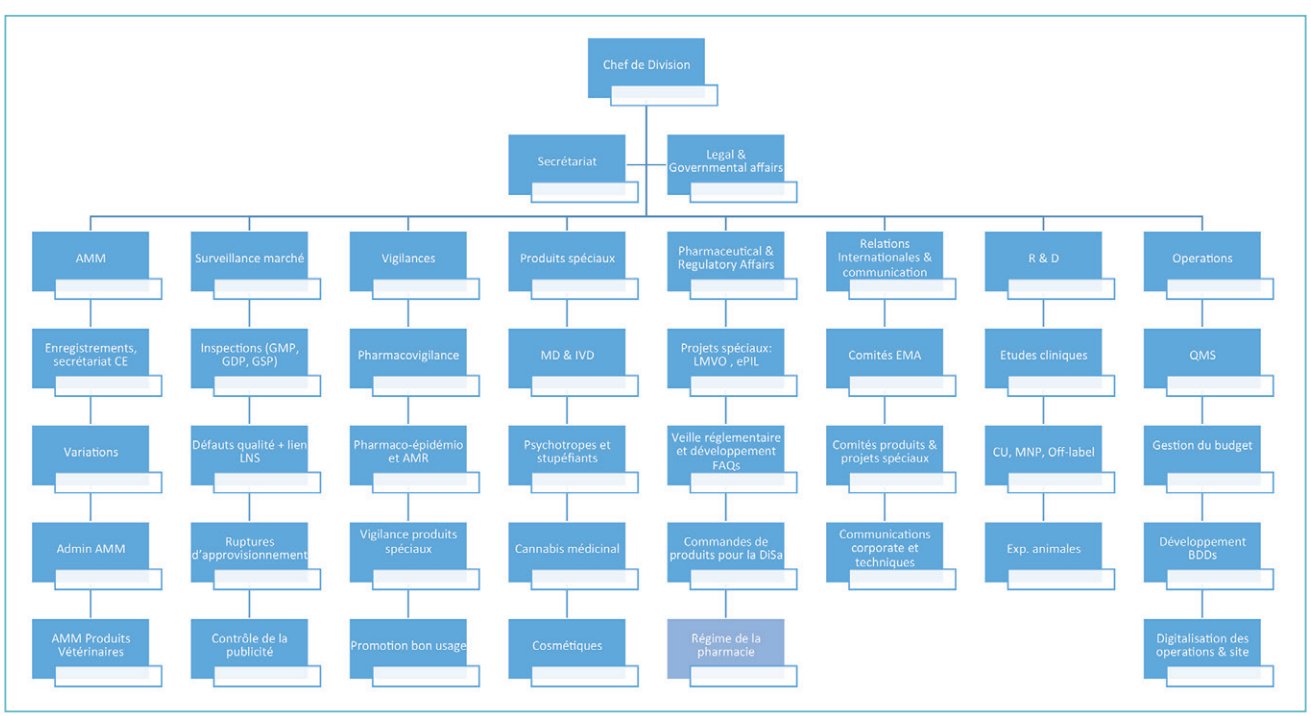
✓ Surveiller la qualité et l'innocuité des médicaments sur le marché afin d'empêcher que les médicaments nocifs, de qualité inférieure ou contrefaits ne parviennent au public
✓ **Inspecter et contrôler régulièrement le marché** informel, y compris le commerce électronique, pour prévenir le commerce illégal de médicaments et produits de santé
✓ **Surveiller la publicité et la promotion** des médicaments, et fournir des informations indépendantes sur leur utilisation rationnelle au public et aux professionnels

✓ **Participer aux réseaux de réglementation** et aux réunions internationales des autorités de réglementation des médicaments pour discuter de questions d'intérêt et de préoccupation mutuelles, faciliter l'échange d'informations en temps opportun et promouvoir la collaboration.

✓ **Surveiller et évaluer la performance** pour évaluer si les objectifs réglementaires perçus ont été atteints, identifier les faiblesses et prendre des mesures correctives (QMS)



fonctions minimales réglementaires permettant à la Direction de la santé, respectivement au Ministère de la Santé d'assurer le rôle d'autorité compétente nationale en matière de médicaments et produits de santé.
Les missions décrites plus haut font partie du périmètre du QMS et ont servi de base à ***l'élaboration de l'organigramme de la DPM*** que l'on peut retrouver dans le dernier rapport d'activité du Ministère de la Santé.
Les tableaux sur les pages suivantes résument les missions et activités principales nécessaires au bon fonctionnement des piliers de l'organigramme de la DPM tels que sont notamment les AMM et la pharmacovigilance. On y retrouve également quelques chiffres clés issus du rapport d'activités 2020. L'année en cours n'étant pas encore clôturée, les chiffres actualisés seront publiés dans le prochain rapport d'activité de 2021.



Les activités en lien avec les autorisations de mise sur le marché

- Coordination scientifique
- Evaluation des dossiers soumis en vue d'une AMM
- Suivi des différentes procédures d'AMM (centralisée, reconnaissance mutuelle, nationale)
- Participation au comité des médicaments humains CHMP
- Participation au groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée – médicaments à usage humain
- Secrétariat de la Commission des experts
- Gestion nationale des enregistrements
- Gestion du cycle de vie des AMMs (variations, arrêts, dérogations, etc.)
- Développement et maintien d'une base de données des médicaments humains
- Support administratif

Les AMM en chiffres: un total de 4777 dossiers traités en 2020

En 2020, la commission des experts des médicaments s'est réunie 11 fois contre 4 fois en 2019. Malgré la crise sanitaire, les activités d'enregistrement ont été maintenues grâce notamment au recours à des réunions par visioconférence. La commission a donné son avis sur 172 demandes d'autorisations de mise sur le marché (AMM), ce qui représente un total de 338 médicaments.

Nouvelles AMM: 338 nouvelles AMM toutes procédures confondues (+ 11,9% par rapport à 2019)
- 112 nouvelles AMM centralisées
- 142 nouvelles AMM décentralisées, 10 nouvelles AMM reconnaissances mutuelles
- 20 nouvelles AMM nationales et 54 nouvelles distributions parallèles

435 nouvelles soumissions de dossiers d'AMM (+ 45% par rapport à 2019)

Cycle de vie des médicaments:
- 3237 variations mineures ou type I
- 726 variations majeures ou type II
- 167 demandes de renouvellement d'AMM
- 158 suppressions d'AMM sur la période 06/2020-12/2020

Autres activités liées à l'AMM:
- 36 demandes de Certificat de Produit Pharmaceutique et 17 avis de dérogations à l'AMM
- 213 mises hors marché définitives sur la période 06/2020-12/2020
- 500 questions réglementaires environ

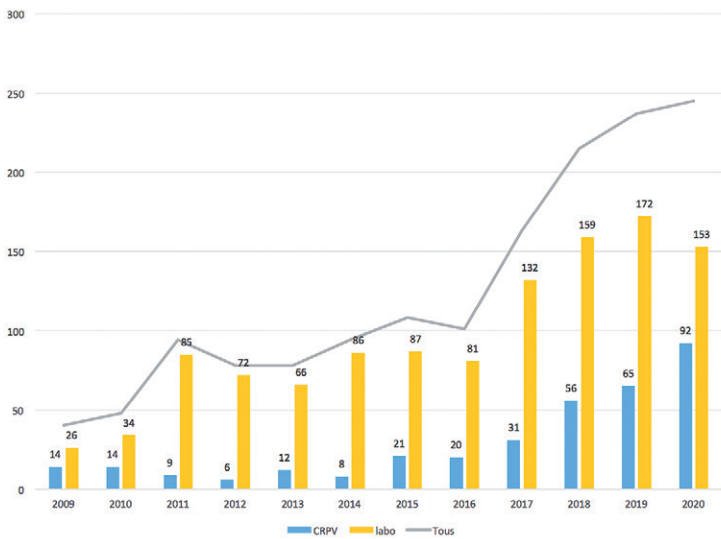
Médicaments vétérinaires :
- ± 20 nouvelles AMMs et 51 nouvelles soumissions de dossiers d'AMM
- 269 variations de type I et 29 variations de type II

Les fonctions nécessaires au service de la pharmacovigilance (PV)

- Coordinateur de pôle
- Lien transversal avec le pôle AMM
- Système qualité (QMS) PV et mise en place et gestion de base de données PV
- Evaluations des cas de PV
- Suivi PV des essais cliniques
- Inspections PV et addictovigilance
- Promotion bon usage des médicaments (p.ex. résistance aux antimicrobiens)
- Suivi des plans de gestion des risques (PGR)/activités de minimisation des risques RMA
- Validation et suivi des communications aux professionnels (DHPC)
- Lien transversal pour la PV des médicaments vétérinaires et vigilance des produits spéciaux
- Support administratif

Quelques chiffres sur les activités de pharmacovigilance

Ci-dessous une rétrospective sur les déclarations de cas de pharmacovigilance sur les 11 dernières années. L'augmentation significative des déclarations observée ces dernières années se poursuit. On notera en 2020 une proportion plus importante des déclarations faites directement à la DPM et au CRPV de Nancy par rapport à celle faite aux titulaires d'AMM. Le renforcement des échanges avec les professionnels de santé, les formations et la sensibilisation du grand public à la pharmacovigilance sont autant de facteurs pouvant expliquer ces notifications croissantes.



Les autres piliers tout aussi actifs et productifs sont en cours de structuration pour s'aligner sur les requis de la future agence ALMPS et nécessiteront d'être renforcés par les métiers suivants:

Pôle surveillance du marché

- Coordinateur de pôle
- Référent industrie et pharmacies
- Chargé Market Access
- Chargé indisponibilités
- Chargé défauts qualité
- Référent contrôle des médicaments (en lien avec le LNS)
- Référents Douanes, ILNAS, LMVO (médicaments falsifiés, produits non conformes)
- Contrôle de la publicité et de la promotion
- Inspecteurs GxP tous produits
- Support administratif

Pôle produits spéciaux

- Coordinateur de pôle
- Inspecteur Dispositifs médicaux (DM)
- Evaluateur dossiers Dispositifs médicaux
- Gestionnaire BDD Dispositifs médicaux
- Responsable produits cosmétiques
- Support administratif et suivi des notifications DMs & cosmétiques
- Chargé psychotropes & stupéfiants
- Chargé cannabis médicinal & produits CBD
- Chargé produits du sang et cellules
- Chargé produits innovants, frontières, Apps
- Secrétaire comité de qualification

D'autres pôles sont en cours de développement tels que:

- La ***coordination des affaires réglementaires et pharmaceutiques***, comprenant notamment les activités en lien avec les substances spécialement réglementées, le régime de la pharmacie ainsi que l'implémentation du règlement européen sur les essais cliniques.
- Le ***pôle des produits vétérinaires*** avec l'implémentation du nouveau règlement européen.
- La ***coordination opérationnelle*** et les services de support transversaux, comprenant entre autres le volet digitalisation des procédures et la gestion de la qualité, mais aussi la gestion pharmaceutique et logistique des acquisitions et de l'approvisionnement national de médicaments et produits de santé.

Compléter cet organigramme passe par l'augmentation des ressources humaines, la mise à niveau et la formation continue au niveau scientifique et réglementaire. Le ***recrutement de profils diversifiés et la création de fonctions de support opérationnel et administratif*** permettra de construire des équipes multidisciplinaires qui devront être dotées des moyens techniques pour ***augmenter l'efficience et la qualité du service par la structuration et la digitalisation des procédures.***

Depuis 2018, outre les fonctions classiques de pharmacien avec expérience officinale, l'équipe de la DPM a été renforcée au fur et à mesure des remplacements et de la création de quelques postes par des compétences médicales au niveau humain et vétérinaire, des compétences d'ingénieur dans le domaine de la biologie, de la documentation chimique du médicament, des affaires juridiques, réglementaires et pharmaceutiques, mais aussi des essais cliniques et du circuit de distribution du médicament.

Les pharmaciens qui constituent encore la majorité des postes scienti-

fiques et techniques ont des parcours variés et apportent une expérience à la fois de terrain mais aussi des expertises acquises au sein de l'industrie pharmaceutique ou du circuit de distribution du médicament. L'équipe au sens large compte aussi des personnes avec une expertise acquise auprès d'autres agences de régulation, d'instituts de recherche et de réseaux professionnels européens. A ce titre, on peut dire que la DPM s'est considérablement transformée en une équipe de profils diversifiés et capables d'accompagner le lancement de la future agence luxembourgeoise des médicaments et des produits des santé ou ALMPS. Cette nouvelle façon de fonctionner ainsi que la perspective de la future ALMPS ont fait de la DPM une organisation attractive pour les talents de ce domaine très spécialisé.

L'ambition de la future agence est d'assurer un positionnement et une visibilité au niveau européen et international du Luxembourg. Outre un exercice d'évaluation comparative, dit de «*benchmarking*» par rapport à d'autres agences, et une analyse SWOT de l'organisation actuelle, la portée et le positionnement de la nouvelle agence ont pris en compte une analyse PESTEL présentée dans l'exposé des motifs du projet de loi 7523 portant création de l'établissement public «Agence luxembourgeoise des médicaments et produits de santé (ALMPS). Cette dernière montre toutes les opportunités pour le Luxembourg d'offrir un **accès aux innovations diagnostiques et thérapeutiques** à sa population, tout en occupant la sphère réglementaire européenne dans le domaine des **technologies de la santé et des évaluations médico-économiques innovantes.**

Le projet de loi 7523, déposé en février 2020, a vu ses travaux sérieusement impactés par la crise sanitaire car les priorités du Ministère de la Santé ont bien entendu été bouleversées. Par ailleurs, la DPM doit faire face à l'implémentation de plusieurs règlements européens dont le timing est concomitant avec le PL7523 et le PL7383 (projet visant à modifier plusieurs lois en lien avec le circuit du médicament). Ces règlements européens concernent les dispositifs médicaux, les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, les essais cliniques et le règlement pour les médicaments vétérinaires. A cela, se sont ajoutées les lois COVID successives qui touchent au circuit du médicament, puisque la DPM est en première ligne pour assurer l'accès aux nouveaux traitements et vaccins COVID.

Le rôle de la DPM pendant la crise COVID

Dans le cadre de la crise sanitaire liée au Covid-19, dès le mois de mars 2020, la DPM a accompagné le terrain afin de mettre à disposition des patients COVID-19 en fin de vie les médicaments nécessaires, ci-inclus la mise en place de soins palliatifs pour les résidents des maisons de retraite souffrant de COVID-19 via les autorisations d'importation des produits nécessaires.

De plus, la DPM a travaillé avec la Division de la médecine sociale afin de mettre en œuvre une offre de traitement de toxicomanie par substitution bas-seuil au sein d'Abrigado CNDS, pour répondre aux besoins d'une population toxicomane vulnérable pendant la crise COVID, y compris un accompagnement réglementaire pour la conformité des prestataires.

Les importations liées au COVID-19 ont augmenté considérablement. La cellule des dispositifs médicaux de la DPM a été fortement sollicitée par l'Administration des Douanes et Accises (ADA) pour des contrôles de conformité de dispositifs médicaux, notamment des masques chirurgicaux, des gants d'examen et des tests diagnostiques SARS CoV-2.

Par ailleurs, tous les collaborateurs ont été sollicités pour des tâches qui sortent du cadre des missions de la DPM pour soutenir l'effort commun de lutte contre la pandémie.

Au niveau européen, les activités des différents comités de l'EMA, dont celles du Comité des médicaments humains (CHMP) ont été fortement impactées par la pandémie. En effet, tous les médicaments développés afin de traiter ou d'immuniser contre le Covid-19 sont évalués par l'EMA. Pour la première fois, le CHMP a eu recours à la «*rolling review*», une procédure d'évaluation au fur et à mesure de la mise à disposition des données par les

firmes, permettant de donner des avis plus rapides sur l'utilisation des vaccins COVID. Les membres ont ainsi dû se réunir, en plus des réunions mensuelles standard, avec une fréquence permettant de discuter des nouvelles données soumisses par les firmes.

A titre informatif, rien qu'en décembre 2020, le CHMP s'est réuni par téléconférences pendant un total de 75 heures. La préparation des réunions, le traitement administratif des documents ainsi que le suivi des actions ne sont pas inclus dans ce total.

De plus, plusieurs avis de la DPM recommandant des dérogations aux étiquetages et notices des vaccins ont été transférés au service juridique du Ministère de la Santé, afin de faciliter le lancement de la vaccination.

Plusieurs personnes de la DPM ont participé aux réunions planifiées et extraordinaires mises en place par l'Agence européenne des médicaments (EMA) au sein des comités suivants: ETF (*Emergency Task Force*), CHMP (Comité des médicaments humains), PRAC (comité pharmacovigilance), EMRN (réseau réglementaire pour les chefs d'agence), EU SPOC *shortages related to major events* (suivi des tensions d'approvisionnements en médicaments liées à la crise COVID).

Comment joindre la division de la pharmacie et des médicaments ?

En vous rendant sur le site internet de la Direction de la santé (https://sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html), vous trouverez toutes les adresses emails génériques pour les différentes questions dont la DPM est en charge ainsi que des informations utiles sur la pharmacovigilance.

Vous trouverez également la liste des ***Communications directes pour les professionnels de santé*** *(ou DHPC – direct healthcare professional communication)* qui ont pour but de fournir de nouvelles informations importantes relatives à la sécurité d'un médicament ainsi que des mesures à prendre pour limiter les risques éventuels lors de son utilisation. Les DHPC constituent un élément important dans la promotion du bon usage des médicaments. Elles sont transmises par les laboratoires pharmaceutiques après l'approbation préalable et sous l'autorité de la Direction de la santé (DPM) et/ou de l'EMA.

D'autres informations utiles pour les titulaires d'AMM et les firmes concernées par les dispositifs médicaux complètent la page du site dédiée à la DPM. ■

Références:
1. Numéros de Semper Luxembourg, Rubrique Regulatory (septembre 2019 à décembre 2021)
2. Qui contrôle les médicaments ? Une histoire des agences sanitaires, par Pauline Petit (https://www.franceculture.fr/histoire/qui-controle-les-medicaments-une-histoire-des-agences-sanitaires)
3. Chauveau, Sophie. «Genèse de la «sécurité sanitaire»: les produits pharmaceutiques en France aux XIXe et XXe siècles», Revue d'histoire moderne & contemporaine, vol. no51-2, no. 2, 2004, pp. 88-117
4. Journal officiel du Grand-Duché de Luxembourg (https://legilux.public.lu/)
5. Diaporamas présentés par Dr Anna Chioti lors des réunions avec APL Pharma
6. Projet de loi 7523 - Projet de loi portant création de l'établissement public «Agence luxembourgeoise des médicaments et produits de santé (ALMPS), exposé des motifs (www.chd.lu)
7. Rapport d'activité du ministère de la Santé 2020 (https://sante.public.lu/fr/publications/r/rapport-activite-ministere-sante-2020/index.html)
8. Site de la DPM (https://sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html)

Fonctions assurées par l'équipe de la DPM dans la gestion de la crise COVID-19

- Participation aux comités européens en réponse à la crise COVID : ETF (Emergency Task Force), CHMP (Comité des médicaments humains), PRAC (comité pharmacovigilance), EMRN (réseau réglementaire pour les chefs d'agence), EU SPOC shortages related to major events (suivi des tensions d'approvisionnements en médicaments liées à la crise COVID).
- Représentation du Luxembourg auprès de la Commission Européenne pour le suivi des contrats EU et de la distribution vers les états membres.
- Autorisations réglementaires (EMA, enregistrement et suivi des AMM au niveau national, Commission des experts).
- Suivi de la pharmacovigilance (rapports mensuels).
- Mise en place Taskforce technico-réglementaire hebdomadaire pour vaccins et traitements COVID.
- Liens avec les fournisseurs pour les aspects contractuels.
- Supervision du circuit d'approvisionnement au niveau national.
- Suivi des aspects logistiques sur le terrain pour une délivrance sécurisée (Centres de vaccination, cabinets médicaux).
- Participation au Comité de pilotage vaccins et à la Cellule de crise COVID.
- Support scientifique et réglementaire pour le Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses (CSMI) et le Conseil Scientifique de la Santé.
- Support technico-pharmaceutique, avis juridiques et expertises réglementaires au service de la Direction de la santé et du Ministère de la Santé.
- Reporting et participation à des enquêtes internationales (OMS, ECDC, Comités de sécurité européens…).
- Communication et formation (vidéos, Webex, Lunch Talks, brochures, dépliants, Q&A, circulaires, newsletters, articles, contribution au site Infovaxx…).
- Contribution aux activités de la Help line santé, du Contact tracing et de la vaccination dans les centres de vaccination.

SEPTEMBRE 2019

De la DPM à une véritable agence des médicaments et produits de santé

OCTOBRE 2019

Cannabis: ce qu'il faut savoir

NOVEMBRE 2019

Cycle de vie du médicament

DÉCEMBRE 2019

Dispositifs médicaux (medical devices): de quoi parlons-nous?

JANVIER 2020

L'Agence luxembourgeoise des médicaments et des produits de santé (ALMPS) est officiellement née

FÉVRIER 2020

AMM Mode d'emploi

MARS 2020

L'usage compassionnel d'un médicament

MAI 2020
CAHIER SPÉCIAL

COVID-19 Recherche Clinique & accès aux médicaments prometteurs

JUIN 2020
CAHIER SPÉCIAL

COVID-19 Le point sur les vaccins

JUILLET 2020

Indisponibilités et ruptures: causes et solutions envisagées

SEPTEMBRE 2020

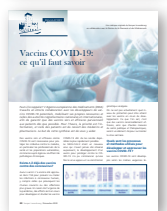
Pharmacovigilance: l'affaire de tous

OCTOBRE 2020

Psychotropes et stupéfiants: des médicaments pas comme les autres

NOVEMBRE 2020

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



DÉCEMBRE 2020

Vaccins COVID-19: ce qu'il faut savoir

FÉVRIER 2021

Développement des anticorps monoclonaux dans le traitement de la COVID-19

MARS 2021

Pharmacovigilance des vaccins COVID-19

AVRIL 2021

Comment sont évaluées la qualité, la sécurité et l'efficacité de nos médicaments ?

1e partie

MAI 2021

Comment sont évaluées la qualité, la sécurité et l'efficacité de nos médicaments ?

2e partie

JUIN 2021

Comment sont évaluées la qualité, la sécurité et l'efficacité de nos médicaments ?

3e partie

SEPTEMBRE 2021

Visite guidée du RCP

1e partie

OCTOBRE 2021

Visite guidée du RCP

2e partie

NOVEMBRE 2021

Visite guidée du RCP

3e partie

DÉCEMBRE 2021

Visite guidée du RCP

4e partie

JANVIER 2022

De la DPM vers l'ALMPS en passant par la crise COVID

Cookies sur le web: maîtrisez la recette

Vaste toile en perpétuelle mutation, Internet s'agrandit, s'interconnecte et se complexifie chaque seconde. Si Internet s'apparentait initialement à une spacieuse plage de sable fin sans maîtres-nageurs, Internet correspond aujourd'hui davantage à un terrain de cross accidenté, où les utilisateurs - les patients du web - voient hélas trop souvent leur vie privée exploitée à leur insu.

Arnaud Mertens
Chercheur en Economie au LISER
(Luxembourg Institute of Socio-Economic Research)
et spécialiste Big Data

Une donnée personnelle est toute information qui se rapporte ou peut se rapporter à une personne identifiée ou identifiable. A ce titre, on considère notamment les noms, adresses, emails, informations d'identité, localisations, données relatives à la santé et traces plus globalement laissées sur internet concernant les utilisateurs.

Si Internet est de nos jours au cœur de nos sociétés - de nos entreprises, notre parcours de santé, notre vie privée et sociale - des lois visent à encadrer l'utilisation faite par les sites web et leurs propriétaires des données qu'ils côtoient et manipulent au quotidien. Parmi les nombreuses lois, un règlement agit comme pierre angulaire, voire comme chef d'orchestre ou «Parrain», en Europe, en matière de protection des données à caractère personnel: le règlement général sur la protection des données (RGPD) de l'Union Européenne (UE).

Les données personnelles

Maints professionnels de la santé disposent d'un site internet pour gérer leur communication au quotidien. Point central de la présence web, un site internet est une merveilleuse machine évoluant dynamiquement et interagissant avec les données personnelles de ses utilisateurs. A cet égard, il demeure éminent de ne pas perdre de vue que les données personnelles, parfois fondamentalement intimes et privées, concernent des personnes bien réelles.

> «Il demeure éminent de ne pas perdre de vue que les données personnelles, parfois fondamentalement intimes et privées, concernent des personnes bien réelles.»

Dans un univers connecté, vaste et impalpable, un site web peut sembler n'être qu'un grain de sable perdu dans un océan. Il n'en est pourtant rien: quelle que soit la taille d'un site web, celui-ci peut contenir et manipuler des données représentant un risque pour ses utilisateurs. Chaque site web contient des traceurs (appelés «cookies») qui se chargent de stocker des données personnelles. Mis en symbiose avec d'autres processus informatiques, ceux-ci forment un magma capable de collecter, stocker et manipuler les données.

Trop souvent à l'insu et sans le consentement des utilisateurs, la collecte et le traitement de données à caractère personnel provenant de personnes

physiques sont pourtant réglementés à l'échelle européenne par le RGPD. Selon ce règlement européen, il incombe à tout propriétaire de site web de s'assurer que la collecte, le stockage et le traitement des données personnelles est réalisé dans le respect des législations en vigueur.

Des grands noms
Le règlement général sur la protection des données (RGPD), les lignes directrices du Conseil européen de protection des données (EDPB) de mai 2020 et la Directive ePrivacy (ePR) forment la solide base schématique de la manière dont vous pouvez, en tant que propriétaire et responsable légal de site web, utiliser les cookies et le suivi en ligne des visiteurs de l'UE.

Utilité des cookies

Initialement développés pour doter les sites web d'une mémoire, les cookies visaient à simplifier les interactions de l'utilisateur avec le site dans le but d'offrir une expérience plus intuitive et qualitative.

Cependant, la puissance de personnalisation des cookies est une arme à double tranchant. Si les cookies facilitent grandement la vie de millions d'utilisateurs en Europe en se souvenant de leurs préférences, de leurs centres d'intérêt et de leurs besoins, ils agissent par conséquent en stockant des informations parfois très personnelles collectées au fil des visites des individus.

Qu'est-ce qu'un cookie?
Un cookie est un petit fichier de texte inséré automatiquement dans votre navigateur par un site web lorsque vous naviguez sur le web. Le chargement d'une seule page web peut mener à l'enregistrement de dizaines de cookies venant de sites web différents. Source d'inquiétude pour de nombreux utilisateurs, ceux-ci sont régulièrement minimisés voire cachés aux utilisateurs.

Certains cookies s'avèrent parfois indispensables et indissociables de sites web pour permettre le fonctionnement correct. Ainsi, un cookie d'authentification permet par exemple à un site de savoir si un utilisateur est connecté, à quel nom et de quels droits l'utilisateur dispose.

Dans d'autres cas, les cookies s'avèrent facultatifs pour le fonctionnement basique du site. Ainsi, lorsqu'un cabinet médical affiche une carte Google Maps en bas de page pour, par exemple, indiquer comment s'y rendre, il autorise souvent implicitement une source externe - Google - à charger des cookies qui enregistreront les interactions de l'utilisateur avec la carte. Ces données seront elles-mêmes associées aux interactions que l'utilisateur aura sur d'autres sites web, permettant de suivre l'utilisateur dans son «parcours web».

Grâce aux cookies, les sites web offrent une expérience utilisateur personnalisée. Les sites web sont en mesure d'apprendre ce que l'utilisateur apprécie lire par rapport aux éléments qu'il préfère ignorer, offrant en retour une expérience dédiée, faite «pour l'utilisateur».

Cookies et consentement

Cependant, si les cookies présentent des avantages concurrentiels fondamentaux dans l'offre d'une expérience utilisateur de qualité, ils riment avec une collecte rapide de plus en plus de données. Plus une entreprise en sait sur un utilisateur, mieux elle peut segmenter sa communication afin de vendre des produits spécifiques à chaque cible en croisant les différentes données personnelles collectées (e.g., âge, sexe et localisation). In fine, cette collecte de données représente un enjeu démocratique fondamental concernant l'échange de données qui a lieu lors de la navigation de sites web.
Dès lors, si les cookies ne sont mentionnés qu'une brève fois dans le RGPD, ils sont pourtant à la base de la conformité des sites web européens. Les cookies, parmi une myriade d'autres

Et si vous vous l'offriez enfin, votre nouveau **site WEB** ?

DSB Communication vous propose une offre sur mesure pour accompagner votre présence sur internet.

Notre équipe ***WEB DEVELOPMENT*** est à votre disposition pour discuter de vos attentes et de vos besoins.
Brand Manager - Traffic Manager - Motion Designer
UI Designer - Front-end Developer - UX Developer

…offre exclusive sur abonnement - sans mauvaises surprises - sans surcoûts cachés…
…pour votre cabinet individuel ou de groupe - votre pharmacie - votre association…

Contactez-nous: **webdev@dsb.lu**

éléments légalement contraints, sont l'un des moyens les plus courants pour collecter et stocker des données personnelles. A ce titre, le RGPD définit des règles précises pour l'utilisation des cookies.

Selon l'entreprise danoise Cybot, experte dans le domaine de l'ePrivacy, le consentement aux cookies est «la base juridique la plus fréquemment utilisée pour permettre aux sites web de traiter des données personnelles et d'utiliser des cookies». A cet égard, le RGPD requiert qu'un site web ne recueille les données personnelles des utilisateurs qu'après avoir obtenu le consentement explicite de l'utilisateur pour une exploitation à des fins **détaillées** et **granulaires** présentées à l'utilisateur.

Parmi les dispositions nécessaires, le propriétaire du site web doit, notamment mais pas exclusivement, informer les utilisateurs de chaque cookie, en détaillant la durée de conservation, le but et le fournisseur. Aussi, les utilisateurs doivent être en mesure de poser un choix de consentement granulaire avant l'activation des cookies non-fonctionnels. Ce consentement doit pouvoir être retiré aisément en cas de changement d'avis. Enfin, le consentement doit être enregistré de manière sécurisé et cryptée, et renouvelé au moins une fois par an.

Le saviez-vous?
Vous avez sûrement déjà vu des bandeaux de cookies affichant simplement «En continuant d'utilisant le site web, vous consentez à…» suivi d'un simplement bouton «Accepter» ou «Poursuivre la navigation». Pourtant, les lignes directrices de l'EDPB de mai 2020 stipulent que, pour être valide, un bandeau de cookies sur un site web ne peut considérer que la seule poursuite de la navigation de l'utilisateur sur le site constitue un consentement valide pour le traitement de ses données personnelles. Cette approche est donc à proscrire.
Les utilisateurs doivent notamment pouvoir faire librement le choix de l'utilisation de leurs données personnelles de manière éclairée, explicite, granulaire et non-ambigüe.

La commission nationale de la protection des données (CNPD)

Le Grand-Duché de Luxembourg dispose de son propre régulateur - la

CNPD - en matière de protection des données personnelles. La CNPD a vu son travail clarifié en 2018 et en 2020, instaurant notamment des procédures d'enquête et des pouvoirs d'investigation dans un cadre juridique clair. Si l'approche des autorités pouvait jusqu'à présent être considérée comme éducative plutôt que punitive, il est désormais fondamental et prioritaire pour vos activités d'être en conformité aux yeux de la loi.

L'autorité de protection des données du Luxembourg peut infliger des amendes pouvant atteindre un montant maximal de 20 millions d'euros en cas de violation avec les dispositions du règlement. La conformité de votre traitement vous permet donc de limiter le risque financier associé à de potentielles enquêtes ou sanctions, mais permet également de sécuriser les données de vos utilisateurs. ■

Une connaissance approfondie du marché luxembourgeois

DSB Communication, éditeur de Semper Luxembourg, possède l'expertise et l'expérience nécessaires pour gérer efficacement votre stratégie numérique. Forte de sa mixité interne de profils, DSB Communication répond adéquatement aux besoins de communication des professionnels de la santé en utilisant des outils adaptés aux dispositions légales existantes.

DSB Communication s'efforce à employer des technologies de pointe en conformité avec les réglementations en vigueur. Les technologies proposées peuvent s'adapter aux spécificités d'une majeure partie d'acteurs. DSB Communication sait s'adapter à vos contraintes en vous proposant un service sur-mesure pouvant notamment collaborer avec vos services juridiques afin d'offrir des services conformes respectant les standards web et les impératifs de votre emploi du temps et de votre secteur.

DSB Communication prend en main votre communication «de bout en bout», allant de la recherche, conception et maintenance d'outils simples à la conception complète et personnalisée de services. Chaque service proposé offre la tranquillité d'esprit nécessaire et évite les imprévus financiers et techniques.

Soucieux de prendre en main votre communication?

DSB Communication vous propose un premier audit de votre présence numérique.

Contactez-nous pour discuter de vos besoins: *webdev@dsb.lu*

Goûtez au plaisir d'une vie sans les symptômes d'une allergie aux pollens de graminées...

GRAZAX®

Choisissez GRAZAX®

GRAZAX® est la seule immunothérapie sublinguale en comprimés contre les pollens de graminées enregistrée pour son efficacité durable et sa capacité à modifier le cours naturel de la maladie[1].

Pour une efficacité maximale dès les premiers jours de la saison pollinique, il est recommandé d'initier GRAZAX® 2 à 4 mois (idéalement de janvier à mars) avant le début attendu de la saison des pollens de graminées[1].

GRAZAX® est enregistré au GD Luxembourg et remboursé sans condition à 80% par la CNS
Prix public (TVAC)
GRAZAX® 30 co: 115,41€
GRAZAX® 100 co: 384,45€

Forme pharmaceutique et composition: Grazax est un lyophilisat oral utilisé dans le cadre de l'immunothérapie spécifique. Il contient un extrait allergénique standardisé (SQ) de pollen de fléole des prés (Phleum pratense) 75 000 SQ-T par lyophilisat oral. **Indication thérapeutique:** Traitement ayant un effet positif sur le cours naturel de la rhinite et de la conjonctivite déclenchées par les pollens de graminées, chez l'adulte et l'enfant (à partir de 5 ans) présentant des troubles cliniquement significatifs ainsi qu'un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou des IgE spécifiques aux pollens de graminées. **Posologie et mode d'administration:** La posologie recommandée chez l'adulte et l'enfant (à partir de 5 ans) est de un lyophilisat oral par jour. Le traitement par Grazax devra être initié par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies allergiques et capable de traiter les réactions allergiques. La première prise de lyophilisat oral devra être réalisée sous surveillance médicale afin d'évaluer et traiter les éventuels effets indésirables d'apparition immédiate. Ne pas déglutir pendant au moins 1 minute. Ne pas absorber d'aliment ni de boisson dans les 5 minutes qui suivent la prise du médicament. **Effets cliniques:** Pour obtenir l'effet recherché dans le traitement de la rhinite et de la conjonctivite allergiques aux pollens de graminées, au cours de la saison des pollens de graminées, il est recommandé de débuter le traitement au moins 4 mois avant la date prévue du début de la saison des pollens de graminées et de le poursuivre toute la saison. Si le traitement n'est débuté que 2 à 3 mois avant cette saison, il est néanmoins possible d'observer une certaine efficacité. Pour observer une efficacité sur le long terme et une modification de l'évolution de la maladie allergique, il est recommandé de poursuivre le traitement quotidien pendant 3 années consécutives. Contre-indications: Hypersensibilité aux adjuvants, affections virulentes ou systémiques influant sur le système immunitaire, inflammations de la cavité buccale s'accompagnant de troubles sévères, patients présentant un asthme grave ou incontrôlé. **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi:** Des cas de réactions anaphylactiques graves ont été rapportés depuis la commercialisation, soulignant l'importance de débuter le traitement sous surveillance médicale. Chez les patients ayant déjà présenté une réaction systémique au cours d'une immunothérapie aux graminées par voie sous-cutanée, le risque de réaction sévère avec Grazax peut être plus important. Intervention chirurgicale dans la bouche, remplacement des dents de lait chez l'enfant, aggravation de l'asthme. Chez les patients ayant eu précédemment une réaction systémique à l'immunothérapie sous-cutanée aux pollens de graminées, le risque de développer une réaction sévère à Grazax est élevé. Des cas isolés d'oesophagite à éosinophiles ont été rapportés avec Grazax depuis la commercialisation. Chez les patients présentant des symptômes gastro-oesophagiens sévères ou persistants, tels que dysphagie ou dyspepsie, l'arrêt du traitement par Grazax doit être envisagé. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction:** L'administration concomitante de médicaments symptomatiques de l'allergie peut augmenter la tolérance clinique de l'immunothérapie. **Grossesse et allaitement:** Aucune expérience clinique à ce jour. Les études réalisées chez l'animal n'indiquent pas de risque accru pour le foetus. Le traitement par Grazax ne doit pas être initié au cours de la grossesse. **Effets indésirables:** Les effets indésirables attendus au cours du traitement par Grazax sont des réactions allergiques locales légères à modérées, survenant lors des premiers jours de traitement et tendant à disparaître spontanément entre 1 à 7 jours. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont un prurit oral, une irritation de la gorge et un oedème de la bouche. Dans la majorité des cas, les réactions apparaissent dans les 5 minutes suivant la prise quotidienne de Grazax et diminuent au bout de quelques minutes ou quelques heures. Des réactions allergiques locales plus sévères ou des réactions allergiques systémiques peuvent apparaître. Si le patient présente des effets indésirables significatifs liés au traitement, le recours à un médicament symptomatique de l'allergie doit être envisagé. Des cas de réactions anaphylactiques graves, incluant le choc anaphylactique, ont été rapportés depuis la commercialisation. Il est donc important de débuter le traitement sous surveillance médicale. Dans certains cas, la réaction anaphylactique grave s'est produite à des prises ultérieures à la première prise. En cas de réactions systémiques sévères, d'angio-oedème, de trouble de la déglutition, de dyspnée, de modification de la voix, d'hypotension ou de gêne laryngée, un médecin devra être immédiatement contacté. Le traitement doit être interrompu définitivement ou jusqu'à avis contraire du médecin. Les effets indésirables observés chez population pédiatrique traitée par Grazax ont été similaires à ceux observés chez les adultes. La majorité des effets ont été observés à une fréquence similaire à celle observée chez les adultes. Les effets indésirables suivants ont été rapportés plus fréquemment dans la population pédiatrique, que dans la population générale. Les effets étaient principalement de sévérité légère à modérée. **Surdosage:** Dans des études de phase I, les adultes allergiques aux pollens de graminées ont été exposés à des doses allant jusqu'à 1 000 000 SQ-T. Chez l'enfant, il n'y a pas de donnée relative à une exposition à des doses supérieures à la dose journalière recommandée de 75 000 SQ-T. **Adjuvants:** Gélatine (de poisson), mannite, hydroxyde de sodium. **Conservation:** 5 ans. **Contenu de l'emballage:** Blisters en aluminium d'une contenance de 30 et 100 comprimés. Titulaire de l'AMM: ALK Abelló A/S Danemark. **Numéro:**1678/06110008. **Mode de délivrance:** sur prescription médicale. **Informations complètes du produit;** Pour obtenir des informations complètes (RCP) et contacter le service d'information: ALK Abelló BV, Postbus 60022, 1320 AA Almere, Pays-Bas, infobe@alk.net
1678/06110008-vpi-v1-LU-juni2020

Référence:
1. GRAZAX® RCP Juin 2020
2021-12GRZXBELUX-06
23-12-2021

ALK

Le Coronavirus devant la Cour européenne des droits de l'homme

Le Coronavirus continue d'occuper le devant de la scène. Dans toute l'Europe, les États prennent des mesures pour lutter contre sa propagation. Elles se traduisent juridiquement par des interdictions et des sanctions à l'égard des contrevenants. Cependant, un peu partout, des citoyens ont saisi la justice afin de contester ces mesures, qu'ils jugent liberticides. Plusieurs recours sont arrivés devant la Cour européenne des droits de l'homme, instance suprême de protection des droits fondamentaux en Europe. Petit point sur la question.

Romain Mertens
Chercheur en droits fondamentaux (UNamur)

Il y a environ six mois, un arrêt prononcé par la Cour européenne des droits de l'homme avait eu un grand écho. En effet, il concernait la possibilité, pour un État, de rendre la vaccination obligatoire. Toutefois, cet arrêt, rendu à propos de la République Tchèque, ne concernait pas la vaccination contre le Coronavirus, mais bien des maladies anciennes et connues, telles que la polio.

Le Coronavirus a soulevé son lot de questionnements juridiques. Si les juridictions nationales sont les premières concernées par les recours intentés contre les mesures de lutte contre le Coronavirus, de nombreuses affaires ont abouti devant la Cour européenne des droits de l'homme.

Des recours pour l'essentiel infructueux

À l'heure d'écrire ces lignes, la plupart des recours intentés devant la Cour européenne des droits de l'homme se sont soldés par un échec.

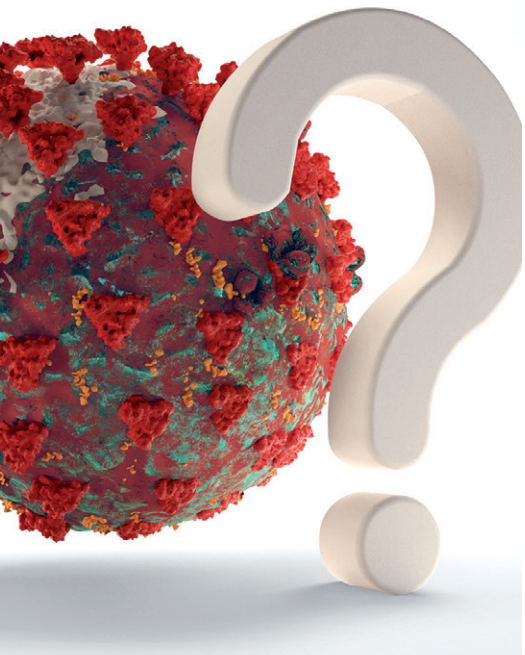
Ainsi, la Cour a rejeté un recours intenté par un citoyen roumain contre les mesures de confinement. Le requérant considérait que le confinement strict, auquel il avait dû se conformer, constituait une privation de liberté interdite par l'article 5, § 1er, de la Convention.

Cependant, la Cour a jugé que tel n'était pas le cas, dans la mesure où il pouvait sortir à plusieurs moments de la journée, ne faisait pas l'objet d'une surveillance individuelle et pouvait nouer des contacts sociaux. Il importe de préciser que le requérant aurait pu invoquer un autre article, concernant la liberté de circulation. Cela aurait été plus adéquat, dans la mesure où l'article 5, § 1er, vise avant tout les privations de liberté par le biais d'un emprisonnement.

Par ailleurs, en octobre 2021, la Cour a déclaré irrecevable la requête introduite par Monsieur Zambrano, ressortissant français, à l'encontre du pass sanitaire. Cela signifie que la Cour ne s'est pas prononcée sur le fond du dossier.

Elle a invoqué deux motifs. D'une part, elle a constaté que le requérant n'avait pas épuisé les voies de recours internes, car il aurait d'abord dû s'adresser aux juridictions nationales, notamment le Conseil d'État français. D'autre part,

> «La plupart des recours intentés devant la Cour européenne des droits de l'homme se sont soldés par un échec.»



le requérant avait incité les personnes qui le suivent à introduire des requêtes devant la Cour par le biais d'un formulaire automatisé. En l'espèce, pas moins de 18.000 requêtes standardisées avaient été introduites contre le pass sanitaire français, afin *«de faire dérailler le système»*.

La Cour a donc jugé ce recours abusif, en ce qu'il *«vise délibérément à nuire au mécanisme de la Convention et au fonctionnement de la Cour»*.

Obligation vaccinale

En août dernier, la Cour a rejeté plusieurs centaines de recours introduits par des pompiers français à l'encontre de l'obligation vaccinale. Il ne s'agissait toutefois pas d'une décision sur le fond de l'affaire, mais d'un refus de prendre des mesures provisoires, lesquelles sont permises par l'article 39 du Règlement de la Cour.

Ces mesures sont décidées de manière urgente, avant l'examen du fond de l'affaire. En l'espèce, la Cour considère que la demande de suspendre l'obligation vaccinale tombe hors du champ d'application de l'article 39.

En effet, c'est uniquement à titre exceptionnel, lorsqu'il existe un risque de dommage irréparable, que ces mesures peuvent être octroyées. Pour la Cour, la vaccination obligatoire des pompiers n'est donc pas constitutive d'un dommage irréparable.

Une décision similaire a été rendue à l'égard de professionnels grecs de la santé, soumis à une obligation identique.

En tout, près de 400 demandes de mesures provisoires ont été déposées devant la Cour. Bon nombre d'entre elles concernent des personnes détenues ou des migrants en centre fermé.

La plupart ont été rejetées, même si certaines ont été acceptées, notamment lorsque le requérant est une personne vulnérable, comme un mineur non accompagné, une personne ayant une maladie grave ou une femme enceinte.

Quant à l'affaire des pompiers français évoquée ci-dessus, elle progresse sur le plan du fond. En effet, la Cour a invité le gouvernement français à répondre à une série de questions d'ici fin janvier.

Le droit à la vie privée, garanti par l'article 8 de la Convention, ainsi que le droit à la non-discrimination, protégé par l'article 14, sont entre autres invoqués.

Cette affaire est loin d'être la seule à attendre un jugement au fond des mesures de lutte contre le Coronavirus.

Focus sur la Convention européenne des droits de l'homme

Malgré son intitulé trompeur, la Cour européenne des droits de l'homme n'est pas une institution de l'Union européenne. En effet, il s'agit d'une juridiction du Conseil de l'Europe (à ne pas confondre avec le Conseil européen), qui est une organisation internationale regroupant quarante-sept États. Son territoire est donc bien plus vaste que celui de l'Union européenne. Tous les pays de l'Union européenne en sont membres, ainsi que de nombreux autres pays, dont la Russie, la Turquie, le Royaume-Uni, etc.

Les pays membres du Conseil de l'Europe ont signé ensemble la Convention européenne des droits de l'homme. Ce traité international garantit les droits fondamentaux, notamment le droit à la vie privée, la liberté de religion, la liberté d'expression ou encore le droit au procès équitable, pour n'en citer que quelques-uns. Afin de rendre ces droits effectifs, les personnes dont un droit est violé peuvent saisir la Cour européenne des droits de l'homme, pour obtenir la condamnation de l'État coupable de cette violation.

La Cour, qui siège à Strasbourg, peut constater la violation et imposer à l'État le paiement d'une indemnisation. Au préalable, il est toutefois requis d'épuiser les voies de recours internes. Il n'est donc pas possible de saisir la Cour si un recours national en appel ou en cassation reste envisageable. Ce mécanisme vise notamment à protéger le principe de subsidiarité, en vertu duquel c'est d'abord aux États qu'il revient de protéger les droits fondamentaux, et à éviter d'engorger la Cour de requêtes.

Une collection d'affaires pendantes

On peut regretter que, jusqu'à présent, les affaires citées n'ont pas permis un examen concret des mesures de lutte contre le Coronavirus. En effet, il faut souligner que toutes les affaires rejetées l'ont été pour des raisons de procédure. La Cour ne s'est donc jamais prononcée au fond sur les mesures de lutte contre le Coronavirus et il n'est donc pas possible d'interpréter ses décisions pour prédire l'issue au fond. Cela est d'autant plus vrai que la communauté juridique est très divisée. À ce jour, plusieurs affaires n'ont pas encore été rejetées pour des raisons de procédure et doivent toujours être examinées par la Cour.

«Aucun recours concernant les mesures de lutte contre le Coronavirus adoptées au Grand-Duché de Luxembourg n'est pendant devant la Cour.»

Ainsi, un recours introduit contre la Grèce conteste l'interdiction des cérémonies religieuses, qui était notamment en vigueur pendant le premier confinement entre mars et mai 2020. C'est à l'aune de la liberté de religion, garantie par l'article 9 de la Convention, qu'il conviendra d'évaluer cette mesure. Par ailleurs, une affaire croate questionne la compatibilité des mesures de confinement avec la liberté de mouvement, garantie par l'article 2, § 1er, du quatrième Protocole additionnel à la Convention.

Autre exemple: un recours introduit par un syndicat suisse allègue que la liberté de réunion a été violée par l'interdiction des manifestations pendant le premier confinement. Les entreprises touchées par les mesures de confinement ont parfois aussi réagi. C'est ainsi que des propriétaires de salles de fitness ont introduit un recours sur la base du droit à la protection de la propriété. Enfin, de nombreuses affaires dénoncent les conditions de détention dans les prisons durant la crise du Coronavirus.

À notre connaissance, aucun recours concernant les mesures de lutte contre le Coronavirus adoptées au Grand-Duché de Luxembourg n'est pendant devant la Cour. Toutefois, même si chaque arrêt est un cas d'espèce, les conclusions des affaires évoquées plus haut pourront être transposées avec prudence à d'autres situations. Certes, compte tenu du délai assez long de traitement des affaires par la Cour, il est probable que les arrêts seront rendus lorsque la plupart des mesures de lutte contre le Coronavirus auront été levées. Du moins, on peut l'espérer. Cependant, les enseignements juridiques seront précieux pour apprécier la légalité d'autres restrictions des libertés, et pas uniquement dans le cas d'une nouvelle crise sanitaire. ■

Temps exceptionnels, dérogations exceptionnelles

Il peut arriver qu'un État soit confronté à une crise très grave, qui l'oblige à restreindre les droits fondamentaux dans des proportions interdites en temps ordinaire. Pour cette raison, l'article 15 de la Convention permet aux États de déroger à ses obligations «en cas de guerre ou en cas d'autre danger public menaçant la vie de la nation».

Certains droits sont indérogeables, notamment le droit à la vie et l'interdiction des traitements inhumains et dégradants. La plupart des droits garantis par la Convention peuvent toutefois être concernés par l'article 15. C'est entre autres le cas du droit à la vie privée, de la protection de la propriété, de la liberté de religion ou encore de la liberté de réunion.

Les mesures doivent toutefois demeurer strictement proportionnées, c'est-à-dire qu'elles ne peuvent aller au-delà de ce qui est nécessaire pour atteindre le but poursuivi. Plusieurs États européens ont fait usage de l'article 15 durant la pandémie, ce qui constitue une première. On compte notamment la Roumanie, la Lettonie, l'Estonie et l'Albanie. Ce n'est pas le cas du Grand-Duché de Luxembourg.

Prix applicable depuis le 1er février 2020 : 30 cp: 2,95 € - 90 cp: 8,28 €

DIAMICRON® 60mg

Jusqu'à 2cp au petit-déjeuner[1]

La force de l'expérience pour les diabétiques de type 2

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

DENOMINATION DU MEDICAMENT: DIAMICRON® 60 mg, comprimé sécable à libération modifiée. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Un comprimé à libération modifiée contient 60 mg de gliclazide. Excipient: lactose. FORME PHARMACEUTIQUE: Comprimé à libération modifiée. Comprimé allongé blanc sécable gravé sur les deux faces « DIA 60 ». Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales. Indications thérapeutiques: Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. Posologie et mode d'administration: La dose quotidienne de DIAMICRON® 60mg peut varier de ½ à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l'(es) écraser ni le(s) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la dose doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). Dose initiale: La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour (½ comprimé de DIAMICRON® 60mg). Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette dose peut être adoptée comme traitement d'entretien. Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la dose peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la dose dès la fin de la deuxième semaine de traitement. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de DIAMICRON® 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de DIAMICRON® 30 mg. La sécabilité de DIAMICRON® 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer la flexibilité de la dose. Relais de DIAMICRON® 80 mg, comprimés par DIAMICRON® 60 mg, comprimés sécables à libération modifiée: Un comprimé de DIAMICRON® 80 mg est comparable à 30mg de la formulation à libération modifiée (soit ½ comprimé de DIAMICRON® 60mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. Relais d'un autre anti-diabétique oral par DIAMICRON® 60 mg: DIAMICRON® 60 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la dose et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte. Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une dose de 30 mg. La dose sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient. En cas de relais d'un sulfamide hypoglycémiant à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie. Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par DIAMICRON® 60 mg, c'est à dire de commencer à la dose de 30 mg par jour, puis d'augmenter la dose par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques. Association aux autres antidiabétiques oraux: DIAMICRON® 60 mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline. Chez les patients insuffisamment équilibrés avec DIAMICRON® 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale. Populations particulières: Sujets âgés: DIAMICRON® 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans. Patients atteints d'une insuffisance rénale: chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive. Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques. Patients à risque d'hypoglycémie: états de dénutrition ou de malnutrition, pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance anté-hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale), sevrage d'une corticothérapie prolongée et/ou à forte dose, pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse). Il est recommandé de débuter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour. Population pédiatrique: la sécurité et l'efficacité de DIAMICRON® 60 mg n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Il n'existe pas de données ni chez l'enfant. Contre-indications: hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. aux autres sulfonylurées, aux sulfamides; diabète de type 1; pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique; insuffisance rénale ou hépatique sévère: dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline; traitement par le miconazole; allaitement. Mises en garde*: des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfamides hypoglycémiants, en cas de surdosages accidentels, d'alimentation insuffisante ou pauvre en hydrates de carbone, d'exercice important ou prolongé, d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique sévère. Une hospitalisation et un resucrage peuvent s'avérer nécessaire pendant plusieurs jours. Le patient doit être informé en particulier de l'importance du respect du régime alimentaire, de la nécessité d'effectuer un exercice physique régulier et de contrôler régulièrement la glycémie. Ce traitement ne sera prescrit que si le patient est susceptible de s'alimenter régulièrement. Des précautions particulières devront être prises chez les patients déficiens en G6PD. Excepients: contient du lactose. Interactions*: risque d'hypoglycémie – contre-indiqué: miconazole; déconseillés: phénylbutazone, alcool; précaution d'emploi: autres antidiabétiques, bêta-bloquants, fluconazole, inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), antagonistes des recepteurs-H2, IMAO, sulfamidés, clarithromycine et AINS. Risque d'hyperglycémie – déconseillé: danazol; précaution d'emploi: chlorpromazine à fortes posologies, glucocorticoïdes, ritodrine, salbutamol, terbutaline. Majoration de l'effet anticoagulant (p.e. warfarine), une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire. Fécondité, grossesse et allaitement*: grossesse: il est recommandé d'effectuer le relais de l'antidiabétique oral par l'insuline lorsqu'une grossesse est envisagée ou dès la découverte de celle-ci. Allaitement: contre-indiqué. Aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines*: les patients devront être sensibilisés sur les symptômes d'hypoglycémie et devront être prudents en cas de conduite et/ou utilisation de machines, spécialement en début de traitement. Effets indésirables: Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés: Hypoglycémies. Comme pour les autres sulfamides hypoglycémiants, le traitement par DIAMICRON® peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont: céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénergiques peuvent être observés: hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque. Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamides hypoglycémiants montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer. Autres effets indésirables: Des troubles gastro-intestinaux à type de douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés: Eruptions cutanéo-muqueuses: rash, prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (tels que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique et maladies auto-immune bulleuses), et exceptionnellement, syndrome DRESS (éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques). Troubles hématologiques: ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopénie, granulocytopénie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Troubles hépato-biliaires: élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompre le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. Troubles visuels: des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. Effet de classe: comme pour les autres sulfamides hypoglycémiants, les effets indésirables suivants ont été observés: érythrocytopénie, agranulocytose, anémie hémolytique, pancytopénie, vasculite allergique, hyponatrémie, augmentation du taux des enzymes hépatiques, insuffisance hépatique (cholestase et ictère) voire hépatite qui ont régressé à l'arrêt du traitement; seuls quelques cas ont conduit à une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital. DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS: la déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 Fax : (+33) 3 83 32 33 4465 61 33 E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments Allée Marconi - Villa Louvigny L-2120 Luxembourg Tél. : (+352) 2478 5592 Fax : (+352) 2479 5615 E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html Surdosage*: les réactions hypoglycémiques sévères sont possible et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate du patient. Le patient doit recevoir une injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée et doit être étroitement surveillé. Propriétés*: DIAMICRON® 60 mg diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Il restaure le pic précoce d'insulinosécrétion, et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion en réponse à un repas ou une absorption de glucose. Propriétés hémovasculaires. Présentations*: boîtes de 15, 30, 90 ou 100 comprimés de DIAMICRON® 60 mg sous plaquettes thermoformées. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE: LES LABORATOIRES SERVIER : 22 RUE GARNIER, 92200 NEUILLY SUR SEINE CEDEX. France. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE: 338 107-2 ou 34009 338 107 2 6: 15 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium), 338 146-8 ou 34009 338 146 8 7: 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium), 338 232-1 ou 34009 338 232 1 4: 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium). 338 233-8 ou 34009 338 233 8 2: 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium), 338 234-4 ou 34009 338 234 4 3: 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium). DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION: Date d'approbation Variation FR/H/171/01-02/II/049. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE: Date d'approbation 02/2020. DOSIMETRIE: Sans objet. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES: Sans objet. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE: Liste I. *Pour une information complète se référer au RCP. LU DI NA 02 20 - Date d'approbation du RCP abrégé: 10/04/2020.

SERVIER

LFR DI SB 20 C2 GS 05 - Date d'approbation de l'information médicale : 14/04/2020. Ce document est une publicité.

BREACH Symposium
30 november 2021

Co-infection VIH/SARS-CoV-2: des liaisons dangereuses ?

L'impact du VIH sur l'évolution ou le pronostic d'une COVID-19 n'est pas clair. Certaines études font état d'un sur risque de mortalité, d'autres n'y voient qu'une influence marginale. Encore faut-il faire la part entre l'impact du virus per se et l'impact des facteurs associés au SIDA tels que l'âge, le statut immunovirologique ou des co-morbidités. Un tour de la littérature et les messages du Dr Rakan Nasreddine (CHU St-Pierre) lors du dernier BREACH symposium de ce 30 novembre.

Dr Claude Biéva

En 2019, on estimait à 38 millions le nombre d'adultes et d'enfants vivant avec le VIH et près de 256 millions le nombre de cas COVID-19 dans le monde en cette fin 2021. Que faut-il penser de la co-existence de ces 2 virus chez un même individu ? Deux hypothèses circulent: la première prête au VIH un effet délétère avec des lymphopénies, des taux de CD4 faibles, plus de co-morbidités et en finale un patient plus vulnérable, la seconde lui prête paradoxalement un rôle protecteur par le fait que le VIH réduirait la tempête cytokinique et que le ART ferait office de chimioprophylaxie. Mais en pratique que sait-on des caractéristiques démographiques, biologiques et cliniques des patients VIH+ avec une COVID-19 ?

De cohortes en cohortes…

La cohorte ISARIC comporte 47.500 patients hospitalisés avec une COVID-19 dont 123 patients VIH+ plus jeunes que les patients VIH - (56 ans vs 74 ans). Après ajustement pour l'âge, l'origine ethnique, le sexe, l'acquisition nosocomiale du SARS-CoV-2, la date de la maladie, les co-morbidités et le besoin d'oxygène à l'admission, le VIH est un facteur indépendamment associé à une augmentation de la mortalité à J28 (HRa = 1,68, p = 0,009), y compris quand l'analyse est restreinte aux patients < 70 ans (HRa = 1,92, p = 0,004). Les patients décédés avaient une CRP, une glycémie et des leucocytes plus élevés que les survivants et étaient moins souvent sous antirétroviraux que les patients survivants (81% vs 94%, p = 0,04), suggérant que la réplication virale VIH et l'immunodépression CD4 jouent un rôle dans le pronostic de la COVID-19. Dans la cohorte du WHO, les facteurs augmentant le risque de COVID-19 sévères sont un âge > 65 ans (HR = 1,62), une HTA (HR = 1,54) et dans une moindre mesure un diabète (HR = 1,1) les facteurs augmentant le risque d'hospitalisations et de décès sont un âge > 65 ans (HR = 1,82), une HTA (HR = 1,26) et un diabète (HR = 1,50). La charge virale est jugée délétère avec une mortalité plus ou moins élevée selon qu'elle est détectable ou indétectable. Dans la cohorte PISCIS, les co-morbidités sont également citées (HR = 1,46) dont le syndrome métabolique (HR = 2,59). Dans une cohorte sud-africaine (3.438.624 personnes, 16% VIH+), l'infection par le VIH multiplie par 2,14 le risque de mortalité lié à la COVID-19.

Que peut-on en conclure ?

Le risque de COVID-19 semble légèrement plus élevé chez les patients vivant avec le VIH comparé à la population générale, et ce lorsque la charge virale est détectable. Les co-morbidités associées au VIH ont un poids significatif dans ce risque. Le message est qu'il faut impérativement contrôler le VIH par un traitement approprié jusqu'à l'obtention d'une charge virale indétectable, ce qui rend le patient moins vulnérable. Un autre message est que les personnes vivant avec le VIH doivent être vaccinées contre la COVID-19, quel que soit leur taux de CD4 ou leur charge virale, considérant que les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques. Les personnes vivant avec le VIH doivent être incluses dans la catégorie des pathologies à haut risque lors de la mise en place d'une priorité vaccinale. ■

Un virus peut en cacher un autre: le VIH/SIDA n'a pas disparu…

C'est le message de ce 9th BREACH symposium qui vient de se tenir ce 30 novembre en présentiel et en virtuel, excusez du peu, en prélude à la Journée Mondiale de lutte contre le SIDA. Au programme, les données du dernier rapport de Sciensano sur l'évolution de l'épidémie en Belgique, l'impact du VIH sur la COVID-19, la PrEP, la grossesse et le VIH mais aussi le mental des patients. Précisément comment le patient VIH+ a-t-il vécu cette pandémie ? Certains ont-ils perdu le contrôle de leur maladie par peur de l'hôpital ou des traitements ? Le VIH per se est-il un facteur de risque de COVID-19 ? Les réponses du Pr Stéphane De Wit, président du BREACH et Chef du service des maladies infectieuses au CHU St-Pierre (Bruxelles).

Dr C. B.

La pandémie de COVID-19 et les mesures de confinement ont eu un impact sanitaire important. En cardiologie, l'année 2020 a été marquée par une augmentation significative des morts subites extrahospitalières.

En rhumatologie, beaucoup de patients ont arrêté leurs traitements et vu leurs polyarthrites rhumatoïdes s'aggraver. Qu'est devenu le patient VIH ? Pour le Pr De Wit, *«nous n'avons pas connu cette situation. C'est une population de patients bien définie dont le suivi est extrêmement cadré, avec des centres de référence qui n'ont jamais arrêté de fournir aux patients toutes les informations nécessaires. Cette prise en charge via ces centres est un peu unique, propre à la pathologie».*

Un patient autonome

«Contrairement à d'autres spécialités, nous n'avons pas non plus connu de pertes de contrôles de l'infection avec des remontées inattendues et significatives de charges virales hormis quelques blips, des réplications virales de faible amplitude et temporaires. C'est la preuve que le patient VIH bien contrôlé est autonome et gère sa maladie». Les trithérapies peuvent-elles majorer le risque de co-infection par le SARS-CoV-2 ? *«Les données étaient rassurantes et directement accessibles via l'infirmière, le médecin, l'assistant social, le psychologue. C'est une population qui a un accès plus aisé au système de santé que d'autres, et qui en plus n'a pas attendu la COVID-19 pour adopter la téléconsultation».*

Le VIH/SIDA, un facteur de risque de la COVID-19 ?

En 2020, les données n'étaient pas concluantes sur l'impact de l'infection sur la sévérité et la mortalité de la COVID-19. En 2021, une étude de l'OMS concluait qu'en prenant en compte les autres facteurs de l'infection tels que l'âge ou les co-morbidités, l'infection au VIH est un facteur de risque significatif à la fois pour des formes sévères de COVID-19 et une mortalité hospitalière. Pour le Pr De Wit, *«dans le VIH bien contrôlé, les données suggèrent que l'augmentation du risque est marginale. Par contre, le risque est significatif dans l'infection mal contrôlée, chez des patients avec des charges virales détectables et des co-morbidités».*

Les BREACH AWARDS

Le AWARD en recherche fondamentale a été attribué à l'équipe du Pr Linos Vandekerckhove (UGent) pour un travail sur la caractérisation du réservoir du VIH-1 *«Long-read sequencing assay allows accurate characterization of the HIV-1 reservoir».* Le AWARD en

recherche clinique a été attribué à une équipe de la KULeuven sur *«Immunogenicity and Safety of the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients and Adults Infected With Human Immunodeficiency Virus (HIV)».* Le AWARD en santé publique a été attribué à une équipe de l'Institut de Médecine tropicale (Antwerpen) pour un travail intitulé *«Reduced sexual contacts with non-steady partners and less PrEP use among MSM in Belgium during the first weeks of the COVID-19 lockdown: results of an online survey».*

Trois événements pour nous sensibiliser

Les hasards du calendrier ont fait qu'en quelques jours 3 événements se sont déroulés pour nous rappeler que le VIH est toujours là en dépit d'un coronavirus envahissant: la sortie du rapport Sciensano[1], le BREACH et la Journée mondiale de lutte contre le SIDA. Aujourd'hui le nombre de nouveaux cas a diminué de 21% mais le dépistage a aussi diminué de 18% pendant les confinements. Sur le plan OMS 90/90/90, nous sommes aujourd'hui à 92% de patients avec une charge virale indétectable mais pour le Pr De Wit, *«il faut interpréter avec prudence les chiffres. C'est la tendance qu'on observe depuis plusieurs années et la COVID heureusement n'a pas cassé cette tendance. En finale, l'impact de la COVID sur le suivi des patients VIH est vraiment très limité, que ce soit dans un sens négatif ou positif».* ■

Référence:
1. www.sciensano.be/sites/default/files/rapport_vih_2021_fr_241121.pdf

Le VIH/SIDA en Belgique: le point après des mois de pandémie….

La fin d'année marque traditionnellement la publication du rapport Sciensano[1] sur l'épidémiologie du SIDA et de l'infection à VIH en Belgique. Il revêt cette année une signification particulière en raison de la pandémie. En 2020, le nombre de nouveaux diagnostics a en effet diminué de 21%, un chiffre à mettre en balance avec une diminution de 18% des activités de dépistage sur fond d'une modification des comportements sexuels et d'une dynamique migratoire. On note en outre une diminution de l'utilisation de la prophylaxie pré-exposition à partir d'avril 2020 qui va dans le sens d'une réduction des comportements sexuels à risque chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes.

Dr C. B.

En 2020, 727 nouveaux diagnostics de VIH ont été confirmés en Belgique, soit 2 nouveaux diagnostics/jour ou 63/millions d'habitants.

Le nombre de nouveaux diagnostics a diminué de 21% par rapport à 2019 dans toutes les populations touchées, une conséquence de la pandémie de COVID-19 et des mesures prises pour freiner sa propagation.
Les nouveaux diagnostics chez des HSH ont aussi été réduits de 27% par rapport à 2019 et surtout chez les personnes de nationalité belge (-41%). Chez les personnes hétérosexuelles, les nouveaux diagnostics ont diminué de 31% par rapport à 2019.

En parallèle, le nombre de tests de dépistages a diminué de 18% principalement entre mars et mai 2020. Une autre donnée intéressante est la proportion de diagnostics tardifs en baisse de 21% par rapport à 2019. En 2020, 42% des nouveaux cas d'infections ont été diagnostiqués par des médecins généralistes, 34% par des internistes et 7% par des obstétriciens/gynécologues.

Traitements préventifs du VIH

En 2020, 3.983 personnes (99% d'hommes, 64% entre 30 et 49 ans) ont utilisé la prophylaxie pré-exposition (PrEP), soit une augmentation de 12% par rapport à 2019.

Cependant, une réduction du nombre de comprimés achetés a été observée au cours des mois d'avril et mai 2020. En 2020, 1.354 personnes ont utilisé la PrEP pour la première fois, ce qui correspond à 34% des utilisateurs. Pour la prophylaxie post-exposition (PEP), 1.502 personnes en ont bénéficié dont 64% d'hommes, âgés de 20 à 29 ans (40%) ou de 30 à 39 ans (28%).

Au total, 1.572 traitements de PEP ont été enregistrés, soit une diminution de 23% par rapport à 2019. Pour rappel, la PEP doit être initiée au plus tard 72 heures après l'exposition à risque et implique un traitement antirétroviral standard de 28 jours. Après un traitement PEP complet, un test VIH est effectué à 30 et 90 jours après l'exposition pour objectiver une infection.

Les patients en suivi médical

En 2020, 17.018 patients infectés par le VIH ont été suivis médicalement en Belgique.

C'est une légère diminution alors que ce nombre augmentait régulièrement au cours des années précédentes.

C'est surtout lors du premier confinement que la diminution est la plus nette et il faut attendre juillet pour revenir au niveau antérieur. On note un ratio hommes/femmes de 1,9, un âge moyen de 48 ans.

En 14 ans, la proportion de patients ≥50 ans est passée de 19% en 2006 à 44% en 2020. L'âge moyen des femmes est passé de 38 ans en 2006 à 46 ans en 2020, et celui des hommes, de 43 ans en 2006 à 48 ans en 2020.

Quasi tous ces patients (98%) suivis dans les centres de référence VIH ont reçu un traitement antirétroviral et parmi les patients traités depuis >6 mois, 98% ont une charge virale contrôlée (<200 copies/ml).

taltz™
(ixekizumab)

olumiant®
(baricitinib) tablets

PP-LI-BE-0010 - January 2022

Les objectifs 90/90/90 globalement atteints

Le continuum des soins en 2020 est satisfaisant: parmi les 18.753 personnes vivant avec le VIH, 92% étaient diagnostiquées, 90% étaient entrées en soins, 83% étaient retenues en soins, 82% recevaient un traitement et 77% avaient une charge virale <50 copies/ml. Au fil des années, on observe une amélioration pour tous les stades du continuum, particulièrement dans la proportion de personnes sous antirétroviraux (jusqu'à 2019) et de celles avec une charge virale indétectable.

La Belgique a atteint globalement l'objectif ONUSIDA 2020: 92% des personnes vivant avec le VIH diagnostiquées, 89% traitées et 94% avaient une charge virale indétectable, soit 77% de l'ensemble des personnes vivant avec le VIH.

Poursuivre le plan national VIH 2020-2026

L'épidémie de VIH en Belgique se caractérise aujourd'hui par sa diversité avec 40% des nouveaux diagnostics qui concernent des HSH belges ou des hétérosexuels originaires d'Afrique subsaharienne.
Compte tenu de la diminution des diagnostics dans ces populations clés particulièrement touchées depuis le début de l'épidémie de VIH en Belgique, il est impératif de rendre accessible les stratégies de prévention et de dépistage et ce d'autant plus en période de pandémie vu la précarisation d'une partie de la population.
Dans ce contexte, l'adoption d'un plan national VIH 2020-2026 représente un cadre politique opportun pour la coopération et la communication entre les autorités de santé et les divers acteurs de la lutte contre le VIH. ■

Référence:
1. www.sciensano.be/sites/default/files/rapport_vih_2021_fr_241121.pdf

Le cas du patient VIH+, obèse avec des co-morbidités: la chirurgie bariatrique est-elle une option ?

De plus en plus de patients vivant avec le VIH ont une obésité sévère et des co-morbidités associées. La chirurgie bariatrique pourrait leur être proposée comme pour le patient lambda séronégatif dans la population générale. Mais est-ce une option efficace et sûre qui ne compromet pas le contrôle de la maladie ? Peu de données sont aujourd'hui publiées dans la littérature d'où l'intérêt de cette étude rétrospective présentée par le Pr D. Konopnicki (Services des maladies infectieuses, CHU St Pierre) qui compare le devenir de patients VIH+ opérés vs un groupe contrôle non opéré.

Dr C. B.

Depuis quelques années, l'âge moyen des patients VIH+ augmente progressivement grâce aux antirétroviraux de plus en plus performants. Ces patients sont exposés à un risque de surpoids ou d'obésité en partie dû à une mauvaise hygiène de vie, en partie dû aux antirétroviraux. Une étude présentée à la conférence AIDS 2020, montrait un risque significatif de prise de poids chez 742 patients sous traitement par ténofovir, lamivudine et dolutegravir. Dans une étude du Kaiser Permanente, la prise de poids était significativement plus importante chez les VIH+ que chez les VIH- quel que soit le poids à l'inclusion sauf en cas d'obésité avérée. Cette prise de poids majore le risque de survenue de co-morbidités notamment cardiovasculaires plus fréquentes chez les personnes séropositives.

VIH+ opérés vs non opérés

La cohorte[1] de St Pierre a inclus des patients des deux sexes, présentant un BMI ≥40 kg/m² ou un BMI ≥35 kg/m² + des co-morbidités (diabète, hypertension, apnées du sommeil, dyslipidémie). Les patients ont été randomisés en 2 groupes, 27 bénéficiant d'une chirurgie bariatrique (13 gastric bypass, 13 sleeve gastrectomy,[1] gastric banding) et 73 témoins non opérés. L'appariement a été fait pour l'âge, le sexe, l'origine ethnique et le BMI. Les patients ont un âge médian dans la quarantaine, la majorité sont des femmes avec un taux médian de CD4 de 646 cellules/µL dans le groupe opéré. Quasi tous les patients sont sous traitement, 63% des patients opérés ont un BMI >40 kg/m² versus 19, 2% dans le groupe non opéré.

Des résultats durables

Les données à 1 an montrent un BMI significativement abaissé dans le groupe traité, passant de 41,1 kg/m² à l'inclusion à 28,9 kg/m², stable jusqu'à 10 ans. En revanche le groupe contrôle a toujours à 10 ans un BMI de 36,4 kg/m² similaire à celui présenté à l'inclusion (37,3 kg/m²). A 2 ans, on note une amélioration du pronostic chez les patients qui présentaient un diabète, une hypertension artérielle ou des apnées du sommeil à l'inclusion. Le taux de complications chirurgicales est de 11% avec deux cas qui ont nécessité une seconde intervention en raison d'une reprise de poids. La charge virale reste indétectable chez tous les patients sauf un avec une dysphagie transitoire et une suppression virale a pu être retrouvée par une modification du traitement. A signaler que l'exposition aux différents anti-rétroviraux qui peuvent avoir un impact sur le poids (ténofovir, alafénamide, inhibiteurs d'intégrase, rilpivirine) était la même chez les patients opérés et non opérés à la fois à l'inclusion et durant le suivi.

Une option à considérer

La chirurgie bariatrique est une option efficace et sûre chez les patients VIH+, présentant une obésité sévère et des co-morbidités associées. L'acte chirurgical n'a aucun impact négatif sur la suppression virale. ■

Référence: 1.De Wit V, et al. BREACH 2021

Prophylaxie pré-exposition en 2020: quel impact de la COVID-19 sur la consommation ?

La PrEP ou prophylaxie pré-exposition est un outil majeur de prévention insuffisamment adopté dans la vie de tous les jours. Quel a été l'effet de la pandémie à COVID-19 et des confinements sur la consommation et les comportements des utilisateurs ? Une synthèse des données publiées par Sciensano dans son rapport annuel sur l'épidémiologie du SIDA et de l'infection à VIH en Belgique.

Dr C. B.

La PrEP a été adoptée en 2020 par 3.983 personnes, soit une augmentation de 12% du nombre d'utilisateurs par rapport à 2019. Sur le plan démographique, on constate que 99% des utilisateurs étaient des hommes, 37% étaient âgés de 30 à 39 ans et 27% de 40 à 49 ans, 28% résidaient dans la région de Bruxelles-Capitale, 25% dans la province d'Anvers et 15% en Flandre orientale.

En 2020, 39% étaient des utilisateurs occasionnels (ayant acheté 30 à 90 comprimés sur l'année), 41% des utilisateurs fréquents (120 à 270 comprimés) et 20% des utilisateurs quotidiens (≥300 comprimés). Le nombre d'utilisateurs quotidiens en 2020 a diminué de 22% par rapport à 2019. Cette catégorisation repose sur la mesure de la consommation annuelle et doit être contextualisée. En effet, une réduction temporaire ou un arrêt de l'utilisation de la PrEP durant les périodes de confinement lié à la COVID-19 peut amener à comptabiliser certains utilisateurs habituellement quotidiens en utilisateurs moins fréquents pour l'ensemble de l'année 2020.

Nouveaux utilisateurs et adhérence des anciens

En 2020, 1.354 personnes ont utilisé la PrEP pour la première fois, ce qui correspond à 34% du total des utilisateurs pour l'année. Le nombre d'initiateurs a diminué de 18% par rapport à 2019. C'est surtout lors du premier confinement entre avril et juin 2020 que le nombre de personnes a diminué avec 56/mois pour 124/mois en post confinement. Parmi les 3.554 utilisateurs de la PrEP enregistrés en 2019, 28% (n = 992) n'ont pas continué la PrEP en 2020. Cinquante-deux pour cent des personnes ayant arrêté la PrEP étaient des utilisateurs occasionnels, 40% étaient des utilisateurs fréquents et 8% des utilisateurs quotidiens. En 2020, 1.744 personnes ont eu leur première consultation de PrEP dans un CRV. Parmi elles, 96% étaient des HSH, 75% étaient belges et 1% avaient une nationalité d'Afrique sub-saharienne. Au total, 4.976 personnes ont consulté pour la PrEP dans un CRV en 2020. Parmi elles, 21% ont été diagnostiquées avec au moins une IST au cours de l'année. Les diagnostics de gonorrhée (11%) et de chlamydiose (10,9%) étaient les plus fréquents suivis par la syphilis (5,6%) et l'hépatite C (0,2%). Trois séroconversions pour le VIH ont été signalées en raison d'un manque d'adhérence probable à la PrEP. La pratique du chemsex a été rapportée pour 21% des utilisateurs de la PrEP.

La PrEP toujours efficace en 2020

En avril 2020, l'achat de la PrEP a brusquement chuté et est resté inférieur à la consommation du début d'année au cours des mois suivants. Certains utilisateurs semblent donc avoir réduit ou suspendu leur utilisation. Une enquête réalisée après le premier confinement suggère que la raison principale d'arrêt était le sentiment d'une diminution de risque d'infection. Il a également été observé que la poursuite de l'utilisation de la PrEP pendant les périodes de confinement était associée à la pratique de rapports sexuels avec des partenaires occasionnels. On peut donc supposer que la PrEP a continué à jouer son rôle de renforcement de la prévention, avec une adaptation par ses utilisateurs en fonction de leurs besoins. ■

Patients VIH+ d'âges ≥ 50 ans: une enquête sur les besoins et les attentes de ces patients

L'enquête online positivehealthhiv.be proposée par les centres de référence VIH et les associations avait pour objectif d'identifier et de mesurer les besoins et les attentes de patients VIH+ âgés de 50 ans et plus, avec en perspective la mise en place de solutions pour améliorer et développer l'éducation thérapeutique chez ces patients. L'enquête comportait 4 parties, le VIH et son traitement, les relations entretenues par le patient avec les professionnels de santé et les associations, la vie émotionnelle des patients, leur vie sociale et professionnelle. C'est une initiative conjointe de Utopia Bruxelles, l'Observatoire du sida et des sexualités et l'Institut de médecine tropicale d'Anvers avec le soutien financier des laboratoires GILEAD.

Dr C. B.

Sur le VIH et son traitement

Respectivement 46% et 40% des patients jugent qu'ils en savent suffisamment et même assez sur le VIH et les antirétroviraux. Sur l'importance des informations transmises, 62% mentionnent la prévention de la transmission, 74% la façon de rester en bonne santé avec le VIH, 61% sur le comment vieillir avec le VIH et 62% sont intéressés par ce qui a trait à la santé mentale et émotionnelle. En revanche, les informations sur la prévention et le traitement des maladies sexuellement transmissibles ne sont citées que par 8% des patients questionnés. Quelle est la meilleure source d'information ?

C'est le médecin traitant pour 83% des patients, les organisations s'occupant du VIH (34%), internet (19%) et les médias (journaux, radio, brochures, etc.) (12%). Sur les effets du traitement, près d'un patient sur deux a présenté des effets indésirables sévères pour lesquels 23% s'estiment totalement satisfaits des solutions proposées par les professionnels de santé, 27% partiellement satisfaits, 34% pas vraiment satisfaits et 2% pas du tout satisfaits.

Quel est l'effet secondaire le plus fréquemment rapporté ? Ce sont surtout les modifications dans la distribution des graisses (lipodystrophie) citées par 40%, les troubles du sommeil et/ou les cauchemars (38%), une fatigue excessive et la perte d'énergie (30%).

Santé physique, mentale et sexuelle

Sur le long terme, près d'un patient sur deux pense que vieillir avec le VIH est très différent de vieillir sans le VIH et 38% ne sont pas inquiets des complications potentielles à long terme (co-morbidités liées à l'infection). De façon générale, les co-morbidités sont associées à trois aspects de santé, la santé physique, la santé mentale et la santé sexuelle: 7% des patients sont inquiets pour leur fonctionnement rénal, 20% pour leur mémoire, 21% pour le risque de dysfonction érectile. Sont-ils demandeurs de plus d'informations sur ces complications ? La réponse est franchement oui chez 44% des interrogés, parfois chez 29%. Les patients VIH+ jugent leur santé physique comme bonne (49%), satisfaisante (34%), pauvre (5%), très pauvre (1%). La santé mentale est jugée bonne par 42%, satisfaisante par 27% ou pauvre par 12%. La santé sexuelle est jugée bonne par 22%, satisfaisante par 31% mais pauvre par 24%. Qu'ont fait les patients pour améliorer leur santé sur le long terme ? La moitié dit avoir adopté un style de vie plus sain en raison de l'infection par le VIH, 45% ont notamment amélioré leur alimentation, 31% font plus d'exercices physiques mais un tiers n'a rien fait….

Les relations médecins-patients

Quel professionnel de santé est consulté sur le VIH ? C'est le plus souvent le médecin hospitalier (40%), un peu moins le généraliste (20%); 21% des patients ne parlent jamais à un psychologue et 38% à un assistant social. L'opinion du patient est-elle prise en compte dans les décisions relatives au traitement médical ? Près d'un interrogé sur deux répond toujours, 19% souvent, 8% parfois et 4% jamais. De façon générale, la question des co-morbidités, la santé sexuelle et la santé mentale sont des sujets insuffisamment abordées par les cliniciens. La majorité des patients souhaite en savoir plus sur l'aspect émotionnel. Un patient sur 2 ne parle jamais de son statut VIH avec sa famille, un sur 3 avec ses amis. Sur le plan social et professionnel, trois quarts des patients mentionnent qu'ils sont discriminés à cause de leur statut VIH, soit dans la recherche de soins ou d'un traitement, soit dans leur vie sociale, pour des demandes d'assurances ou des prêts bancaires.

Informations et aides sociales

Les demandes principales des patients VIH+ sont de recevoir plus d'informations médicales sur la maladie (56%), un accueil convivial par des groupes de support (38%), une information sur les structures de support existantes (30%), des aides psychologiques par des professionnels de santé (26%). ■

Référence: 1.Vanderperre A. BREACH 2021

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 4e 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, dextrométhorphane, phénytoïne, cimétidine, ranitidine, procaïnamide, quinidine, quinine, nicotine, hydrochlorothiazide, warfarine. In vitro la mémantine n'a pas inhibé CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavine monooxygénase, l'époxyde 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 évènements indésirables pour Axura ne différait pas de celle du placebo; les évènements 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.

AXURA®
Memantine

MERZ

Tic, tac… L'horloge tourne et Prague nous attend

Capitale de la République Tchèque, Prague est une destination qui ne cesse de s'affirmer sur la scène des city-trips européens. Gorgée d'art et d'histoire, elle présente également l'avantage d'être relativement bon marché. Même si le Coronavirus semble décidé à ne pas nous laisser vivre en paix, 2022 pourrait nous permettre de voyager plus librement que ces derniers mois. L'occasion de checker une case de sa bucket list…

Charles Hadrien

Relier Prague est très facile, grâce aux vols réguliers, opérés notamment par Ryanair. Les plus écolos devront probablement renoncer au train, car les connexions ferroviaires ne sont pas encore idéales. Une fois sur place, les options pour se déplacer ne manquent pas. Le métro permet de se rapprocher rapidement des points assez éloignés. Un très bon plan pour quitter le centre historique et partir à la découverte des quartiers moins courus par les touristes. Pour les plus petits déplacements, le tram sillonne la ville et est l'occasion de découvrir les rues en se reposant un peu. Toutefois, il est très agréable de flâner dans la ville, qu'il est parfaitement possible de découvrir à pied.

Une ville riche de son histoire

Le monument le plus connu de la ville est incontestablement l'horloge astronomique de la place de la vieille ville. Datant du moyen-âge et riche en détails, elle marque chaque heure par un défilé mécanique de personnages. Le deuxième point majeur est le pont Charles, encadré de statues de personnages historiques. Mystérieusement, c'est là que semblent se concentrer tous les autres touristes. Afin d'éviter la cohue, l'on recommande de s'y rendre en soirée, ce qui permet de jouir d'une magnifique vue sur la ville.

Dans tout le centre-ville, les façades irisées et bien entretenues de style Art Nouveau et Art Déco ont un charme indéniable. Les amateurs d'architecture apprécieront les proportions harmonieuses et l'élégance des ornementations. En déambulant au bord de la rivière *Vitava*, qui coupe la ville en deux, n'oubliez pas de faire une halte devant la Maison qui danse, aux courbes improbables.

Au sein du quartier juif, la synagogue vieille-nouvelle mérite une visite, car il s'agit de la plus ancienne encore en activité en Europe. Quant aux fans de shopping, ils pourront se rendre à la rue *Parizska* toute proche, sorte d'équivalent local des Champs Élysées. Pour un superbe point de vue sur la ville, l'on recommande le parc *Letna*, où l'on peut déguster une bière après avoir gravi quelques marches.

En ce qui concerne les visites intérieures, le musée Mucha ravira les amateurs d'art. L'occasion de découvrir certaines réalisations méconnues de l'artiste, mais aussi de suivre un petit cours d'histoire du théâtre en admirant les affiches des œuvres interprétées par Sarah Bernhardt. En revanche, le complexe qui abrite le château et la cathédrale est immense. Notre conseil: sélectionner à l'avance ce que l'on souhaite y visiter, au risque d'y perdre une journée entière de visite.

À la Saint-Martin, débouche une bouteille de vin !

Même s'il est peu exporté, en particulier dans les pays d'Europe occidentale, le vin tchèque a de grandes qualités. La chute du communisme a en effet favorisé une production privilégiant la qualité sur la quantité. Le vignoble tchèque est divisé en deux grandes régions: la Moravie, dans l'est du pays, et la Bohème, autour de Prague. Outre les cépages indigènes blancs et rouges, l'on trouve des cépages autrichiens ou hongrois. Pour les vins qui subissent un élevage plus poussé, les vignerons n'hésitent pas à recourir à des cépages français, en particulier le cabernet sauvignon, le merlot et le pinot noir. La vinification est souvent réalisée «à l'américaine», avec un passage en fût prononcé.
En novembre, les Tchèques célèbrent une tradition similaire à celle du Beaujolais nouveau. Lors de la Saint-Martin, on ouvre le premier vin de l'année, qui se boit tant en blanc qu'en rouge. Le vin accompagne un repas à base d'oie. En effet, d'après la légende, Saint-Martin fut découvert dans sa cachette par les légionnaires romains, alertés par les cris des oies aux alentour. Une tradition rancunière à l'égard du volatile ?

Art urbain et arts de la table

Afin de reprendre des forces, n'hésitez pas à attraper un *Trdelník*, cette célèbre pâtisserie en forme de cheminée que l'on retrouve parfois sur les marchés de Noël. Notre conseil: les *Trdelník* natures, tout simplement aromatisés à la cannelle, sont les plus savoureux. Pour se sustenter plus longuement, l'on ne résiste pas à l'envie de vous recommander le restaurant *Vytopna*. Les petits et grands enfants seront enchantés par le service des plats et boissons, opéré par un réseau de petits trains électriques. De manière générale, les portions servies dans les établissements sont copieuses et un plat suffit souvent à caler les plus grands gourmands.
La ville est également riche d'œuvres d'art, notamment conçues par l'artiste David Cerný. En particulier, la monumentale tête mobile de Franz Kafka vaut le détour. Dans le quartier *Malá Strana*, on lui doit également les statues de trois énormes bébés rampants, dénués de visage. Terminons par le mur John Lennon, dont les nombreux graffitis sont apparus après son décès. Un symbole de liberté dans la ville, alors aux mains des communistes. Il ne reste plus qu'à boucler vos valises et à vous offrir quelques jours de liberté à Prague. ■

QUELQUES BONNES ADRESSES
- Restaurant *Na Kopci*: cet établissement, qui s'est vu octroyer un Bib gourmand, est un peu excentré. La cuisine y est succulente et copieuse. Quant à la clientèle, elle est principalement locale, un bon gage d'authenticité.
- Appartements *City Nest*: ces appartements disséminés tout près du centre historique sont joliment décorés et confortables. Grâce au système d'enregistrement automatique, il est très facile d'y arriver et de quitter les lieux.
- *Prague-secrete.fr*: ce site, tenu par un Français résidant dans la capitale tchèque depuis de nombreuses années, regorge de conseils pour réussir son séjour.

Le Spa barrière Ribeauvillé, une parenthèse enchantée

Nous vous proposons de découvrir un lieu unique, entre la plaine d'Alsace et le massif des Vosges. Vous allez profiter d'un décor de rêve dans un endroit d'exception. Vivre une expérience hors du temps, relaxante et chaleureuse.

Sandrine Stauner-Facques

Le Resort Barrière Ribeauvillé se situe à la croisée des trois frontières France-Allemagne. Sa vue imprenable sur les vignes alentours et les châteaux médiévaux, le confort de ses intérieurs, ses multiples offres et activités en font le lieu idéal pour se ressourcer.

Départ immédiat pour un lieu hors du temps qui a été élu «Meilleur Resort Spa de France en 2021».

Paradis aquatique et Spa Diane Barrière

Bassins intérieurs ou extérieurs, sauna finlandais ou massages, jacuzzis ou bain alsacien... Dans un cadre enchanteur, l'espace balnéo s'étend sur 3600 m². Ses immenses baies vitrées confèrent au lieu une parfaite luminosité.
Le Spa Diane Barrière, quant à lui, offre une myriade de soins, adaptés à toutes les envies. Pour vous détendre, c'est le lieu idéal.

Pour vous restaurer

Accédez au Belvédère: l'ambiance y est décontractée et vous pouvez choisir vos produits et vous faire préparer une assiette goûteuse et équilibrée.
Pour le soir, vous pouvez changer d'ambiance et opter pour la Brasserie qui propose une cuisine régionale dans une ambiance raffinée.

La Brasserie cultive, dans un décor contemporain et élégant, une ambiance chaleureuse. Un écrin pour une carte mêlant cuisine classique et plats gastronomiques alsaciens.

Dernier né, le café des sports vous invite à déguster le soir un repas en regardant du sport. Et pour prolonger ces soirées festives, animations musicales live après 22h tous les vendredis et samedis soirs.

Ambiance Lounge

Si vous avez envie de vous divertir jusqu'au bout de la nuit, vous pouvez vous rendre au Cosmos Music Lounge, vous laisser charmer par la musique en buvant un vin blanc délicat.

Le Cosmos propose à certaines dates des animations et des concerts live. Dans une ambiance tamisée et chaleureuse, le lieu invite à se divertir.

Envie de jouer ?

Les amateurs de jeux ne seront pas en reste avec les machines à sous et le bar des jeux de tables qui se trouvent au sein du même complexe.

Que faire aux alentours

- Réserver une table à 7 km à *l'Auberge de L'Ill*, l'excellence de la gastronomie. 3 macarons Michelin depuis 1967. *La maison des Haeberlin*, récemment redécorée par Patrick Jouin, respire la sérénité. Marc Haeberlin, a pris la relève de son père Paul. Une cuisine de goût, à la fois classique et dans son temps. Coordonnées: 2, rue de Collonges au Mont d'Or - F-68970 Illhaeusern.
- Prévoir une visite au château du Haut-Kœnigsbourg situé à 14 km.
- Visiter la Volerie des Aigles et la Montagne des singes à Kintzheim (16 km). Visiter le NaturoparC à Hunawihr est très chouette également (à 4 km). ■

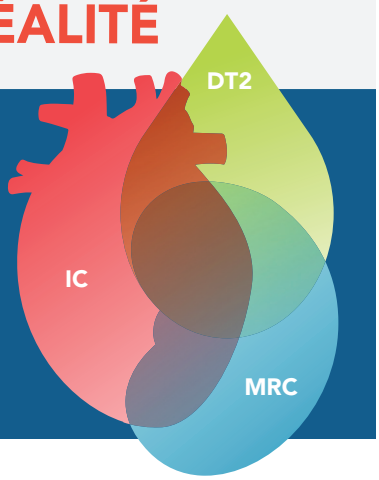
Resort Barrière Ribeauvillé
Route départementale 106
F-68150 Ribeauvillé
+33 3 89 73 43 43

INFORMATIONS ESSENTIELLES : 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT: Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**: Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine.*Excipient à effet notoire* Chaque comprimé de 5 mg contient 25 mg de lactose.Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 10 mg de dapagliflozine. *Excipient à effet notoire* Chaque comprimé de 10 mg contient 50 mg de lactose.Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3.FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé).Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés Comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, ronds, d'un diamètre de 0,7 cm avec « 5 » gravé sur une face et « 1427 » gravé sur l'autre face.Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés Comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, en forme de losange, d'approximativement 1,1 x 0,8 cm de diagonale, avec « 10 » gravé sur une face et « 1428 » gravé sur l'autre face. **4.DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Diabète de type 2 Forxiga est indiqué chez les adultes et chez les enfants de 10 ans et plus pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique : -en monothérapie quand la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. - en plus d'autres médicaments destinés au traitement du diabète de type 2. Voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi', 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' et 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP pour les résultats des études concernant les traitements, les effets sur le contrôle glycémique, les événements cardiovasculaires et les populations étudiées. Insuffisance cardiaque Forxiga est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite. Maladie rénale chronique Forxiga est indiqué chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie *Diabète de type 2* La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémiants, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP et 'Effets indésirables'). *Insuffisance cardiaque* La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour. Dans l'étude DAPA-HF, la dapagliflozine a été administrée en supplément des autres traitements de l'insuffisance cardiaque (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP).*Maladie rénale chronique* La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour. Dans l'étude DAPA-CKD, la dapagliflozine a été administrée en supplément du traitement avec d'autres médicaments de la maladie rénale chronique (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP) *Populations particulières Insuffisance rénale* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire selon l'état de la fonction rénale. En raison de l'expérience limitée, il n'est pas recommandé d'initier un traitement par la dapagliflozine chez les patients avec un DFG < 25 mL/min.Chez les patients diabétiques de type 2, l'efficacité glycémique de la dapagliflozine est réduite lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) est < 45 mL/min et est vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Par conséquent, si le DFG diminue au-dessous de 45 mL/min, un traitement hypoglycémiant supplémentaire doit être envisagé chez les patients diabétiques de type 2 si un contrôle glycémique complémentaire est nécessaire (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP, 'Effets indésirables', 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Insuffisance hépatique* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Sujets âgés Aucun ajustement de la dose n'est recommandé selon l'âge. *Population pédiatrique* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour le traitement du diabète de type 2 chez les enfants âgés de 10 ans et plus (voir rubriques 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucune donnée n'est disponible chez les enfants en-dessous de 10 ans. La tolérance et l'efficacité de dapagliflozine pour le traitement de l'insuffisance cardiaque ou le traitement de la maladie rénale chronique chez les enfants âgés < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.Mode d'administration Forxiga peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers. **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 sécurité *Diabète de type 2* Dans les études cliniques conduites dans le diabète de type 2, plus de 15 000 patients ont été traités par dapagliflozine. L'évaluation principale de sécurité d'emploi et de tolérance a été réalisée dans le cadre d'une analyse poolée préspécifiée de 13 études à court terme (jusqu'à 24 semaines) contrôlées versus placebo avec > 360 patients traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, dans le diabète de type 2 (étude DECLARE voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP), 8 574 patients ont reçu de la dapagliflozine 10 mg et 8 569 ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 48 mois. En tout, il y a eu 30 623 patients-années d'exposition à la dapagliflozine Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques étaient les infections génitales. *Insuffisance cardiaque* Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (étude DAPA-HF), 2 368 patients ont été traités par la dapagliflozine à la dose de 10 mg et 2 368 patients ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 18 mois. La population de patients incluait des patients diabétiques de type 2 ou non diabétiques et des patients avec un DFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m2. Le profil de sécurité global de la dapagliflozine chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque était cohérent avec le profil de sécurité connu de la dapagliflozine. *Maladie rénale chronique* Dans l'étude des effets rénaux conduite avec la dapagliflozine chez des patients atteints de maladie rénale chronique (DAPA-CKD), 2 149 patients ont été traités par la dapagliflozine à la dose de 10 mg et 2 149 patients ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 28 mois. La population de patients incluait des patients diabétiques de type 2 et non diabétiques, avec un DFGe ≥ 25 à ≤ 75 mL/min/1,73 m², et une albuminurie (rapport albuminurie/créatininurie [RAC] compris entre 200 et 5000 mg/g). Le traitement était poursuivi si le DFGe diminuait à moins de 25 mL/min/1,73 m². Le profil de sécurité global de la dapagliflozine chez les patients atteints de maladie rénale chronique était cohérent avec le profil de sécurité connu de la dapagliflozine. Liste des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans les études cliniques contrôlées versus placebo et lors de la surveillance en post-commercialisation. Aucun ne s'est révélé dose-dépendant. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les différentes catégories de fréquence adoptent la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1. Effets indésirables issus d'études post-commercialisation: Classe de systèmes d'organes - rare**. **Classe de systèmes d'organes:** *Infections et génitales associées*[a,e,*]; *Infection des voies urinaires*[a,b,e]; *nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)*[b,c]. **Classe** *nutrition*: **Très fréquent**: Hypoglycémie (quand utilisé avec Soif[a,e]; **Rare:** Acidocétose diabétique[b,c,e] (dans le cadre d'une **d'organes:** *Affections du système nerveux*: **Fréquent***: *Affections gastro-intestinales*: **Peu fréquent***: **d'organes:** *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*: **systèmes d'organes:** *Affections musculo-squelettiques* **systèmes d'organes:** *Affections du rein et des voies* Nycturie[a,e]. **Classe de systèmes d'organes:** *Affections des* vulvo vaginal[a,e]. Prurit génital[a,e]. **Classe de systèmes** l'hématocrite[g], Diminution de la clairance rénale de la **fréquent**[a,e]. Élévation de la créatininémie pendant le poids[a,e]. a Le tableau présente des données recueillies sur 24 traitement antidiabétique de secours. * Voir paragraphe 4 vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées infection mycosique vulvo-vaginale, infection vaginale, vaginale, vulvovaginite, balanite ca didosique, candidose infection pénienne, vulvite, vaginite bactérienne, abcès préférés suivants, mentionnés par ordre de fréquence voies urinaires par Escherichia, infection des voies génito- et prostatite. * La déplétion volémique regroupe, par déshydratation, hypovolémie, hypotension. ° La polyurie augmentation du volume urinaire. Les variations moyennes pour dapagliflozine 10 mg versus -0,33 % pour le placebo, 1,3 % des sujets traités par dapagliflozine 10 mg versus 0,4 pourcentage par rapport à la valeur initiale pour la cholestérol total 2,5 % versus 0,0 % ; HDL cholestérol triglycérides -2,7 % versus -0,7 %. Voir la rubrique 'Mises en indésirable a été identifié lors de la surveillance en post- listés par ordre de fréquence dans les études cliniques : rash, maculopapuleux, rash pustuleux, rash vésiculeux, et rash placebo et versus substance active (dapagliflozine, N = 5936, rash était similaire pour la dapagliflozine (1,4%) et pour les cadre de l'étude des effets cardiovasculaires conduite chez fréquence est basée sur le taux annuel.* Rapportés chez ≥ 2 de plus dans le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg par comme possiblement relié, probablement relié ou relié au sujets et ≥ 0,1 % chez au moins 3 sujets de plus dans le placebo. Description de certains effets indésirables Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser d'infections génitales associées ont été rapportés dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections traitement standard initial et ont rarement arrêté le fréquentes chez les femmes (8,4 % et 1,2 % pour la avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une patients présentant des événements indésirables graves patients dans chacun des groupes dapagliflozine et d'événement indésirable grave de type infections génitales dans le groupe placebo. Sept (0,3 %) patients ont présenté en raison d'infections génitales dans le groupe dapagliflozine 3 (0,1 %) patients ont présenté des événements indésirables dapagliflozine et aucun dans le groupe placebo. Trois (0,1 entraînant l'arrêt du traitement en raison d'infections groupe placebo. Aucun événement indésirable grave de raison d'infections génitales n'ont été rapportés chez des *(gangrène de Fournier)* Des cas de gangrène de Fournier ont prenant des inhibiteurs de SGLT2, incluant la dapagliflozine d'emploi' du RCP).Dans l'étude DECLARE conduite chez médian d'exposition de 48 mois, un total de 6 cas de traité par la dapagliflozine et 5 dans le groupe placebo. type de traitement initial utilisé dans les études cliniques monothérapie, en association à la metformine ou en fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans ont été peu fréquents et comparables chez les groupes association aux sulfamides hypoglycémiants et aux d'hypoglycémie (voir rubrique 'Interactions avec d'autres une étude en association au glimépiride, aux semaines 24 et plus fréquemment dans le groupe traité par dapagliflozine 10 les patients ayant reçu le placebo et le glimépiride (2,1 % l'insuline, des épisodes d'hypoglycémie majeure ont été % et 1,0 % du groupe de patients traités par dapagliflozine par placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines rapportés respectivement chez 40,3 % et 53,1 % des patients. 41,6 % des patients ayant reçu le placebo et insuline. Dans hypoglycémiant conduite jusqu'à 24 semaines, aucun épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez metformine et un sulfamide hypoglycémiant et chez 3,7 % sulfamide hypoglycémiant. Dans l'étude DECLARE, aucune observée avec le traitement par dapagliflozine par rapport été rapportés chez 58 (0,7 %) patients traités par Dans l'étude DAPA-HF, des événements majeurs chacun des groupes dapagliflozine et placebo. Ils ont été de type 2.Dans l'étude DAPA-CKD, des événements majeurs dans le groupe dapagliflozine et chez 28 (1,3 %) patients dans patients atteints de diabète de type 2. *Déplétion volémique* tolérance, des effets évocateurs d'une déplétion volémique d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1 % et 0,7 % des le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2 % les patients traités par dapagliflozine 10 mg et le placebo d'emploi' du RCP). Dans l'étude DECLARE, les nombres déplétion volémique étaient équilibrés entre les groupes les groupes dapagliflozine et placebo. Des événements (0,8 %) des patients, dans les groupes dapagliflozine globalement équilibrés entre les groupes de traitement l'utilisation de diurétiques, de la pression artérielle et de antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II). l'inclusion, il y a eu 19 événements indésirables graves dapagliflozine et 13 événements dans le groupe placebo. événements indésirables évocateurs d'une déplétion dapagliflozine et 153 (6,5 %) dans le groupe placebo. Moins graves évocateurs d'une déplétion volémique dans le (1,0 %) et 38 (1,6 %) patients, respectivement. Des résultats ou non d'un diabète à l'inclusion et des valeurs initiales présentant des événements indésirables évocateurs d'une dapagliflozine et de 84 (3,9 %) dans le groupe placebo. Il y a symptômes évocateurs d'une déplétion volémique dans le placebo.*Acidocétose diabétique dans le diabètes de type* médiane de 48 mois, des événements de type ACD ont été et chez 12 patients du groupe placebo. Des événements de d'étude. Sur les 27 patients ayant présenté des événements également un traitement par insuline au moment de l'événement. Les facteurs déclenchants de l'ACD étaient ceux attendus pour une population de patients atteints de diabète de type 2 (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Dans l'étude DAPA-CKD, des événements de type acidocétose diabétique (ACD) ont été rapportés chez 3 patients atteints de diabète de type 2 dans le groupe dapagliflozine et aucun dans le groupe placebo. Dans l'étude DAPA-CKD, des événements de type ACD n'ont été rapportés chez aucun patient dans le groupe dapagliflozine et chez 2 patients atteints de diabète de type 2 dans le groupe placebo. *Infections des voies urinaires* Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 14,7 % versus 12,5 %). Les infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,7 % versus 0,8 %). Dans l'étude DECLARE, les infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,2 % versus 0,9 %). Dans l'étude DAPA-HF, les infections génitales ont été rapportées plus fréquentes chez les femmes, et les patients ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Dans l'étude DECLARE, les événements graves de type infections des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment avec la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, à savoir 79 (0,9 %) événements versus 109 (1,3 %) événements, respectivement. Dans l'étude DAPA-HF, le nombre de patients présentant des événements indésirables graves de type infections des voies urinaires était de 14 (0,6 %) patients dans le groupe dapagliflozine et 17 (0,7 %) dans le groupe placebo. Cinq (0,2 %) patients ont présenté des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement en raison d'infections des voies urinaires dans chacun des groupes dapagliflozine et placebo. Dans l'étude DAPA-CKD, le nombre de patients présentant des événements indésirables graves de type infections des voies urinaires était de 29 (1,3 %) dans le groupe dapagliflozine et de 18 (0,8 %) dans le groupe placebo. Huit (0,4 %) patients ont présenté des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement en raison d'infections des voies urinaires dans le groupe dapagliflozine et 3 (0,1 %) dans le groupe placebo. Le nombre de patients rapportant des événements indésirables graves ou des arrêts du traitement en raison d'événements indésirables de type infections des voies urinaires parmi les patients non diabétiques était similaire entre les groupes de traitement (6 [0,9 %] versus 4 [0,6 %] pour les événements indésirables graves, et 1 [0,1 %] versus 0 pour les arrêts du traitement en raison d'événements indésirables, dans le groupe dapagliflozine et le groupe placebo, respectivement). *Augmentation de la créatinine* Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (par ex : diminution de la clairance de la créatinine rénale, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8 % des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m2), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8 % des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une altération modérée de la fonction rénale (valeur initiale du DFGe ≥ 30 à < 60 mL/min/1,73 m2 [CKD 3]), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 5,1 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg versus 9,3 % placebo). Des évaluations comparables ont été rapportées chez les patients non diabétiques. Ces effets indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatininémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dL par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine ont été généralement transitoires lors d'un traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement. Dans l'étude DECLARE, incluant des patients âgés et des patients présentant une insuffisance rénale (DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m2), le DFGe a diminué avec le temps dans les deux groupes de traitement. À 1 an, le DFGe moyen était légèrement plus faible, et à 4 ans, le DFGe moyen était légèrement plus élevé dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo.Dans l'étude DAPA-HF, le DFGe a diminué au fil du temps dans le groupe dapagliflozine et le groupe placebo. La diminution initiale du DFGe moyen était de -4,3 mL/min/1,73 m2 dans le groupe dapagliflozine et de -1,1 mL/min/1,73 m2 dans le groupe placebo. À 20 mois, la variation par rapport à la valeur initiale du DFGe était similaire entre les groupes dapagliflozine et le groupe placebo. Dans l'étude DAPA-CKD, le DFGe a diminué au fil du temps dans le groupe dapagliflozine et le groupe placebo. La diminution initiale (J1) du DFGe moyen était de -4,0 mL/min/1,73 m2 dans le groupe dapagliflozine et -0,8 mL/min/1,73 m2 dans le groupe placebo. À 28 mois, la variation par rapport à la valeur initiale du DFGe était de -7,4 mL/min/1,73 m2 dans le groupe dapagliflozine et de -8,6 mL/min/1,73 m2 dans le groupe placebo. *Population pédiatrique* Le profil de sécurité de la dapagliflozine observé dans une étude clinique chez des enfants âgés de 10 ans et plus atteints d'un diabète de type 2 (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP) était cohérent avec celui observé dans les études chez les adultes.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.notifierunefetindesirable.be ; e-mail: adr@afmps.be **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy- Bâtiment de Biologie Médicale et de Pharmacologie (BBB) 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@chru-nancy.fr ou **Direction de la Santé** Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm Tél. : (+352) 2478 5592; E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu ;Lien pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification- effets-indesirables-medicaments.html **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** AstraZeneca AB,SE-151 85 Södertälje Suède **6. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés EU/1/12/795/001 14 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/002 28 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/003 98 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/004 30 x 1 (unidose) comprimés pelliculés; EU/1/12/795/005 90 x 1 (unidose) comprimés pelliculés Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés EU/1/12/795/006 14 comprimés pelliculés ;EU/1/12/795/007 28 comprimés pelliculés ;EU/1/12/795/008 98 comprimés pelliculés ;EU/1/12/795/009 30 x 1 (unidose) comprimés pelliculés ;EU/1/12/795/010 90 x 1 (unidose) comprimés pelliculés; EU/1/12/795/011 10 x 1 (unidose) comprimés pelliculés **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 11-2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/. § Liste positive-cpa.public.lu **Ref:** 1. SmPC Forxiga®, latest version; 2. SmPC of all SGLT2i consulted on 01/09/2021; 3. Heerspink HJL et al. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-1446; 4. Breyer MD et al. Nat Rev Drug Discov. 2016;15(8):568-588; 5. Tuttle KR. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(1):3–5; *In DECLARE, hHF was a nominally significant exploratory endpoint & the renal composite endpoint (sustained decrease of ≥40% in eGFR to <60 mL/min/1.73m², end stage renal disease or renal death) was exploratory. In DAPA-HF, the 1ary composite endpoint of HF worsening (hospitalisation for HF, or urgent HF visit) or CV death was reduced significantly in HFrEF patients. § In DAPACKD, the 1ary composite endpoint of ≥50% sustained decline in eGFR, end-stage kidney disease (ESKD: the need for maintenance of dialysis for at least 28 days and renal transplantation or sustained eGFR<15 mL/min/1.73m² for at least 28 days) and renal or CV death was reduced significantly in CKD patients. #Secondary endpoint. DT2, diabète de type 2; IC, insuffisance cardiaque; MRC, maladie rénale chronique; CV, cardiovasculaire
NS ID LU-0231-Revision date 12/2021-LB

Numéro national	Forxiga®	P. P.	Remb. §
679441	10 mg 28 cpr.	45,01 €	100%
679454	10 mg 98 cpr.	138,49 €	100%

FAITES DE LA
PROTECTION UNE RÉALITÉ

forxiga®
(dapagliflozin)



FORXIGA®
1 traitement
pour 3 maladies évolutives
interdépendantes[1*§]

NOUVEAU !

Maintenant aussi indiqué pour le traitement de la maladie rénale chronique chez les patients adultes, indépendamment de leur statut diabétique[1]

↓39 % RRR
Composite de progression de la MRC, IRT ou mort CV /rénale[3§]
p<0.001
NNT: 19

↓44 % RRR
Progression de la MRC, IRT ou mort rénale[3#]
p<0.001
NNT: 21

↓31 % RRR
Décès toutes causes confondues[3#]
p nominale =0.004**
NNT: 48

FORXIGA® est le premier traitement depuis 20 ans qui **ralentit la progression de la maladie rénale chronique** chez les patients adultes, indépendamment de leur statut diabétique[1-5]

Auzoux et ses bonshommes

La dissection des macchabées, pratiquée pendant quelques années à Alexandrie au 3ème siècle av. Christ, tomba très vite en désuétude, ne trouvant ni l'accord du monde gréco-romain, ni plus tard du christianisme. Ce n'est qu'à la Renaissance que l'Eglise catholique ouvrait de 2 mm les portes des chambres à mort des hôpitaux pour permettre à quelques savants triés sur le volet de disséquer des morts qui, d'après leur conviction, n'avaient, de toute façon, aucune chance d'entrer au ciel - ni avec, ni sans leur corps intact !

Dr Henri Kugener

Depuis le 16ème siècle aucune université ne peut plus se priver d'un cours de dissection sans risquer de se voir boudé par les étudiants.

Nous sommes en 1816 - l'étudiant en médecine Louis Thomas Jérôme Auzoux (1797-1878) est confronté à des macchabées qui lui répugnent: l'acide formaldéhique lui coupe le souffle, la vue des cadavres aux origines douteuses le repousse. Il faut savoir qu'à l'époque les corps disséqués dans les cours d'anatomie provenaient ou des prisons d'Etat qui mettaient leurs morts à la disposition de la science, ou du pillage des cimetières - une pratique courante en Grande-Bretagne, moins bien documentée ailleurs. Xavier Bichat, Guillaume Dupuytren, Antoine Dubois, tous ils volaient des cadavres, se faisant même accompagner sur les cimetières par des dames de petite vie payées pour distraire les policiers (Jean-François Lemaire, La société médicale d'émulation, Revue du Souvenir napoléonien n°394 p.17).

Auzoux de concevoir des macchabées de synthèse - inodores, esthétiques et reproduisibles en nombre voulu, sans qu'on ait besoin de déranger le repos de morts, sans que les étudiants en anatomie risquent de succomber à une septicémie à la moindre blessure.

Né le 7 avril 1797 à Saint Aubin d'Ecrosville dans le département de l'Eure, fils d'un petit fermier, Auzoux avait débuté ses études de médecine à Paris en 1816 par un cours e.a. du chirurgien Jean-Nicolas Marjolin (1780-1850) - nous lui devons la description d'un cancer né sur des cicatrices. En 1818 Auzoux devint «externe» après avoir réussi les concours, en 1820 il passa «interne» de l'Hôpital des enfants, encouragé par ses patrons, le chirurgien Guillaume Dupuytren (1777-1835) et le pédiatre Alexis-René Bafoss (1777-1866). Un beau jour il se retrouva nez-à-nez avec un mannequin en bois de peuplier composé de 2000 pièces - qu'il dénicha dans un grenier de l'école de médecine: un «écorché» provenant de la main du naturaliste florentin Felice Fontana (1730-1805).

Dans les rues de la capitale française on vendait des poupées en papier mâché - sous le coup de ces deux impressions il commença à fabriquer des pièces anatomiques. En septembre 1822 (Degueurce, p.9), quelques semaines seulement après la présentation et la soutenance de sa thèse qui eut lieu le 30 juillet 1822, il présenta à l'Académie Royale de Médecine une pièce anatomique consistant en un pied, une jambe et une partie du bassin modelés sur des ossements réels - suivant donc de près l'exemple du chirurgien Jean-François Améline (1763-1835), professeur d'anatomie à Caen qui, le premier, avait façonné des modèles anatomiques en fixant du papier mâché sur un squelette véritable.

> «Un beau jour Auzoux se retrouva nez-à-nez avec un mannequin en bois de peuplier composé de 2000 pièces, un «écorché».»

Après ce premier signe d'un intérêt au modelage Auzoux gardera l'idée des organes en papier mâché mais modifiera leur agencement, échangeant les muscles et organes fixés solidement aux os d'un squelette contre des liens que l'anatomiste pouvait ouvrir et fermer à sa guise - un procédé qu'il baptisera «anatomie clastique» (du grec *clastos* pour cassé, mis en pièces(en 1834.

Ses modèles se composaient en général de deux ou plusieurs parties qu'on pouvait séparer facilement et autant de fois qu'on le désirait en soulevant de petits crochets donnant dans des boucles en laiton ou en retirant les organes le long de tiges métalliques imbriquées dans des tubes métalliques.

La fabrication de ses modèles était extrêmement complexe. Les moules

en plâtre furent plus tard remplacés par des moules en plomb. La masse entrant dans ces moules évolua à son tour et se composait finalement de papier finement déchiré, de filasse de lin, de blanc de Meudon (une roche sédimentaire composée de calcaire et d'argile en quantités plus ou moins équivalentes) et de poudre de liège (pour laquelle il avait été inspiré par un bouchon de champagne) - l'ajout de ces deux dernières composantes était secrète et ne se transmettait que de bouche à oreille.

Une fois les modèles séchés les parties étaient assemblées sur une charpente métallique, les ouvriers - leur nombre allait augmenter au fil des années, l'entreprise employant finalement quelque 60 salariés - coloraient les modèles à la main et «construisirent» le système vasculaire en utilisant des fils de laiton de diamètre variable - entourés de bolduc rouge pour les artères et bleu pour les veines. Les nerfs étaient faits en filasse de lin resp. en chanvre peigné.

Pour les membranes (péritoine, faux du cerveau, valvules du coeur et aponévroses) on se servait de la baudruche, c.-à-dire du péritoine de boeuf humidifié et mis en forme sur des moules. Tout était fait main !
De dada la fabrication devint occupation principale - au point de mettre fin à sa carrière médicale : Auzoux ne pratiqua jamais la médecine ...

Les commandes affluaient, tant de France que de l'étranger - même le Vatican passa commande d'un grand écorché.
En 1828 Auzoux décida de monter une usine dans son village natal et, en 1833, ouvrit un magasin au 8 rue du Paon, à proximité de la faculté de Médecine de Paris ...

Le fonds d'archives de l'entreprise Auzoux témoigne de deux commandes passées avec la firme même en 1873 et 1874 par l'abbé Auguste Mullendorf qui commanda plusieurs pièces des collections Botanique, Cheval, Types d'animaux et Homme pour le Lycée de Diekirch en 1873 et 1874.

Le financement était garanti par un subside de 225 Flux accordé par l'Etat luxembourgeois «Pour l'achat de l'appareil du Dr. Auzoux» (L'Indépendance luxembourgeoise, 24 août 1872). Des achats du vivant d'Auzoux donc !

Notre «abdomen» daté 1887 (cf. photo) sur la coupole droite du diaphragme est posthume et fut acheté sans doute dans les années 1880 (ni la commande ni la facture ne purent être retrouvées aux Archives nationales) pour servir à l'enseignement de l'anatomie à l'Ecole d'accouchement et l'établissement de maternité royale inauguré au Pfaffenthal en 1878.

Il a profité de l'exposition «De Pafendall» présentée du 13 mai 2015 au 3 janvier 2016 au Musée d'Histoire de la Ville pour refaire toute sa beauté entre les doigts experts d'une restauratrice du Musée (Catalogue p.60 N°34). ■

© Pascal ITO

Spectacle

Arnaud TSAMERE

Pour mon nouveau spectacle, on m'a demandé de faire un pitch ! Ce pitch pourrait se résumer en une question «*Comment faire rire quand on tombe lentement dans la dépression ?*»

Arnaud Tsamere + 1 épouse = 1 mariage – 1 épouse = 1 divorce + 1 autre épouse = 2 mariages + 1 enfant + le départ de la nouvelle épouse = 2 divorces + une garde alternée + la mort du père – la motivation = 4 ans de dépression + la renaissance + 1 œuf au plat = le spectacle de la maturation.
Après 3 one man show et près de 400.000 spectateurs dans toute la France, Arnaud Tsamere revient avec un nouveau spectacle, «2 mariages et 1 enterrement».

Vendredi 4 mars 2022 à 20h au CHAPITO du CASINO 2OOO de Mondorf-les-Bains Ouverture à 19h - Tarif: A partir de 30 €/pers. www.casino2000.lu

Exposition

L'art d'apprendre. Une école des créateurs

L'exposition «*L'art d'apprendre. Une école des créateurs*» aborde la question de la pédagogie depuis l'école d'art, pour ensuite basculer dans le grand bain des apprentissages que chacun(e) mène tout au long de sa vie. Dans un premier temps, il s'agit donc d'observer comment les artistes apprennent à faire de l'art, et comment cet apprentissage, qu'il soit accompagné ou autodidacte, devient parfois une forme d'art à part entière, ainsi qu'une amorce de réflexion sur l'éducation en général. Point de départ de l'exposition, la génération de mai 68, nourrie par les lectures de Célestin Freinet, d'Alexander Sutherland Neill, d'Ivan Illich ou de Paulo Freir, pense la formation d'abord en termes de libération et de déconditionnement.
Centre Pompidou Metz du 5 février au 29 août 2022.

© photo Marc Domage

Evénement

Foire aux Disques

La Foire aux Disques est désormais un rendez-vous incontournable pour le grand public qui a redécouvert le plaisir incommensurable d'entendre craquer ses chansons préférées sur une platine.
Plus d'une cinquantaine de disquaires de France, de Belgique, d'Allemagne et des Pays-Bas viennent installer leurs bacs remplis de disques vinyles et de CD, mais aussi d'une importante sélection de DVD, de disques Blu-ray et de platines. Si vous êtes à la recherche

du St Graal, notez bien cette date dans vos agendas.
Galerie des Rotondes, 3 Place des Rotondes L-2448 Luxembourg - Dimanche 20 février 2022 de 10 à 18h

Exposition

Isamu Noguchi/Danh Vo

Suspendues, les lampes *Akari* forment une canopée sous laquelle se déploie un jardin d'un genre particulier. Les sculptures de Danh Vo, constituées de pierres anciennes, de restes de marbres récupérés en Italie et de bois de construction, reposent au sol, soigneusement assemblées sans aucune fixation adhésive ou mécanique. Certaines de ces sculptures servent aussi de socles à des compositions végétales inspirées par le jardin que cultive l'artiste avec quelques proches collaborateurs, au nord de Berlin. Élaborés à partir de branchages et de plantes provenant des forêts du Luxembourg, ces agencements évoluent au cours des dix mois d'exposition.
Mudam Luxembourg jusqu'au 19 septembre 2022.

IMMUDEFENSE®

LES vitamines et minéraux essentiels pour le système immunitaire

FORMULE TOUT-EN-UN

ImmuDefense soutient votre système immunitaire.*

Le plus conseillé par les médecins belges**

Everybody is ImmuDefensing.

Toi aussi ?

**Sell-out Reddata, RX units, MAT juin 2021

*La vitamine C, la vitamine D, le zinc et le sélénium soutiennent le système immunitaire.

Metagenics™

Virons le virus !

Il y a presque deux ans maintenant, quand le premier lockdown m'obligeait à fermer, comme tant de confrères, mon cabinet, j'ai résolu d'écrire un livre. Il aurait dû s'appeler Viré le virus, mais j'ai vite déchanté et j'ai dû l'intituler Virons le virus !,[1] *titre, malheureusement toujours d'actualité. Je me suis donc lové sur mon divan, déserté par les patients, et me suis mis à observer l'étrange comportement de mes compatriotes.*

Dr Paul Rauchs

Le virus a frappé une société enivrée, depuis quelques décennies déjà, par ce qu'on pourrait appeler un trop plein de libertés qui venait remplacer un trop plein d'interdits qui cadenassait la société de nos ancêtres. L'interdit engendre la transgression qui engendre la culpabilité, quand la liberté engendre une perte de repères qui engendre l'angoisse. Et voilà que le virus apportait à cette société ivre de ses libertés un cortège d'interdits et d'injonctions. Les *il ne faut pas* et les *tu dois* étaient accueillis, dans un premier temps au moins, avec un joyeux enthousiasme. Il faisait beau, c'était le printemps et avant même d'entrer dans le tunnel, on pensait en apercevoir déjà la sortie. Hélas, vous connaissez la suite. La lassitude a engendré des frustrations et des colères, et le doute des scientifiques, malgré leurs indéniables réussites, notamment en matière de vaccin, nourrit désormais la certitude des illuminés.

Qui aurait cru que les tricheurs d'hier deviendraient les héros d'aujourd'hui, et que les Schiltz, Würth et consorts seraient cités en exemple comme des parangons de vertu et de solidarité ? C'est pourtant le cas aujourd'hui (ou presque), face à la quatrième vague de la pandémie et aux flots des anti-vaccain (sic) qui n'arrêtent pas de défiler, de moins en moins nombreux, il est vrai, pour la liberté de vivre leur égoïsme, le caprice de contaminer leur prochain et le blanc-seing de paralyser la vie sociale. Et qui aurait cru que les cigales des pays du Sud feraient un jour la leçon aux fourmis du Nord? Les premiers de classe ès-vaccination que sont le Portugal, l'Espagne, la France et l'Italie, avec leurs plus de 80% de vaccinés, font la nique aux cancres allemands, autrichiens, suisses et luxembourgeois dont le taux de vaccination est loin d'être suffisant pour prétendre à l'immunité collective, pourtant la *conditio sine qua non* pour sortir de la crise. Ces cancres confondent l'étoile jaune avec l'avertissement taxé, montrant ainsi de quel bois ils chauffent le bûcher ou ils brûlent et bradent les idéaux d'égalité, de fraternité et de solidarité.

> «L'interdit engendre la transgression qui engendre la culpabilité.» Dr Paul Rauchs

Mais où est donc passé le poète pour réécrire son hymne à la résistance, l'authentique résistance, au sens sartrien du terme, qui s'oppose à l'ennemi, porteur de mort et de véritable oppression ?

Sur mes papiers d'illuminé
Sur les marches blanches
De la Philharmonie
J'écorche ton nom

Sur toutes les pages Facebook
Sur toutes les pages Telegram
Pierre sang papier ou cendre
J'écorche ton nom

Sur la raison qui vacille
Sur la raison qui s'éteint
Sur mes saisons froides
J'écorche ton nom

Sur la santé disparue
Sur le risque encouru
Sur l'espoir sans avenir
J'écorche ton nom

Et par le pouvoir des maux
Je finis ma vie
Je meurs de te méconnaître
Pour t'écorcher

Liberté

Les marcheurs blancs d'aujourd'hui caricaturent la liberté comme les islamistes et autres intégristes de tout poil caricaturent la religion. On a beaucoup glosé sur la composition sociologique des antivax parmi lesquels on trouve pêle-mêle des hésitants et des sceptiques, des anxieux et des peureux, des conspirationnistes, des «victimes», des anarchistes, des antisémites, des anthroposophes reprenant les élucubrations ésotériques et racistes d'un Steiner, des Luxembourgeois et des étrangers. La guéguerre autour du vaccin désagrège la société et sème la zizanie jusque dans les familles, comme aux pires réveillons de Noël. Le psychanalyste Jacques Lacan a dit que la psychanalyse et la médecine fonctionnent parce que les thérapeutes incarnent des «sujets supposés savoir». Aujourd'hui, les médecins sont considérés comme des sujets supposés ignorer et les politiciennes des sujets supposés mentir.

Il faut donc commencer par restaurer la confiance. Mais qui dit confiance, dit conscience et autorité. Et cette dernière ne s'oppose pas forcément à la liberté, comme nous l'a appris Hanna Arendt qui a beaucoup réfléchi sur les totalitarismes. «*L'autorité a le devoir de limiter la liberté afin de la protéger,*» écrit-elle. Mais elle a dit aussi, à propos du procès d'Eichmann: «*Personne n'a le droit d'obéir*». C'est la Constitution qui sert à encadrer cette véritable quadrature du cercle. Est-ce un hasard alors que le Luxembourg discute actuellement du toilettage de sa Constitution ? Avant de décréter un référendum sur cette question dont peu de gens embrassent la complexité, il serait judicieux de poser au bon peuple cette autre question toute simple: «*Etes-vous pour ou contre l'obligation vaccinale?*» «*Etre pour ou ne plus être*», répondrait Hamlet.

Jusqu'à présent, les autorités sanitaires et politiques n'ont pas trop mal géré la crise. Il leur manque aujourd'hui le courage de décréter l'obligation vaccinale. Il ne leur manque pas cependant l'hypocrisie, (non dénuée d'une dose de sadisme?) pour instaurer une pression vaccinale maximale en laissant, à partir du 15 janvier, aux non vacciné.e.s un seul droit: celui d'aller bosser. Ces derniers vont se retrouver alors dans une situation que les psychiatres appellent le double-lien, car la politique leur adresse un message paradoxal, contradictoire: vous n'êtes pas obligés de vous faire vacciner, mais vous serez des pestiféré.e.s qui n'auront plus droit à aucune vie sociale de loisirs. Ce double-lien, en psychiatrie engendre des psychoses, dans le cas qui nous occupe il démultiplie l'angoisse, la peur et l'agressivité qui en découle.

L'obligation vaccinale est la seule issue à ce dilemme psychologique et sanitaire. En la décrétant, les femmes et les hommes politiques auront l'opportunité de reprendre la main, d'agir au lieu de réagir et d'endosser (on peut toujours rêver) la posture de l'homme et de la femme d'Etat. Aux dernières élections, les citoyens ont pris la liberté de leur conférer l'autorité et le droit de limiter leurs libertés avec l minuscule. Pour préserver leur vie afin qu'ils puissent continuer à jouir de la Liberté avec L majuscule.

En relisant mon livre, je dois constater qu'il reste d'une malheureuse actualité. Nous lavons toujours nos mains, nous ne les serrons plus. Nous rendons visite à notre grand-mère, nous ne l'embrassons plus. Nous avons invité famille et amies pour le réveillon de Noël et nous en avons consciencieusement informé la police. Les fêtes de fin d'année ont été des fêtes de faim d'année sans (trop de) restrictions sanitaires. Les nouveaux mots pour les nouveaux maux continuent à infiltrer comme des métastases notre langage: lockdown, distanciation sociale, présentiel, webinaires, pandémie, j'en passe et des pires. Corona, de féminin est devenue masculin, et de boisson est devenue poison. Le masque s'est fait accessoire de mode pour lequel on fait la queue devant Hermès et Vuitton. Et si on ne manque certes plus de papier hygiénique, on s'emm... cependant de désespoir. ■

1 Rauchs Paul, Virons le virus!, Capybarabooks, Luxembourg, 2021, ISBN 978-99959-43-33-2

TOUS VACCINÉS EN 2022

N°142 JANVIER 2022
Semper LUXEMBOURG
MADE IN LUXEMBOURG

Directeur général
Dr Eric Mertens
drmertens@dsb.lu

Secrétaire de rédaction
Françoise Moitroux
fmoitroux@dsb.lu

Directrice artistique
Nathalie Ruykens
nruykens@dsb.lu

Chargée de communication
Sandrine Stauner-Facques
sstauner@dsb.lu

Photographes Semper
Michel Brumat, Dominique Gaul

Ont collaboré à ce numéro
J. Berlo, Dr C. Biéva, Dr A.M. Bilas, Dr A. Chioti, Ch. Hadrien, Dr H. Kugener, A. Mertens, R. Mertens, Dr P. Rauchs

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

Les articles, photos, dessins et autres illustrations de la partie rédactionnelle de Semper ne comportent pas de publicité. Les mentions d'entreprises ou de produits figurent à titre documentaire. Les articles, photos et dessins ainsi que les opinions et les publicités sont publiés sous la seule responsabilité des auteurs ou annonceurs. Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction, par quelque procédé que ce soit, sont réservés pour tous pays.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **Jyseleca 100 / 200 mg comprimés pelliculés. Composition:** Chaque comprimé pelliculé contient du maléate de filgotinib correspondant à 100 mg ou 200 mg de filgotinib. Chaque comprimé pelliculé de 100 mg contient 76 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Chaque comprimé pelliculé de 200 mg contient 152 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). **Forme pharmaceutique:** Comprimé pelliculé. *Jyseleca 100 mg comprimés pelliculés :* Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 12 x 7 mm, de couleur beige portant l'inscription « GSI » sur une face et « 100 » sur l'autre face. *Jyseleca 200 mg comprimés pelliculés :* Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 17 x 8 mm, de couleur beige portant l'inscription « GSI » sur une face et « 200 » sur l'autre face. **Indication :** *Polyarthrite rhumatoïde :* Jyseleca est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). Jyseleca peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX). *Rectocolite hémorragique :* Jyseleca est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel soit à un agent biologique. **Posologie et mode d'administration :** Le traitement par le filgotinib doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ou de la rectocolite hémorragique. *Posologie: Polyarthrite rhumatoïde :* La dose recommandée de filgotinib chez les patients adultes est de 200 mg une fois par jour. *Rectocolite hémorragique :* La dose recommandée de filgotinib en traitement d'induction et en traitement d'entretien est de 200 mg une fois par jour. Pour les patients atteints de rectocolite hémorragique ne montrant pas un bénéfice thérapeutique adéquat au cours des 10 premières semaines de traitement, un traitement d'induction de 12 semaines supplémentaires par filgotinib 200 mg une fois par jour peut soulager davantage les symptômes (voir rubrique 5.1 du RCP). Pour les patients n'ayant pas montré de bénéfice thérapeutique après 22 semaines de traitement, le traitement par filgotinib doit être interrompu. *Surveillance des paramètres biologiques, et instauration ou interruption du traitement* Les recommandations concernant la surveillance des paramètres biologiques, et l'instauration ou l'interruption du traitement, sont fournies dans le Tableau 1. Si un patient présente une infection grave, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que celle-ci soit contrôlée (voir rubrique 4.4 du RCP). **Tableau 1 : Paramètres biologiques et recommandations de surveillance: Paramètre biologique:** Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAN). **Action:** Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si le NAN est < 1 x 10^9 cellules/L. Le traitement peut être repris une fois que le NAN est revenu à une valeur supérieure à celle-ci. **Recommandation de surveillance:** Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge habituelle du patient. • **Paramètre biologique:** Nombre absolu des lymphocytes (NAL). **Action:** Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si le NAL est < 0,5 x 109 cellules/L. Le traitement peut être repris une fois que le NAL est revenu à une valeur supérieure à celle-ci. **Recommandation de surveillance:** Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge habituelle du patient. • **Paramètre biologique:** Hémoglobine (Hb). **Action:** Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si l'Hb est < 8 g/dL. Le traitement peut être repris une fois que l'Hb est revenue à une valeur supérieure à celle-ci. **Recommandation de surveillance:** Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge habituelle du patient. • **Paramètre biologique:** Paramètres lipidiques. **Action:** Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie. **Recommandation de surveillance:** 12 semaines après l'instauration du traitement, puis conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie. • *Populations particulières :* Personnes âgées : *Polyarthrite rhumatoïde :* Une dose initiale de 100 mg une fois par jour est recommandée chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 75 ans et plus, en raison de données cliniques limitées. *Rectocolite hémorragique :* Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée chez les patients atteints de rectocolite hémorragique jusqu'à l'âge de 75 ans. Le filgotinib n'est pas recommandé chez les patients âgés de 75 ans et plus car on ne dispose d'aucune donnée dans cette population. Insuffisance rénale : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 60 mL/min). Une dose de 100 mg de filgotinib une fois par jour est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (ClCr 15 à < 60 mL/min). Le filgotinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min) et son administration n'est, par conséquent, pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2 du RCP). Insuffisance hépatique : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (grades A ou B de Child-Pugh). Le filgotinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (grade C de Child-Pugh) et son administration n'est, par conséquent, pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2 du RCP). Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité du filgotinib chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. *Mode d'administration* Voie orale. Jyseleca peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP). Il n'a pas été étudié si les comprimés pouvaient être divisés, écrasés, ou mâchés, et il est recommandé que les comprimés soient avalés en entier. **Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Tuberculose (TB) active ou infections graves actives (voir rubrique 4.4 du RCP). Grossesse (voir rubrique 4.6 du RCP). **Effets indésirables:** *Résumé du profil de tolérance Polyarthrite rhumatoïde :* Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées (3,5 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (3,3 %), l'infection des voies urinaires (1,7 %) et les sensations vertigineuses (1,2 %). *Rectocolite hémorragique* De manière générale, le profil de tolérance global observé chez les patients atteints de rectocolite hémorragique traités par filgotinib était cohérent avec le profil de tolérance observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. *Tableau récapitulatif des effets indésirables* Les effets indésirables suivants sont basés sur les études cliniques (Tableau 2). Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de système d'organe et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent (≥ 1/100, < 1/10) et peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100). **Tableau 2 : Effets indésirables:** ***Infections et infestations:*** **Fréquence[a]:** Fréquent. **Effet indésirable:** Infection des voies urinaires, infection des voies respiratoires supérieures. - **Fréquence[a]:** Peu fréquent. **Effet indésirable:** Zona, pneumonie. • ***Affections hématologiques et du système lymphatique:*** **Fréquence[a]:** Peu fréquent. **Effet indésirable:** Neutropénie. • ***Troubles du métabolisme et de la nutrition:*** **Fréquence[a]:** Peu fréquent. **Effet indésirable:** Hypercholestérolémie. • ***Affections du système nerveux:*** **Fréquence[a]:** Fréquent. **Effet indésirable:** Sensations vertigineuses. • ***Affections gastro-intestinales:*** **Fréquence[a]:** Fréquent. **Effet indésirable:** Nausées. • ***Investigations:*** Peu fréquent. **Effet indésirable:** Augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang. • [a] Fréquence basée sur la période pré-secours contrôlée contre placebo (semaine 12) cumulée sur les études FINCH 1 et 2, et DARWIN 1 et 2, pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant reçu filgotinib 200 mg. Les fréquences rapportées dans l'étude SELECTION chez les patients atteints de rectocolite hémorragique ayant reçu filgotinib 200 mg étaient généralement cohérentes avec celles rapportées dans le cadre des études sur la polyarthrite rhumatoïde. *Modification des paramètres biologiques :* Créatinine : Le traitement par le filgotinib a induit une augmentation de la créatinine sérique. À la semaine 24 des études de phase III (FINCH 1, 2 et 3), l'augmentation moyenne (écart type (ET)) par rapport à l'inclusion de la créatinine sérique était respectivement de 0,07 (0,12) et de 0,04 (0,11) mg/dL pour filgotinib 200 mg et 100 mg. Les valeurs moyennes de créatinine sont restées comprises dans les limites de la normale. Lipides : Le traitement par le filgotinib a été associé à des augmentations dose-dépendantes des taux de cholestérol total et HDL, tandis que les taux de cholestérol LDL ont été légèrement augmentés. Les rapports LDL/HDL sont restés généralement inchangés. Des changements lipidiques ont été observés au cours des 12 premières semaines de traitement par le filgotinib et sont restés stables par la suite. *Description de certains effets indésirables :* Infections *Polyarthrite rhumatoïde :* Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 et DARWIN 2), la fréquence des infections pendant 12 semaines était de 18,1 % dans le groupe filgotinib 200 mg versus 13,3 % dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections pendant 24 semaines était respectivement de 25,2 % et de 23,1 % dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie et filgotinib 200 mg plus MTX versus 24,5 % dans le groupe MTX seul. Le taux d'incidence ajusté en fonction de l'exposition (TIAE) des infections pour le groupe filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 26,5 pour 100 patients-années d'exposition (PAE). Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, la fréquence des infections graves pendant 12 semaines était de 1,0 % dans le groupe filgotinib 200 mg versus 0,6 % dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections graves pendant 24 semaines était respectivement de 1,4 % et de 1,0 % dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie et filgotinib 200 mg plus MTX versus 1,0 % dans le groupe MTX seul. Le TIAE global des infections graves pour le groupe filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 1,7 % par 100 PAE. L'infection grave la plus fréquente était la pneumonie. Le TIAE des infections graves est resté stable lors d'une exposition à long terme. Dans les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, le taux d'incidence des infections graves était supérieur chez les patients de 75 ans et plus, bien que les données soient limitées. Dans les études contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, la fréquence des infections après 12 semaines pour filgotinib 200 mg comparée au placebo était : infection des voies respiratoires supérieures (3,3 % versus 1,8 %), infection des voies urinaires (1,7 % versus 0,9 %), pneumonie (0,6 % versus 0,4 %) et zona (0,1 % versus 0,3 %). La plupart des cas de zona impliquaient un seul dermatome et étaient non graves. *Rectocolite hémorragique :* Les types d'infections graves rapportés dans les études cliniques sur la rectocolite hémorragique étaient généralement similaires à ceux rapportés dans les études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde dans les groupes ayant reçu le filgotinib en monothérapie. Dans les deux études d'induction contrôlées contre placebo, la fréquence des infections graves était de 0,6 % dans le groupe filgotinib 200 mg, 1,1 % dans le groupe filgotinib 100 mg et 1,1 % dans le groupe placebo. Dans l'étude d'entretien contrôlée contre placebo, la fréquence des infections graves dans le groupe filgotinib 200 mg était de 1 %, contre 0 % dans le groupe placebo correspondant. Dans groupe filgotinib 100 mg de l'étude d'entretien, la fréquence des infections graves était de 1,7 %, contre 2,2 % dans le groupe placebo correspondant. *Infections opportunistes (hors TB)* Dans les études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, aucune infection opportuniste n'a été observée pendant 12 semaines dans le groupe filgotinib 200 mg ni dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections opportunistes pendant 24 semaines était respectivement de 0 %, de 0,2 % et de 0 % dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie, filgotinib 200 mg plus MTX et MTX seul. Le TIAE global des infections opportunistes pour le groupe filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III sur la polyarthrite rhumatoïde (2 267 patients) était de 0,1 % par 100 PAE. *Nausées* Les nausées étaient généralement transitoires et rapportées au cours des 24 premières semaines de traitement par le filgotinib. *Créatine phosphokinase* Des élévations dose-dépendantes de la créatine phosphokinase (CPK) se sont produites au cours des 12 premières semaines de traitement par le filgotinib et sont restées stables par la suite. À la semaine 24 des études de phase III (FINCH 1, 2 et 3), l'augmentation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion de la CPK était respectivement de -16 (449), de 61 (260) et de 33 (80) U/L pour le placebo, le filgotinib 200 mg et le filgotinib 100 mg. Dans les études de phase III contrôlées contre placebo avec des csDMARDs (FINCH 1 et FINCH 2) pendant 12 semaines, des élévations de la CPK > 5 x la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées respectivement chez 0,5 %, 0,3 % et 0,3 % des patients dans les groupes placebo, filgotinib 200 mg et filgotinib 100 mg. La plupart des élévations > 5 x LSN n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. *Expérience des études d'extension à long terme Polyarthrite rhumatoïde :* Dans l'étude d'extension à long terme DARWIN 3, parmi les patients inclus dans l'étude DARWIN 1 (N = 497), 238 patients ont reçu du filgotinib 200 mg une fois par jour pendant une durée médiane de 4,4 ans ; parmi les patients inclus dans l'étude DARWIN 2 (N = 242), 234 patients ont reçu le filgotinib 200 mg une fois par jour pendant une durée médiane de 4,4 ans. Le profil de sécurité du filgotinib était similaire à celui des études de phase II et III. *Rectocolite hémorragique :* Dans l'étude d'extension à long terme (SELECTION LTE), menée auprès des patients ayant participé à l'étude SELECTION, les patients ont reçu filgotinib 200 mg (N = 871), filgotinib 100 mg (N = 157) ou un placebo (N = 133) pendant des durées médianes respectives de 55, 36 et 32 semaines. Le profil de sécurité du filgotinib était similaire à celui observé dans les études d'induction et d'entretien SELECTION. *Déclaration des effets indésirables suspectés :* La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, B-1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: http://www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:** Gilead Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, T45 DP77, Irelande. **Représentant local:** Galapagos Biopharma Belgium BV, Generaal De Wittelaan L11 A3, 2800 Mechelen. **Numéros d'autorisation de mise sur le marché**: EU/1/20/1480/001-002-003-004. **Mode de délivrance:** Sur prescription médicale. **Date de mise à jour du texte:** 11/2021.

Références : 1. RCP Jyseleca®; **2.** EPAR Jyseleca® Novembre 2021. **Abréviations : JAK:** Janus Kinase; **RCH:** Rectocolite Hémorragique.

LU-UC-JY-202111-00001

30 x 100 mg **€ 966,00** • 90 x 100 mg **€ 2 498,65**
30 x 200 mg **€ 966,00** • 90 x 200 mg **€ 2 498,65**

Inhibiteur préférentiel de JAK1[1]

Efficacité rapide et maintenue*[1,2]

1x/jour Voie orale[1]

Profil de tolérance démontré#[1]

Jyseleca est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel soit à un agent biologique.[1]

Galápagos

GALAPAGOS and the GALAPAGOS logo are registered or pending trademarks of Galapagos NV. JYSELECA is a registered or pending trademark of Gilead Sciences, Inc., or one of its related companies. © 2021 Galapagos NV. All rights reserved.

SILODYX™

silodosine

MAINTENANT REMBOURSÉ*

	P.P. Luxembourg (TVA incl.)	Remboursement
0557631 SILODYX GELUL. 4 MG 1*30 GELULES SS BLIST.	25,36 €	80%
0557708 SILODYX GELUL. 8 MG 1*30 GELULES SS BLIST.	25,36 €	80%
0557725 SILODYX GELUL. 8 MG 1*90 GELULES SS BLIST.	46,99 €	80%

Silodyx est indiqué dans le traitement des troubles urinaires de l'hyperplasie benigne de la prostate (HBP) chez l'homme adulte.[1]

- **Meilleur que la tamsulosine pour le traitement des LUTS les plus contraignants: la vidange incomplète, la nycturie et la fréquence.[2-4]**
- **Une efficacité prouvée et une diminution significative de l'IPSS.[2]**
- **Pas de différence de la tension orthostatique comparé au placebo.[3]**

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Silodyx 4 mg gélules Silodyx 8 mg gélules **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Silodyx 4 mg gélules Chaque gélule contient 4 mg de silodosine. Silodyx 8 mg gélules Chaque gélule contient 8 mg de silodosine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule. Silodyx 4 mg gélules Gélule en gélatine, jaune et opaque. Silodyx 8 mg gélules Gélule en gélatine, blanche et opaque. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Traitement des signes et symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) chez l'homme adulte. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie La dose recommandée est d'une gélule de Silodyx 8 mg chaque jour. Chez les populations particulières, la dose recommandée est d'une gélule de Silodyx 4 mg chaque jour. Sujets âgés: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés. Insuffisance rénale: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère (Cl_{cr} ≥ 50 et ≤ 80 ml/min). La dose initiale recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (Cl_{cr} ≥ 30 et < 50 ml/min) est de 4 mg une fois par jour, pouvant être portée à 8 mg une fois par jour au bout d'une semaine de traitement, selon la réponse spécifique du patient. L'utilisation du médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (Cl_{cr} < 30 ml/min) n'est pas recommandée. Insuffisance hépatique: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. En l'absence de données, l'utilisation chez l'insuffisant hépatique sévère n'est pas recommandée. Population pédiatrique: Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Silodyx dans la population pédiatrique dans l'indication d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). Mode d'administration Voie orale. La gélule doit être prise pendant un repas, de préférence à heure fixe. La gélule ne doit être ni ouverte ni croquée mais doit être avalée entière, de préférence avec un verre d'eau. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES** Résumé du profil de sécurité La sécurité d'emploi de la silodosine a été évaluée dans le cadre de quatre études cliniques de phase II–III contrôlées en double aveugle (931 patients ayant reçu 8 mg de silodosine une fois par jour et 733 patients ayant reçu le placebo) et de l'extension de deux d'entre elles, en ouvert. Au total, 1 581 patients ont reçu 8 mg de silodosine une fois par jour. Parmi eux, 961 patients ont été exposés pendant au moins 6 mois et 384 patients pendant 1 an. Lors des études cliniques contrôlées versus placebo et de l'utilisation à long terme, les effets indésirables les plus fréquents (23 %) avec la silodosine ont été les troubles de l'éjaculation comme l'éjaculation rétrograde ou l'émission réduite ou nulle de sperme lors de l'éjaculation. Cet effet peut affecter temporairement la fertilité masculine. Il est réversible en quelques jours après l'arrêt du traitement. Liste récapitulatif des effets indésirables La liste ci-dessous présente les effets indésirables observés au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance internationale post-commercialisation pour lesquels il existe un lien de causalité raisonnable par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables observés sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Affections du système immunitaire** Très rare : Réactions de type allergique, y compris gonflement facial, langue gonflée et oedème pharyngé[1]. **Affections psychiatriques** Peu fréquent : Diminution de la libido. **Affections du système nerveux** Fréquent : Sensation vertigineuse ; Rare : Syncope, Perte de conscience[1]. **Affections cardiaques** Peu fréquent : Tachycardie[1] ; Rare : Palpitations[1]. **Affections vasculaires** Fréquent : Hypotension orthostatique ; Peu fréquent : Hypotension[1]. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** Fréquent : Congestion nasale. **Affections gastro-intestinales** Fréquent : Diarrhée ; Peu fréquent : Nausées, Sécheresse buccale. **Affections hépatobiliaires** Peu fréquent : Tests de fonction hépatique anormaux[1]. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Peu fréquent : Rash cutané[1], Prurit[1], Urticaire[1], Éruption d'origine médicamenteuse[1]. **Affections des organes de reproduction et du sein** Très fréquent : Troubles de l'éjaculation, dont éjaculation rétrograde, Emission réduite ou nulle de sperme ; Peu fréquent : Dysfonction érectile. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** Fréquence indéterminée : Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire. 1 - effets indésirables signalés de manière spontanée dans le cadre de la pharmacovigilance internationale après la commercialisation (fréquences calculées d'après les événements rapportés dans les essais cliniques de phase I–IV et les études non interventionnelles). Description de certains effets indésirables particuliers Hypotension orthostatique L'incidence de l'hypotension orthostatique lors des études cliniques contrôlées versus placebo a été de 1,2 % sous silodosine contre 1,0 % sous placebo. L'hypotension orthostatique peut occasionnellement entraîner une syncope. Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) Des cas de SIHP ont été signalés lors d'interventions chirurgicales de la cataracte. 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 via le système national de déclaration – Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance : Avenue Galilée 5/03, B-1210 Bruxelles. Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madou. Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@fagg-afmps.be Luxembourg : Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél.: (+352) 2478 5592 e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Recordati Ireland Ltd., Raheens East, Ringaskiddy Co. Cork, Irlande **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/09/607/004 EU/1/09/607/011 EU/1/09/607/013 **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 04/2021.

RÉFÉRENCES : 1. RCP Silodyx dernière version. **2.** Montorsi F et al. Int J Urol 2016;23(7):572-9 **3.** Montorsi F. Eur Urol Suppl 2010;9(4):491-495. **4.**Chapple et al. European Urology, 2011; 59(3)342-352. *Remboursé depuis le 1er november 2021.

ABRÉVIATIONS : LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms - IPSS: International Prostate Symptom Score

Recordati SRL - Avenue du Bourgmestre Etienne Demunter 5, 1090 Jette, Belgique | 2021/173/RecBE - Décembre - Date d'approbation du matériel 12/21

RECORDATI