N°152 - DÉCEMBRE 2022

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

Semper LUXEMBOURG

URGENCES
La pyélonéphrite aiguë

Recherche
Les maîtres du détournement

REGULATORY
#MedSafetyWeek 2022:
une semaine mondiale pour sensibiliser à la sécurité des médicaments

L'ESMO 2022
comme si vous y étiez...

CAS CLINIQUE
La chute n'explique pas tout

INTERVIEW

Sonia Franck (iML)
Dr Stefan Rauh (SLO)
Plus d'un an pour le remboursement de nouveaux médicaments: quelles solutions?

EVASION
Val d'Isère, nouvelle saison

OENO
Quel vin sur la table de Noël?

ABÉCÉDAIRE DE LA MÉDECINE
Jeffray et sa scie

Galápagos
Jyseleca® filgotinib
LU-JY-202112-00002

LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

NOUVEAU DISPOSITIF MÉDICAL

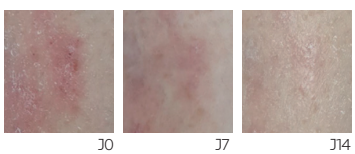
LIPIKAR ECZEMA **MED**

L' EFFICACITÉ ULTIME À PARTIR DE **3 JOURS** CONTRE L' **ECZÉMA**

GRANDE EFFICACITÉ

SOULAGE LES SYMPTÔMES DES PATIENTS EN 3 JOURS[1]:

-26% DE PRURIT
-33% DE PICOTEMENTS
-47% DE SENSATION DE BRÛLURE



DIMINUTION DU SCORAD:

-43% APRÈS 7 JOURS
-68% APRÈS 14 JOURS

UTILISATION

*FTU = Fingertip unit

NOURRISSONS, ENFANTS, ADULTES

PAUPIÈRES, VISAGE, MAINS, PLIS & CORPS

USAGE EXTERNE : APPLIQUER SUR LES ZONES ATTEINTES D'ECZÉMA 2 À 3 FOIS PAR JOUR

SANS PARFUM, SANS CORTISONE, HYPOALLERGÉNIQUE.

30ml
CNK: 4243-408

DE PRÉFÉRENCE CONSERVER AU FRAIS
APRÈS OUVERTURE

TRIPLE ACTION

RAPIDE[2]
TUE 99% DES *S. AUREUS* EN 60 MIN

PRÉCIS[2]
SANS IMPACT SUR LE RESTE DU MICROBIOME CUTANÉ

SÛR[2]
NE PROVOQUE AUCUNE RÉSISTANCE

MICROBIOME SCIENCE

UN INGRÉDIENT UNIQUE **[ENDOBIOMA™]**

- Inspiré de la technologie des phages
- Cible spécifiquement le *S. aureus* responsable de l'inflammation
- Préserve les autres bactéries essentielles à la santé de la peau

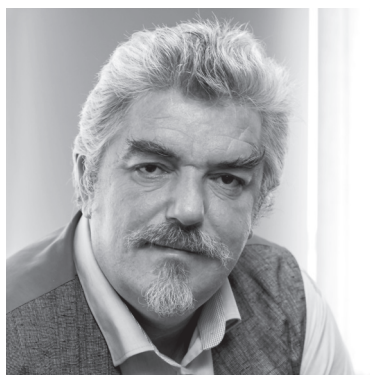
REGARDEZ LA VIDÉO POUR DÉCOUVRIR LE MÉCANISME D'ACTION :

1. Étude clinique sur 43 patients. 2. *Tests in vitro.*

LA ROCHE-POSAY. L'EXIGENCE DERMATOLOGIQUE.

www.laroche-posay.be

Edito



La trop longue attente

Dans ce dernier numéro de l'année nous abordons un sujet qui fâche: l'allongement des délais de remboursement des médicaments innovants au Luxembourg depuis fin 2021. Comme le dit Stefan Rauh, plus d'une année pour une innovation décisive en oncologie, c'est une perte de chance pour les patients. Et les solutions pour y remédier sont très irritantes - le mot est faible - pour les médecins.

Derrière cette irritation, il y a comme souvent un souci de communication entre les intervenants. D'abord entre la Belgique et le Luxembourg, qui n'ont pas anticipé les conséquences en cascade des progrès de la Belgique en matière de… numérisation administrative (sic). Ensuite, entre le corps médical et l'industrie innovante, d'une part, et le ministère de la Sécurité Sociale, d'autre part, ce qui génère une frustration compréhensible.

Nous voulons être confiants sur le fait que cet enrayement trouvera une solution. Mais cette (grosse) mésaventure doit inciter à la réflexion, car elle pointe du doigt des failles dont les patients et les médecins ne sont pas les seules victimes potentielles. De tels retards, ou un alignement trop mécanique du Grand-Duché de Luxembourg sur ses voisins, pourraient en effet avoir un impact sur l'attractivité du Luxembourg pour les médecins.

«Vous pouvez déjà le prescrire, au Luxembourg?»

Après l'enregistrement d'un médicament, certains pays tendent à soumettre les remboursements à des conditions restrictives supplémentaires, pour des raisons essentiellement budgétaires. C'est le cas de la Belgique. Nous avons tous entendu des orateurs belges le déplorer en commentant des guidelines, en cardiologie, en oncologie ou dans d'autres spécialités. C'est pourquoi nous devons préserver jalousement un atout luxembourgeois: une plus grande liberté thérapeutique du médecin, dont le pays peut se féliciter.

…

Edito

…

Il reste que la tentation pourrait exister de s'inspirer des amendements «de fait» aux indications reconnues par l'EMA que certains états tiers pratiquent par le biais de conditions de remboursement restrictives. Ce serait une très mauvaise idée, contraire d'ailleurs aux principes fondateurs d'une couverture sociale égale pour tous, car elle ouvre la voie à une médecine à deux vitesses.

Selon que vous serez bon élève ou cancre

Pour toutes ces raisons, il est de l'intérêt du Luxembourg de conserver son image de «bon élève» en matière d'accès aux traitements innovants. Cependant, cette image est également importante aux yeux de l'industrie pharmaceutique. Dans une logique de marché, l'accès rapide à l'innovation rend en effet un pays attractif.

Pour s'en convaincre, il suffit de comparer les mises sur le marché de nouveaux médicaments aux Etats-Unis et dans notre vieille Europe. Une approbation prend 426 jours en moyenne en Union Européenne, contre 244 jours aux Etats-Unis. Faut-il s'étonner, dans ce cas, que 48% des nouveaux traitements voient le jour aux Etats-Unis, contre 22% en Europe?

Ce qui est vrai entre continents l'est tout autant entre pays. Dans l'économie mondialisée, que représente le Luxembourg? Un pays parmi les 28 que compte l'Union européenne, certes important en raison de ses institutions et de sa place financière, mais sa population pèse moins de 0,15 pour-cent de la population de l'Union européenne. En d'autres termes, sur sept-cents Européens, il y a un résident luxembourgeois.

Le bon élève peut attirer l'attention dans une classe de 20 élèves - c'est un peu la place du Luxembourg dans une approche «belux». Mais pour attirer l'attention dans 35 classes de 20 élèves, il doit être très brillant. Dans toutes les matières.

Dr Eric Mertens

Letz be healthy à disposition de vos patients, dans votre salle d'attente?
Avec réassortiment gratuit de chaque nouvelle édition?
Un service offert gratuitement au corps médical, sur simple mail à: info@connexims.lu

Colophon en page 78

▼ 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 10^9 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 %), les sensations vertigineuses (1,2 %) et la lymphopénie (1,0%). *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* **Effet indésirable:** Infection des voies urinaires, Infection des voies respiratoires supérieures **Fréquence[a]:** Fréquent **Effet indésirable:** Zona, Pneumonie **Fréquence[a]:** Peu fréquent • *Affections hématologiques et du système lymphatique* **Effet indésirable:** Lymphopénie **Fréquence[a]:** Fréquent **Effet indésirable:** Neutropénie **Fréquence[a]:** Peu fréquent • *Troubles du métabolisme et de la nutrition* **Effet indésirable:** Hypercholestérolémie **Fréquence[a]:** Peu fréquent • *Affections du système nerveux* **Effet indésirable:** Sensations vertigineuses **Fréquence[a]:** Fréquent • *Affections gastro-intestinales* **Effet indésirable:** Nausées **Fréquence[a]:** Fréquent • *Investigations* **Effet indésirable:** Augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang **Fréquence[a]:** Peu fréquent [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. Phosphate sérique Des diminutions généralement légères, transitoires ou intermittentes et dose-dépendantes des taux de phosphate sérique sont survenues au cours du traitement par filgotinib et se sont résolues sans arrêt du traitement. À la semaine 24 des études de phase III (FINCH 1, 2 et 3), des valeurs de phosphate sérique inférieures à 2,2 mg/dL (limite inférieure à la normale) ont été rapportées chez 5,3 % et 3,8 % des sujets recevant respectivement 200 mg et 100 mg de filgotinib ; aucune valeur inférieure à 1,0 mg/dL n'a été rapportée. Dans les études cliniques de phase III contrôlées versus placebo pendant 12 semaines en association avec des csDMARDs (FINCH 1 et FINCH 2), des taux de phosphate sérique inférieurs à 2,2 mg/dL ont été rapportés respectivement chez 1,6 %, 3,1 % et 2,4 % des patients dans les groupes placebo, filgotinib 200 mg et filgotinib 100 mg. *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. Le TIAE global du zona dans l'ensemble des sept études cliniques de phase II et III (2 267 et 1 647 patients au total pour 200 mg et 100 mg, respectivement) était de 1,6 et 1,1 par 100 PAE dans le groupe 200 mg et le groupe 100 mg, respectivement. *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. Dans l'étude d'extension à long terme FINCH 4, 1 530 patients ont reçu du filgotinib 200 mg une fois par jour et 1 199 patients ont reçu du filgotinib 100 mg une fois par jour pendant une durée médiane de 1,5 an. 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 :** Galapagos NV, Generaal De Wittelaan L11 A3, 2800 Mechelen, Belgium **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:** 09/2022.

[a]Diminution du score partiel de Mayo et des niveaux de CRP par rapport aux valeurs de base de la semaine 2.[2]

[b]Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des nausées (3,5 %), une infection des voies respiratoires supérieures (LSI, 3,3 %), une infection des voies urinaires (IVU, 1,7 %), des vertiges (1,2 %) et la lymphopénie (1,0%).

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

LU-UC-JY-202211-00001 - Novembre 2022

30 x 100 mg **€ 966,86** • 90 x 100 mg **€ 2 500,55**
30 x 200 mg **€ 966,86** • 90 x 200 mg **€ 2 500,55**

Galápagos

Jyseleca, Galapagos and the Galapagos logo are registered trademarks of Galapagos NV. © 2022 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

Sommaire

11

INTERVIEW

- ***Sonia Franck***
  Plus d'un an pour le remboursement de nouveaux médicaments: quelles solutions?
- ***Dr Stefan Rauh***
  Nous sommes prêts à nous mettre autour de la table

16

CONGRESS

- Les jeunes oncologues soutenus par l'ESMO
- Cancer du sein: l'année du déciblage!
- Cancers gynécologiques: anti-PD1, TKI ou iPARP
- Innovations thérapeutiques en oncologie
- Cancer du poumon: un scoop et du neuf dans les CBNPC mutés
- Cancers urologiques: de la nécessité de décrypter les études cliniques
- Cancers oesogastriques et colorectaux: en finale c'est toujours l'immunothérapie qui gagne
- Cancers pancréatiques et hépato-biliaires: l'immunothérapie et les thérapies ciblées frappent à la porte

33

FOCUS

- Schizophrénie: l'apport de la cariprazine (Reagila®)
- Quatre années d'expérience avec Reagila® en Allemagne

38

FOCUS

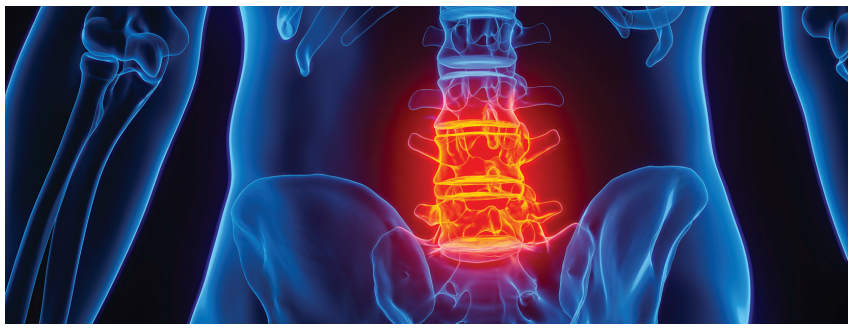
Risque cardiovasculaire: comment implémenter les recommandations actuelles en pratique clinique?

42

REGULATORY

#MedSafetyWeek 2022:
une semaine mondiale pour sensibiliser à la sécurité des médicaments

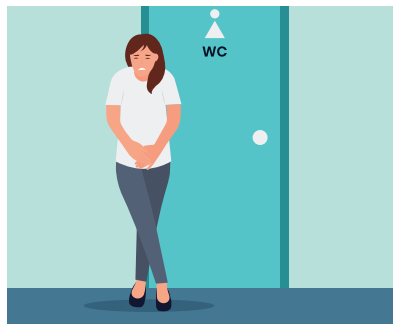
49



CAS CLINIQUE .....

La chute n'explique pas tout

58



URGENCES .....

Infections urinaires: la pyélonéphrite aiguë

62

RECHERCHE .....

Les maîtres du détournement: comment la leucémie désarme les défenses de l'organisme

64

ABÉCÉDAIRE DE LA MÉDECINE .....

Jeffray et sa scie

68

EVASION .....

Val d'Isère, nouvelle saison

70

SORTIES .....

Disney sur glace, Jérôme Niel, Sung Tieu...

72

OENO

Quel vin sur la table de Noël?

74

AGENDA .....

76

SEMPER 150 .....

78

VOEUX .....

▼ 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 RCP. *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 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). **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. *Peu fréquent* : Dermatophytoses. *Peu fréquent* : Gastro-entérite. **Affections du système immunitaire :** *Peu fréquent* : Hypersensibilité. *Peu fréquent* : Anaphylaxie. **Affections du système nerveux :** *Fréquent* : Céphalée. **Affections gastro-intestinales :** *Fréquent* : Diarrhée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** *Peu fréquent* : Urticaire. *Peu fréquent* : 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). Une fréquence similaire a été observée quels que soit la sévérité et le bras de traitement à la fin de l'étude clinique de phase III de 2 ans sur le rhumatisme psoriasique. **Tableau 2 : Fréquence de patients présentant une augmentation des transaminases post-inclusion dans les études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique : A : Jusqu'à la semaine 24[a] – B : Jusqu'à 1 an[b]. A1 :** Placebo N : 370[c]; **A2 :** Tremfya 100 mg toutes les 8 semaines N = 373[c]; **A3 :** Tremfya 100 mg toutes les 4 semaines N = 371[c] – **B1 :** Tremfya 100 mg toutes les 8 semaines N = 373[c]; **B2 :** Tremfya 100 mg toutes les 4 semaines N = 371[c]. **ALAT : > 1 à ≤3 x LSN : A1 :** 30,0%; **A2 :** 28,2%; **A3 :** 35,0% – **B1 :** 33,5%; **B2 :** 41,2%. **> 3 à ≤5 x LSN : A1 :** 1,4%; **A2 :** 1,1%; **A3 :** 2,7% – **B1 :** 1,6%; **B2 :** 4,6%. **> 5 x LSN : A1 :** 0,8%; **A2 :** 0,8%; **A3 :** 1,1% – **B1 :** 1,1%; **B2 :** 1,1%. **ASAT : > 1 à ≤3 x LSN : A1 :** 20,0%; **A2 :** 18,8%; **A3 :** 21,6% – **B1 :** 22,8%; **B2 :** 27,8%. **> 3 à ≤5 x LSN : A1 :** 0,5%; **A2 :** 1,6%; **A3 :** 1,6% – **B1 :** 2,9%; **B2 :** 3,8%. **> 5 x LSN : A1 :** 1,1%; **A2 :** 0,5%; **A3 :** 1,6% – **B1 :** 0,5%; **B2 :** 1,6%. *[a] période contrôlée versus placebo; [b] les patients randomisés sous placebo à l'inclusion puis traités par Tremfya ne sont pas pris en compte; [c] nombre de patients ayant fait l'objet d'au moins une évaluation post-inclusion pour l'analyse spécifique au cours de la période.* Dans les études cliniques sur le psoriasis, avec une dose de Tremfya toutes les 8 semaines, la fréquence des augmentations des transaminases (ALAT et ASAT), évaluée sur une période d'un an, a été similaire à celle observée dans les études cliniques sur le rhumatisme psoriasique avec une dose de Tremfya toutes les 8 semaines. Sur une période de 5 ans, l'incidence de l'augmentation des transminases n'a pas augmenté par année de traitement sous guselkumab. La plupart des augmentations de transaminase étaient ≤ 3 x LSN. Dans la plupart des cas, l'augmentation des transaminases était transitoire et n'a pas entraîné l'arrêt du traitement. *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 264, 5,8 % 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 264. 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 264, 0,4 % des injections de Tremfya ont été associées à des réactions au site d'injection. Ces réactions au site d'injection étaient généralement de sévérité légère à modérée ; aucune n'était grave, et une seule 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 15 % des patients traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 264 semaines. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 5 % présentaient des anticorps qualifiés de neutralisants, soit 0,76 % de l'ensemble des patients traités par Tremfya. 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 bénéfices/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. Lirik 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 préremplis, EU/1/17/1234/004 2 seringues préremplies. **MODE DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIERE APPROBATION DU TEXTE:** 13/01/2022. *Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.*

Téléphone: 0800 93 377 **E-mail:** janssen@jacbe.jnj.com **Internet:** www.janssen.com/belgium

	BE			LUX
Tremfya	PP incl. 6% TVA	Actif	VIPO	PP incl 3% VAT
100 mg – 1 seringue préremplie	€ 1.984,43	€ 12,10	€ 8,00	€ 1.928,26
100 mg – 1 stylo prérempli				

©Janssen-Cilag NV - CP-312533 - Approval date: 05-2022 – vu/er Luc Van Oevelen, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beerse

Janssen-Cilag NV

janssen Immunology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

WORLDLINE

Payez uniquement ce que vous consommez

Simplifiez le règlement de vos factures à distance grâce aux liens de paiement sécurisés

- Le paiement sans webshop ni intégration technique
- Aucuns frais récurrents, un taux de commission attractif
- Tous les moyens de paiement les plus populaires
- Une assistance technique 24/7
- Des services à valeur ajoutée

Nos conseillers sont à votre écoute :
+352 3 55 66 444 | commercial.lux@worldline.com

worldline.com/merchants-services/online-payment-solutions

Plus d'information

Digital Payments
for a Trusted World

Plus d'un an pour le remboursement de nouveaux médicaments: quelles solutions?

Les médias grand public ont largement fait écho à l'allongement des délais de mise à disposition des nouveaux médicaments. Nous faisons le point avec le Dr Stefan Rauh, président de la Société Luxembourgeoise d'Oncologie, et avec Sonia Franck, secrétaire générale de IML (Innovative Medicines for Luxembourg). En cause, un changement administratif survenu en octobre 2021.

Dr Eric Mertens

Jusqu'à cette date, la soumission du dossier aux autorités luxembourgeoises démarrait au moment de l'acceptation du prix par les affaires économique belges. Une stratégie optimale pour chaque partie, permettant au Luxembourg de bénéficier de la négociation de prix menée en Belgique, connue pour sa rigueur.
Dans ce cadre, le remboursement des produits intervenait:

- 2 à 3 mois après l'approbation européenne pour les produits hospitaliers, et
- 4 à 6 mois après la soumission du dossier au niveau belge pour les produits hors hôpital.

Ce qui a changé en octobre 2021

Depuis une bonne année, la soumission du dossier aux autorités luxembourgeoises ne démarre plus au moment de la fixation du prix par les affaires économiques belges, mais au moment de la publication au Moniteur Belge (l'équivalent belge du Mémorial) des conditions de remboursement par l'INAMI.
Ceci ajoute donc à la procédure

- le délai d'obtention de remboursement en Belgique, et
- le délai de publication en Belgique.

En pratique, ceci se traduit par une perte de temps qui varie de 5 mois à plus d'un an pour les patients par rapport à l'ancien système.

Semper Luxembourg: Le Luxembourg n'est donc plus un bon élève dans l'accès aux traitements innovants?

Sonia Franck: Le Luxembourg a toujours été un bon élève dans l'accès aux traitements innovants mais les choses ont changé. Depuis quelques mois, la pratique décisionnelle du ministère de la sécurité sociale a évolué dans un sens défavorable aux patients luxembourgeois qui doivent attendre plus longtemps pour avoir accès aux innovations médicales. En effet, depuis octobre 2021, il résulte de ce changement administratif un rallongement de la procédure qui fixe le prix au Grand-Duché de Luxembourg, et l'IML se heurte à un refus de dialogue sur cet enjeu de santé publique.

Quelles sont les étapes au niveau national?

Sonia Franck: Au niveau national, pour parvenir aux patients, plusieurs étapes sont encore nécessaires. Pour garantir l'harmonisation, l'AMM délivrée selon la procédure centralisée doit être reconnue au Luxembourg. Tout médicament autorisé en vertu de la procédure centralisée se verra attribuer par le ministre de la Santé un numéro national, qui lui servira d'identifiant dans le cadre de toutes les procédures nationales entourant la mise sur le marché du médicament au Luxembourg.

Cette première étape est une étape très rapide, quelques jours tout au plus.

C'est donc au niveau de la seconde étape nationale - le ministère de la Sécurité Sociale - que s'observe le délai ?

Sonia Franck: En effet. Selon un RGD de 2011, l'approbation des prix doit être adressée au ministre de la Sécurité sociale. Entre 2011 et 2021, la procédure de fixation du prix les médicaments à usage hospitalier était de 90 jours après approbation EMA. Depuis octobre 2021, cette procédure est passée à entre 300 et 550 jours ce qui au sens de l'IML est inacceptable pour les patients visés par les aires thérapeutiques citées ci-avant. Il en va de même pour les médicaments hors hôpital dont l'attente totale pour le patient passe de 210/270 jours à 360 voire 670 jours après l'introduction du dossier en Belgique.

> «L'attente totale pour le patient passe de 210/270 jours à 360 voire 670 jours après l'introduction du dossier en Belgique.»

Que demande l'IML?

Sonia Franck: Depuis 2011, les demandes de fixation de prix étaient adressées et acceptées avec la décision relative aux prix émise par l'autorité compétente du pays de provenance de la présentation. Or depuis octobre 2021, soit près de dix ans après que le système précédent ait toujours fonctionné, une décision administrative a changé la règle et seul un prix publié après une longue procédure belge est accepté, privant de la sorte les patients luxembourgeois des innovations dans des domaines où chaque minute compte. De plus, aucun dialogue n'a pu être établi avec le ministère concerné afin de s'entendre et de travailler ensemble à une solution dans l'intérêt du patient qui pendant ce temps attend. Alors que des traitements sont trouvés, approuvés par les autorités européennes, il n'est pas acceptable pour l'IML que le patient n'y ait pas accès. ■

Que prévoit le cadre européen?

Chaque année, de nouvelles molécules sont trouvées et mises sur le marché. Les autorisations de mise sur le marché sont majoritairement octroyées par l'*European Medicines Agency* (EMA, Agence Européenne du Médicament). Cette autorisation est valable sur le territoire de l'ensemble des États membres de l'Union européenne. Il s'agit de la «procédure centralisée» qui est obligatoire pour certains «médicaments de thérapie innovante», médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active non encore autorisée dans l'Union, et dont l'indication thérapeutique porte sur l'une des affections suivantes: syndrome d'immunodéficience acquise, cancer, maladies neuro-dégénératives, diabète, maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires, infections virales, ou encore médicaments orphelins.

2021 a vu l'autorisation de mise sur le marché de 92 médicaments par l'EMA, dont 54 nouvelles substances actives dans les sphères suivantes: onco-hématologie (12), maladies infectieuses (11), neurologie (5), hématologie (5), immunologie (4), endocrinologie (4), maladies cardiovasculaires (3), dermatologie (3), reproduction (3), ophtalmologie (2), maladies métaboliques (2), gastro-intestinal (1).
Le nombre de nouvelles substances actives approuvées par l'EMA en 2021 a augmenté de quelque 30% par rapport à 2020. Ce qui confirme la tendance de 2020 où le nombre de substance avait augmenté d'environ 80% par rapport à 2019. Néanmoins, l'approbation de l'EMA prend en moyenne 426 jours, contre 244 jours pour la FDA américaine.

(Source: IML)

iml Dedicated to Life
Innovative Medicines for Luxembourg

Stefan Rauh:
«Nous sommes prêts à nous mettre autour de la table.»

Pour Stefan Rauh, oncologue et président de la Société Luxembourgeoise d'Oncologie, un délai de plus d'un an pour accéder à un nouveau traitement reconnu par l'EMA est inacceptable pour les patients. Et les solutions proposées ne sont pas satisfaisantes pour les médecins.

Semper Luxembourg: Comment percevez-vous la situation actuelle?

Stefan Rauh: Au Luxembourg, pour l'instant, nous bénéficions toujours d'un système très égalitaire, très favorable aux patients, avec un bon accès aux médicaments.

En oncologie, tous les antinéoplasiques sont remboursés, pour tous les patients. Bien sûr, il y a un délai entre la publication des études probantes et l'enregistrement par l'EMA. On sait aussi qu'il peut y avoir un délai supplémentaire pour obtenir un remboursement, variable de pays en pays: des semaines, des années, voire jamais.

En pratique, pour que nos patients soient remboursés, nous devons attendre la mise sur le marché d'un médicament, avec un prix fixé par le ministère de la Sécurité Sociale, avant de le prescrire. Le ministère de la Sécurité Sociale attend, d'usage, la négociation du prix entre les firmes pharmaceutiques et les institutions compétentes en Belgique, et s'y aligne. Or, ce délai semble actuelle-

ment prolongé par le délai entre la fixation et la publication du prix officiel en Belgique.

En d'autres termes: là où nous avions une avance de plusieurs mois sur les confrères belges, nous sommes à présent pénalisés de six mois de retard.

Comment vous êtes-vous rendu compte d'un dysfonctionnement?

Stefan Rauh: Nous n'avons jamais été informés du changement de procédure survenu en 2021. Mais nous constations qu'un médicament attendu tardait à être disponible, puis un autre, etc. Parmi les 20 ou 30 médicaments mis sur le marché chaque année, tous n'ont pas un impact majeur ou révolutionnaire pour le patient. Certains modifient la survie, d'autres offrent plus un avantage en termes de confort. Certains n'apportent pas de réel avantage par rapport à l'existant.

Il est clair que, comme oncologue, nous ferons tout notre possible pour offrir à nos patients un médicament qui change réellement la donne.

On peut citer le cas du Trodelvy, dans le cancer du sein triple-négatif, qui a montré des bénéfices très importants par rapport au traitement standard. On y a accès depuis plusieurs mois sur la base de l'usage compassionnel. Mais c'est une démarche individuelle: pour chaque cas nous devons introduire un dossier, demander le consentement du patient et engager notre responsabilité personnelle (qui n'est pas forcément couverte par nos assurances de responsabilité professionnelle).

> «Cette procédure par dossier individuel est inéquitable pour les patients.»

Pourquoi ce dossier n'est-il pas une solution adaptée?

Stefan Rauh: Le terme d'usage compassionnel est utilisé pour plusieurs procédures. Pendant longtemps, une pratique courante de l'industrie pharmaceutique était la mise à disposition d'un médicament à titre gratuit, entre l'enregistrement et la mise sur le marché. Ce n'est évidemment pas possible avec des délais aussi longs, et surtout cela ne peut être une solution structurelle.

L'usage compassionnel tel que proposé par le ministère de la Santé permettait et permet au patient luxembourgeois d'accéder à un médicament non autorisé au Luxembourg, ayant une autorisation d'utilisation n'importe où dans le monde, sous réserve d'être accepté par le ministère de Santé et le Comité d'Ethique National.

Il se base sur une prescription médicale détaillée, une argumentation rigoureuse et un dossier scientifique à l'appui, le tout fourni par le médecin prescripteur (et les pharmaciens hospitaliers) – qui déclare également porter l'entière responsabilité. C'est une loi extra-ordinaire dont nous pouvons être fiers, et qui a sa place notamment dans les traitements des maladies orphelines.

Belgique, Luxembourg... et l'Allemagne?

Au Luxembourg, la procédure de remboursement des médicaments fonctionne normalement de manière fluide et pragmatique. Au lieu d'effectuer des négociations indépendantes, elle suit les procédures en Belgique, sans que cela soit une obligation légale pour autant. En effet, aucune loi n'impose de se baser sur un prix négocié par le gouvernement belge, ou tout autre. Si on le fait, c'est probablement d'une part pour des raisons historiques de proximité «bénéluxiennes», et d'autre part car nous bénéficions ainsi de la négociation des prix menée durement en Belgique par rapport à d'autres pays, notamment l'Allemagne (où des médicaments peuvent s'avérer bien plus chers).
Les Allemands, quant à eux, ont dynamisé leur système de mise sur le marché au cours des dernières années. En clair: à partir du moment où l'EMA autorise un médicament, un mois plus tard il est sur le marché en Allemagne avec un prix plutôt favorable pour le producteur (qui sera revu après un délai en fonction de l'utilité réelle du médicament). Cela signifie-t-il pour autant que les patients en bénéficient nécessairement? Pas forcément, car en réalité pour beaucoup de ces médicaments prétendument remboursés, la prescription aux patients est soumise à un quota caché, dans le cadre d'une enveloppe par diagnostic ou/et traitement, à charge pour l'hôpital, ou pour un service d'oncologie, de gérer le budget correspondant. Plus on «consomme» de médicaments coûteux, moins on dispose de budget reste pour le reste de l'année: Il faut donc bien choisir.

Une logique de responsabilisation?

Freiner l'utilisation de molécules très coûteuses peut sembler responsabilisant, mais cela peut aussi être pénalisant, et constituer un beau casse-tête. Ni le médecin, ni l'hôpital n'auront intérêt à dire ouvertement qu'ils procèdent à une forme de rationnement, sous peine de voir les patients partir vers des lieux jugés mieux lotis. Si au contraire on est trop «généreux», on peut se retrouver très rapidement sans budget - et donc sans activité - pour boucler l'année. Il ne faut donc pas s'imaginer que l'Allemagne serait le paradis de la liberté thérapeutique absolue, en tout cas en dehors des systèmes de caisses privées.

La solution qui nous est proposée face aux délais croissants de remboursement est l'introduction de ce même dossier dit d'usage compassionnel, mais pour des médicaments reconnus par l'EMA, repris dans les guidelines, et déjà accessibles dans d'autres pays européens, et ceci pour des maladies communes, comme le cancer du sein ou le cancer du poumon.

Formellement, la demande étant individuelle il n'y a pas de garantie d'acceptation. La procédure est anonyme, et nous ne connaissons pas le nom du médecin-conseil qui évalue le dossier. Il reste donc une incertitude.

En outre, d'une part cela nous prend un travail conséquent, et d'autre part cela coûte plus cher à la sécurité sociale. L'usage compassionnel n'est en effet nullement gratuit, car les médicaments doivent être achetés via une pharmacie internationale, par exemple à Bâle, à des prix largement plus élevés que ceux qui seront fixés par la suite.

On n'a donc pas intérêt à utiliser à tort et à travers la demande d'usage compassionnel, qui a davantage été conçue comme une voie généreuse d'exception.

Vous pointez du doigt que l'usage compassionnel devrait rester exceptionnel, en tout cas dans sa forme actuelle…

Stefan Rauh: En introduisant une demande d'usage compassionnel, le médecin doit signer une clause par laquelle il reconnait assumer intégralement les risques liés à ce traitement.

Ce qui peut constituer un frein pour le médecin, qui redoute une absence de couverture par son assurance responsabilité médicale. Par ailleurs, l'acceptation du dossier reste individuelle. Elle devrait être automatique pour un médicament approuvé par les instances européennes.

Une piste serait, pour les médicaments ayant passé le cap EMA, de simplifier la procédure, également en supprimant la clause de responsabilité, en particulier dès qu'un médicament est enregistré dans au moins un pays européen. Mais pourquoi devrions-nous accepter cela pour un médicament qui dispose déjà de son enregistrement EMA, qui est déjà remboursé dans d'autres pays, et pour lequel on attend uniquement la fixations des condition de remboursement en Belgique?

En outre, cela place le patient dans une situation de perte de chance, selon que son médecin est informé ou non, ou selon le temps qu'il peut consacrer à ces dossiers. Donc, non seulement cette procédure par dossier individuel coûte plus cher, mais elle est inéquitable pour les patients.

Que demandez-vous, comme médecin, oncologue et président de la SLO?

Stefan Rauh: Primo, nous demandons à pouvoir accéder à la prescription des produits innovants dans les meilleurs délais suivant la reconnaissance de leur indication par l'EMA. Si certains états ne se conforment pas aux indications reconnues par l'EMA, c'est majoritairement pour des raisons budgétaires. Il est inconcevable que nous, au Luxembourg, soyons tributaires des amendements aux indications apportés par des états tiers.

> «Il est inconcevable que nous, au Luxembourg, soyons tributaires des amendements aux indications apportés par des états tiers.»

Secundo, ces délais doivent être acceptables. Un délai de plus d'un an est inacceptable pour un patient oncologique.

Comme président de la SLO, je demande à la CNS de veiller à garantir un délai raisonnable entre l'enregistrement de l'EMA et la mise sur le marché au Luxembourg.

Tertio, nous voudrions être consultés. Nous sommes prêts à nous mettre autour d'une table pour voir comment accélérer le processus. Nous souhaitons aussi être informés de manière proactive des enregistrements de l'EMA pertinents dans nos spécialités respectives. ■

Conclusion du Dr Stefan Rauh

Stefan Rauh: Nous sommes toujours dans un pays dont le système de soins de santé fonctionne bien. Je travaille dans un domaine où l'accès aux traitements est primordial pour les patients. Le passé récent nous montre que l'innovation peut nous apporter des révolutions. L'exemple de l'immunothérapie en est la preuve.

Dans ce contexte, on doit pouvoir se baser sur l'EBM et accéder aux traitements innovants dès le moment où ils ont franchi les étapes requises au niveau européen. Je peux comprendre que l'on redessine les procédures, mais un tel allongement des délais au niveau du ministère de la Sécurité Sociale ne peut être accepté, et ne peut non plus être compensé par l'utilisation d'une procédure de dossiers individuels. La liberté thérapeutique dans le respect de l'indication n'est pas négociable.

Lonsurf®
trifluridine/tipiracil

onivyde®
pegylated liposomal irinotecan

oncaspar
pegaspargase
powder for solution for injection/infusion

ESMO CONGRESS 2022
9-13 september 2022

PARIS 2022 ESMO congress
PARIS FRANCE
9-13 SEPTEMBER 2022

L'ESMO 2022 comme si vous y étiez... Qu'avons-nous appris que nous ne sachions déjà?

Le congrès hybride de l'European Society for Medical Oncology s'est tenu à Paris à la mi-septembre avec une audience record de près de 30.000 participants. Au menu les résultats de grandes études cliniques mais aussi des scoops comme le lien entre la pollution atmosphérique et la survenue de cancers du poumon ou l'allongement de la survie après infiltration de lidocaïne en péritumoral avant chirurgie dans le cancer du sein. Vous n'y étiez pas? Qu'à cela ne tienne, Semper était présent pour vous le 8 octobre à la 10ème édition du post-ESMO organisée à l'initiative de la BSMO avec le concours de PharmaConsult. Une seule consigne pour ce résumé: qu'avons-nous appris que nous ne sachions déjà?

Dr Claude Biéva

Les jeunes oncologues soutenus par l'ESMO

Mieux connaître la maladie pour mieux la soigner, c'est aujourd'hui le slogan de l'ESMO. Fondée en 1975, la société compte plus de 25.000 membres dans 160 pays. Sa mission est d'offrir aux oncologues, le meilleur encadrement pour assurer la meilleure qualité des soins aux patients cancéreux. Le post-ESMO était l'occasion pour le Pr Evandro de Azambuja (Institut Bordet) de rappeler trois programmes de formation pour les jeunes oncologues.

Le *ESMO-ASCO Global Curriculum in Medical Oncology*, fournit des recommandations sur le cursus à suivre pour être reconnu oncologue médical. Ce cursus a été approuvé par 51 Sociétés nationales d'Oncologie nationales. Le *ESMO Virtual Mentorship Programme* permet de parrainer un jeune oncologue (< 40 ans) dans ses activités quotidiennes, incluant la publication d'articles, les demandes de fonds, la gestion de la charge de travail, etc. Le *ESMO Oncology Fellowship Programme* favorise le développement professionnel, l'éducation continue et les réseaux entre les institutions et les fellows. Le succès est au rendez-vous avec 34 candidats en 1999 et 188 en 2022.

Quels sont aujourd'hui les défis majeurs en oncologie?

La détection précoce des cancers et leur prévention, l'utilisation des ctDNA pour le dépistage, une désescalade des traitements grâce aux tests génomiques, de nouveaux médicaments issus de la biotechnologie, la recherche des mutations pour une médecine de précision et l'effet des anticancéreux sur des populations sous-représentées ou absentes des essais cliniques.

Cancer du sein: l'année du déciblage!

Que faut-il retenir de cet ESMO 2022 dans le cancer du sein?

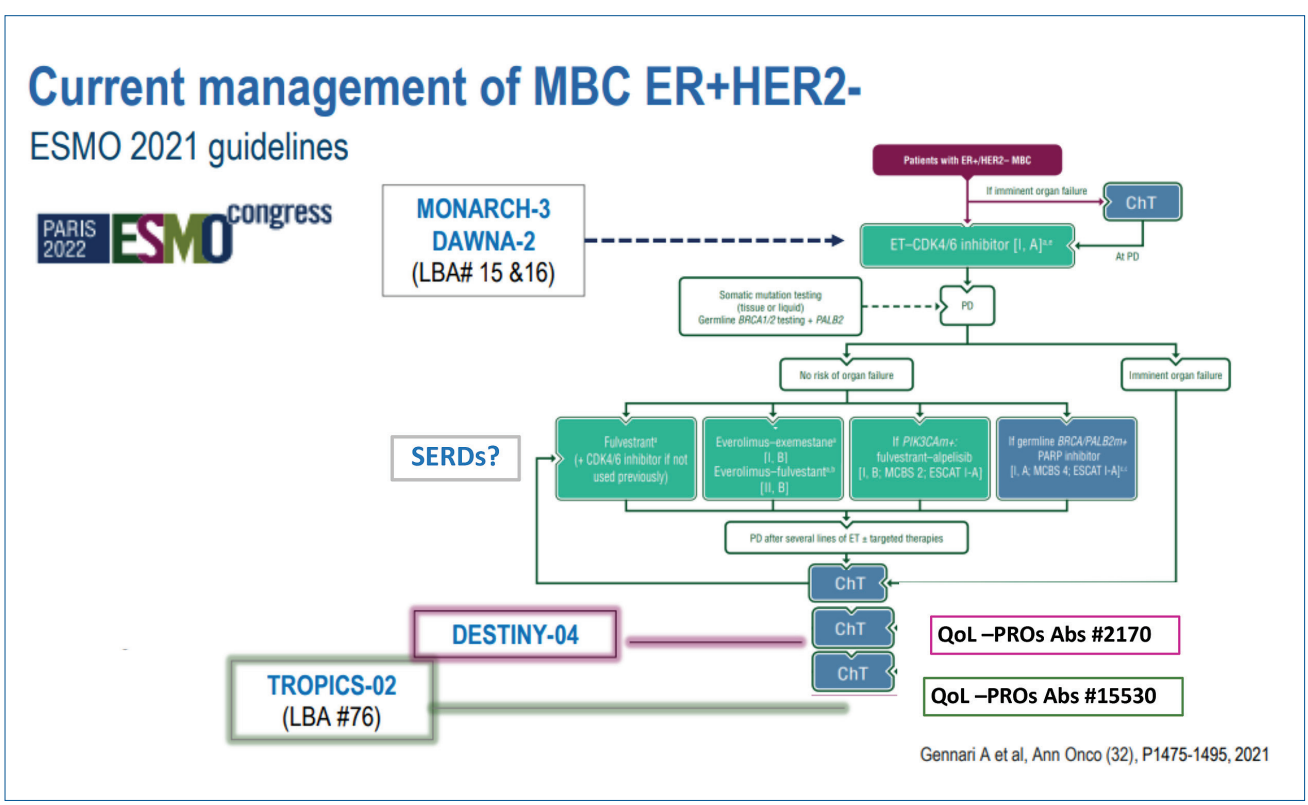
Pour le Dr Caroline Duhem, «*Nous n'avons pas vu de données de nature à changer la pratique quotidienne. Après l'enthousiasme des années 2017-2021, nous restons sur notre faim cette année. Une étude à épingler est MONARCH 3 pour laquelle nous attendions les données de SG après celles de la PFS améliorée par l'ajout de l'abémaciclib à une HT de 1ère ligne dans le cancer du sein métastatique ER+ HER2-. La SG médiane est de 67,1 mois sous abémaciclib plus HT vs 54,5 mois sous HT (HR= 0,754) mais le p n'est pas significatif (p =0,0301) rendant l'étude négative malgré un écart numérique de 12,6 mois*».

Que penser? Pour le Dr Duhem, «*C'est difficile de se faire une opinion après les résultats négatifs du palbociclib et les résultats positifs du ribociclib en SG. Il faudra attendre les données définitives en 2023*».

Repenser la prise en charge du cancer du sein métastatique ER+HER2-

Le sacituzumab govitecan (anticorps-drugs conjugate) dans l'étude TROPICS-02, convainc en 2ème ligne vs une chimiothérapie (CT). Avec un suivi médian de 12,5 mois, il améliore de 3,2 mois la survie globale (14,4 mois vs 11,2 mois).

Pour le Dr Duhem, «*C'est un résultat statistiquement significatif mais numériquement faible qui reste en deçà de ceux du trastuzumab-deruxtecan dans l'étude DESTINY-Breast 04 (23,4 mois vs 16,6 mois, HR = 0,64). La PFS ne change pas selon le niveau d'expression de HER2 nul ou faible. Ces données et d'autres justifient de repenser la prise en charge (algorithme validé aux USA mais pas encore en Europe)*».



Pourquoi parler de 2022 comme l'année du déciblage?

Dans plusieurs tumeurs solides, la médecine de précision s'est imposée par mutations interposées.
Nous avons à disposition des thérapies ciblées, anti-BRAF, KRAS, MET, MEK etc.

Pour le Dr Duhem, *«Nous découvrons aujourd'hui dans le cancer du sein que des options ciblées au départ ne le sont plus à l'arrivée des essais cliniques. C'est le cas des inhibiteurs de CDK4/6 qui fonctionnent dans tous les cas de figure. C'est aussi le cas des anticorps-drogues conjugués ou du schéma anthracyclines dose-dense qui montre un bénéfice en SG aussi bien dans les RH+ que RH-. Nous sommes aussi très étonnés de voir que le sacituzumab govitecan est efficace dans les ER+ HER2- mais aussi les triples négatifs et c'est pareil pour les anti-HER2».* ■

> «Nous n'avons pas vu de données de nature à changer la pratique quotidienne. Après l'enthousiasme des années 2017-2021, nous restons sur notre faim cette année.»

Cancer du sein en stade précoce: la surprise
Une infiltration péri-tumorale allonge la DFS et la SG

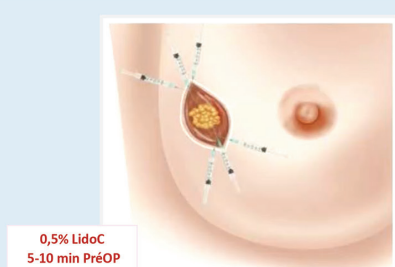
Le titre peut faire sourire mais pourtant l'étude mérite notre attention. Elle a inclus 1.583 patientes avec un cancer du sein en stade précoce, randomisées en deux groupes selon qu'elles recevaient ou non une infiltration de lidocaïne (LD) 0,5% dans la région péritumorale 5 à 10 minutes avant chirurgie.

Avec un recul de 6 ans, la DFS est de 86,1% sous LD vs 81,7% sans LD (HR = 0,74, p = 0,017). La SG est de 89,9% sous LD vs 86,2% sans LD (HR = 0,71, p = 0,019).

L'effet est similaire dans des sous-groupes définis par le statut ménopausal, la taille de la tumeur, le statut HER2 etc. Pour l'auteur, c'est un moyen simple et peu coûteux pour diviser par 4 le taux de récidives et par 3 le nombre de décès.

Ces résultats surprenants suscitent des questions: est-ce transposable à d'autres tumeurs solides? Quid d'un bras placebo? A-t-on une explication biologique? A suivre… peut-être!

Effect of peri-tumoral infiltration of local anaesthetic prior to surgery on survival in early breast cancer
Rajendra Badwe et al., ESMO® 2022, Abs #137MO



1583 women operable breast cancer, All received BCS/MRM and standard adjuvant Tt

R 1:1
- Local Anesthesia (LA) (N=786)
- no LA (N=797)

Stratified by
- **tumor size**
- **menopausal status**
- **centre (N=11)**

TRODELVY® ▼

sacituzumab govitecan

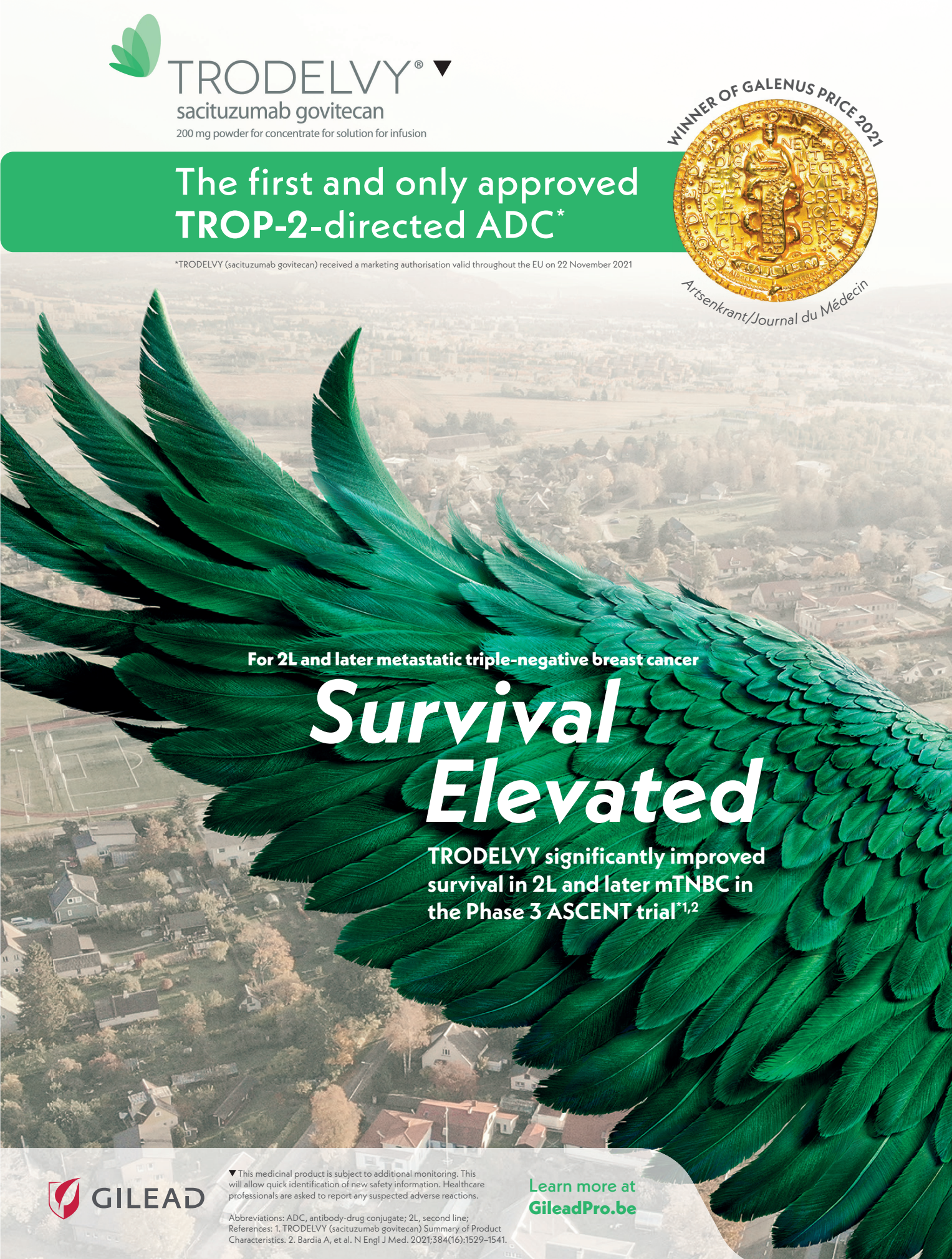
200 mg powder for concentrate for solution for infusion

WINNER OF GALENUS PRICE 2021

Artsenkrant/Journal du Médecin

The first and only approved TROP-2-directed ADC*

*TRODELVY (sacituzumab govitecan) received a marketing authorisation valid throughout the EU on 22 November 2021



For 2L and later metastatic triple-negative breast cancer

Survival Elevated

TRODELVY significantly improved survival in 2L and later mTNBC in the Phase 3 ASCENT trial*[1,2]

GILEAD

▼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.

Abbreviations: ADC, antibody-drug conjugate; 2L, second line;

References: 1. TRODELVY (sacituzumab govitecan) Summary of Product Characteristics. 2. Bardia A, et al. N Engl J Med. 2021;384(16):1529–1541.

Learn more at **GileadPro.be**

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT: Trodelvy 200 mg powder for concentrate for solution for infusion. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION: One vial of powder contains 200 mg sacituzumab govitecan. After reconstitution, one mL of solution contains 10 mg sacituzumab govitecan. Sacituzumab govitecan is a Trop2-directed antibody-drug conjugate (ADC). Sacituzumab is a humanised monoclonal antibody (hRS7 IgG1κ) that recognises Trop2. The small molecule, SN38, is a topoisomerase I inhibitor, which is covalently attached to the antibody by a hydrolysable linker. Approximately 7-8 molecules of SN-38 are attached to each antibody molecule. For the full list of excipients, see section 6.1. PHARMACEUTICAL FORM: Powder for concentrate for solution for infusion: Off-white to yellowish powder. CLINICAL PARTICULARS: Therapeutic indications: Trodelvy as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) who have received two or more prior systemic therapies, including at least one of them for advanced disease (see section 5.1). Posology and method of administration: Trodelvy must only be prescribed and administered to patients by healthcare professionals experienced in the use of anti-cancer therapies and administered in an environment where full resuscitation facilities are available. Posology: The recommended dose of sacituzumab govitecan is 10 mg/kg body weight administered as an intravenous infusion once weekly on Day 1 and Day 8 of 21-day treatment cycles. Treatment should be continued until disease progression or unacceptable toxicity. Prevention treatment: Prior to each dose of sacituzumab govitecan, treatment for prevention of infusion-related reactions and prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is recommended (see section 4.4). Dose modifications for infusion-related reactions: The infusion rate of sacituzumab govitecan should be slowed down or infusion interrupted if the patient develops an infusion-related reaction. Sacituzumab govitecan should be permanently discontinued if life-threatening infusion-related reactions occur (see section 4.4). Dose modifications for adverse reactions: Dose modifications to manage adverse reactions of sacituzumab govitecan are described in Table 1. The sacituzumab govitecan dose should not be re-escalated after a dose reduction for adverse reactions has been made. Table 1: Recommended dose modifications for adverse reactions: Adverse reaction: Severe neutropenia: Grade 4 neutropenia ≥ 7 days, OR Grade 3 febrile neutropenia (absolute neutrophil count < 1000/mm^3 and fever ≥ 38.5°C), OR At time of scheduled treatment, Grade 3-4 neutropenia which delays dosing by 2 or 3 weeks for recovery to ≤ Grade 1. Occurrence: First Dose modification: Administer granulocyte-colony stimulating factor (GCSF) - Occurrence: Second Dose modification: 25% dose reduction - Occurrence: Third Dose modification: 50% dose reduction - Occurrence: Fourth Dose modification: Discontinue treatment • Adverse reaction: Severe neutropenia: At time of scheduled treatment, Grade 3-4 neutropenia which delays dosing beyond 3 weeks for recovery to ≤ Grade 1 Occurrence: First Dose modification: Discontinue treatment • Adverse reaction: Severe non-neutropenic toxicity: Grade 4 non-hematologic toxicity of any duration, OR Any Grade 3-4 nausea, vomiting or diarrhoea due to treatment that is not controlled with antiemetics and anti-diarrhoeal agents, OR Other Grade 3-4 non-hematologic toxicity persisting > 48 hours despite optimal medical management, OR At time of scheduled treatment, Grade 3-4 non-neutropenic hematologic or non-hematologic toxicity, which delays dose by 2 or 3 weeks for recovery to ≤ Grade 1. Occurrence: First Dose modification: 25% dose reduction - Occurrence: Second Dose modification: 50% dose reduction - Occurrence: Third Dose modification: Discontinue treatment • Adverse reaction: Severe non-neutropenic toxicity: In the event of Grade 3-4 non-neutropenic hematologic or non-hematologic toxicity, Grade 3 nausea or Grade 3-4 vomiting, which does not recover to ≤ Grade 1 within 3 weeks. Occurrence: First Dose modification: Discontinue treatment. • Special populations: *Elderly:* No dose adjustment is required in patients ≥ 65 years old. Data from sacituzumab govitecan in patients ≥ 75 years are limited. *Hepatic impairment:* No adjustment to the starting dose is required when administering sacituzumab govitecan to patients with mild hepatic impairment (bilirubin ≤ 1.5 upper limit of normal [ULN] and aspartate aminotransferase [AST]/ alanine aminotransferase [ALT] < 3 ULN). The safety of sacituzumab govitecan in patients with moderate or severe hepatic impairment has not been established. Sacituzumab govitecan has not been studied in patients with serum bilirubin > 1.5 ULN, or AST or ALT > 3 ULN in patients without liver metastases, or AST or ALT > 5 ULN, in patients with liver metastases. The use of sacituzumab govitecan should be avoided in these patients. *Renal impairment:* No adjustment to the starting dose is required when administering sacituzumab govitecan to patients with mild renal impairment. Sacituzumab govitecan has not been studied in patients with moderate renal impairment, severe renal impairment or end-stage renal disease (Creatinine Clearance [CrCl] ≤ 15 mL/min). *Paediatric population:* The safety and efficacy of sacituzumab govitecan in children aged 0 to 18 years have not been established. No data are available. Method of administration: Sacituzumab govitecan is for intravenous use only. It must be administered as an intravenous infusion, not as an intravenous push or bolus. First infusion: the infusion should be administered over a period of 3 hours. Subsequent infusions: the infusion should be administered over a period of 1 to 2 hours if prior infusions were tolerated. Patients have to be observed during each infusion and for at least 30 minutes after each infusion for signs or symptoms of infusion-related reactions (see section 4.4). For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6. CONTRAINDICATIONS: Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. UNDESIRABLE EFFECTS: Summary of the safety profile: The most frequently reported adverse reactions reported in patients treated with sacituzumab govitecan were: diarrhoea (64.5%), nausea (64.2%), neutropenia (64.2%), fatigue (52.5%), alopecia (44.3%), anaemia (43.2%), vomiting (38.0%), constipation (36.3%), decreased appetite (28.1%), cough (22.7%), and abdominal pain (20.8%). The most frequently reported serious adverse reactions reported in patients treated with sacituzumab govitecan were febrile neutropenia (4.5%) and diarrhoea (3.6%). The most common grade 3 or higher adverse reactions were neutropenia (49.5%), leukopenia (12.0%), diarrhoea (10.7%), anaemia (10.1%), febrile neutropenia (6.6%), fatigue (5.2%), hypophosphataemia (5.2%), nausea (4.1%) and vomiting (3.0%). Tabulated list of adverse reactions: The safety profile for sacituzumab govitecan is derived from pooled data from two clinical studies involving 366 patients who received sacituzumab govitecan 10 mg/kg body weight for the treatment of TNBC. The median exposure to sacituzumab govitecan in this data set was 4.9 months. Table 2 presents adverse reactions reported with sacituzumab govitecan. The adverse reaction frequencies are based on all-cause adverse event frequencies, where a proportion of the events for an adverse reaction may have other causes than sacituzumab govitecan, such as the disease, other medicinal products or unrelated causes. The severity of adverse drug reactions was assessed based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), defining grade 1 = mild, grade 2 = moderate, grade 3 = severe, grade 4 = life threatening, and 5 = death. Adverse reactions are listed by System Organ Class and frequency category. Frequency categories are defined as: 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); and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in decreasing order of all severity grade frequencies. Table 2: List of adverse reactions: MedDRA System organ class: Infections and infestations: Urinary tract infection: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 15.3 Severity grade ≥3 (%) n=366: 1.1 - Upper respiratory tract infection: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 13.1 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.3 - Nasopharyngitis: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 5.2 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.0 - Sinusitis: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 4.4 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.0 - Bronchitis: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 3.8 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.3 - Influenza: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 2.5 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.5 - Oral herpes: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 2.5 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.0 • MedDRA System organ class: Blood and lymphatic system disorders: Neutropenia: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 64.2 Severity grade ≥3 (%) n=366: 49.5 - Anaemia: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 43.2 Severity grade ≥3 (%) n=366: 10.1 - Leukopenia: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 19.4 Severity grade ≥3 (%) n=366: 12.0 - Lymphopenia: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 10.9 Severity grade ≥3 (%) n=366: 2.5 - Febrile neutropenia: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 6.6 Severity grade ≥3 (%) n=366: 6.6 • MedDRA System organ class: Immune system disorders: Hypersensitivity[1]: All severity grades Frequency:Very common All severity grades (%) n=366: 36.6 Severity grade ≥3 (%) n=366: 1.9 • Metabolism and nutrition disorders: Decreased appetite: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 28.1 Severity grade ≥3 (%) n=366: 1.4 - Hypokalaemia: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 16.7 Severity grade ≥3 (%) n=366: 2.5 - Hypomagnesaemia: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 15.0 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.3 - Hyperglycaemia: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 11.7 Severity grade ≥3 (%) n=366: 1.6 - Hypophosphataemia: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 8.7 Severity grade ≥3 (%) n=366: 5.2 - Hypocalcaemia: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 7.1 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.8 • MedDRA System organ class: Psychiatric disorders: Insomnia: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 11.7 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.0 - Anxiety: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 6.3 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.3 • MedDRA System organ class: Nervous system disorders: Headache: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 19.4 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.8 - MedDRA System organ class: Dizziness: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 13.7 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.0 - Dysgeusia: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 9.0 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.0 • MedDRA System organ class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Cough: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 22.7 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.0 - Rhinorrhoea: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 6.6 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.0 - Nasal congestion: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 6.0 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.0 - Epistaxis: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 5.2 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.0 - Dyspnoea exertional: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 4.1 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.0 - Productive cough: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 3.8 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.0 - Upper airway cough syndrome: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 2.7 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.0 • MedDRA System organ class: Gastrointestinal disorders: Diarrhoea: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 64.5 Severity grade ≥3 (%) n=366: 10.7 - Nausea: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 64.2 Severity grade ≥3 (%) n=366: 4.1 - Vomiting: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 38.0 Severity grade ≥3 (%) n=366: 3.0 - Constipation: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 36.3 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.5 - Abdominal pain: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 20.8 Severity grade ≥3 (%) n=366: 2.2 - Stomatitis: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 9.6 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.8 - Abdominal pain upper: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 6.8 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.3 - Gastrooesophageal reflux disease: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 5.7 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.0 - Abdominal distension: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 5.5 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.0 • MedDRA System organ class:Skin and subcutaneous tissue disorders: Alopecia: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 44.3 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.0 - Rash: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 15.8 Severity grade ≥3 (%) n=366: 1.1 - Pruritus: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 12.0 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.0 - Dry Skin: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 9.0 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.0 - Rash maculopapular: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 6.8 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.0 • MedDRA System organ class: Musculoskeletal and connective tissue disorders: Back pain: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 18.3 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.8 - Arthralgia: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 13.7 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.3 - Musculoskeletal chest pain: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 6.3 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.0 - Muscle spasms: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 5.2 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.0 • MedDRA System organ class: Renal and urinary disorders: Dysuria: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 4.4 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.3 - Haematuria: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 2.7 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.3 • MedDRA System organ class: General disorders and administration site conditions: Fatigue: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 52.5 Severity grade ≥3 (%) n=366: 5.2 - Pain: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 7.1 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.8 - Chills: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 5.5 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.0 • MedDRA System organ class: Investigations: Weight decreased: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 10.1 Severity grade ≥3 (%) n=366: 0.0 - Blood alkaline phosphatase increased: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 8.5 Severity grade ≥3 (%) n=366: 1.4 - Activated partial thromboplastin time prolonged: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 4.1 Severity grade ≥3 (%) n=366: Severity grade ≥3 (%) n=366: x • 1: Hypersensitivity events reported up to the end of the day after treatment was administered. Includes events coded to the following preferred terms: dyspnoea; hypotension; flushing; erythema; chest discomfort; wheezing; oedema; urticaria; anaphylactic reaction; mouth ulceration; skin exfoliation; swollen tongue; throat tightness. Description of selected adverse reactions: *Neutropenia:* The median time to onset of neutropenia following the start of the first treatment cycle was 15 days. The median duration of neutropenia was 8 days. Neutropenia occurred in 64.2% (235/366) of patients treated with sacituzumab govitecan, including Grade 3-4 neutropenia in 49.5% of patients. Neutropenia was the reason for dose reduction in 6.3% (23/366) of patients. Febrile neutropenia occurred in 6.6% (24/366) of patients treated with sacituzumab govitecan. Febrile neutropenia was the reason for dose reduction in 1.9% (7/366) of patients. *Use in patients with reduced UGT1A1 activity:* The incidence of Grade 3-4 neutropenia was 57% (40/70) in patients homozygous for the UGT1A1*28 allele, 47% (115/246) in patients heterozygous for the UGT1A1*28 allele, and 45% (117/261) in patients homozygous for the wild-type allele. The incidence of Grade 3-4 febrile neutropenia was 19% (13/70) in patients homozygous for the UGT1A1*28 allele, 4% (10/246) in patients heterozygous for the UGT1A1*28 allele, and 4% (10/261) in patients homozygous for the wild-type allele. The incidence of Grade 3-4 anaemia was 24% (17/70) in patients homozygous for the UGT1A1*28 allele, 8% (20/246) in patients heterozygous for the UGT1A1*28 allele, and 10% (26/261) in patients homozygous for the wild-type allele. *Diarrhoea:* The median time to onset of diarrhoea following the start of the first treatment cycle was 13 days. The median duration of diarrhoea was 8 days. Diarrhoea occurred in 64.5% (236/366) of patients treated with sacituzumab govitecan. Grade 3 events occurred in 10.7% (39/366) of patients. One of 366 patients (< 1%) discontinued treatment because of diarrhoea. Neutropenic colitis was observed in < 1% (1/366) of patients. *Hypersensitivity:* Hypersensitivity reactions reported up to the end of the day following dosing occurred in 36.6% (134/366) of patients treated with sacituzumab govitecan. Grade 3 and above hypersensitivity occurred in 1.9% (7/366) of patients treated with sacituzumab govitecan. The incidence of hypersensitivity reactions leading to permanent discontinuation of sacituzumab govitecan was 0.3% (1/366). *Immunogenicity:* Available data are limited. Thus, no conclusion can be drawn on the impact of treatment-emergent anti-drug antibodies (ADAs) on the efficacy and safety of sacituzumab govitecan. Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system: Belgium: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: Afdeling Vigilantie: Galileelaan 5/03 - 1210 BRUSSEL - Postbus 97 - 1000 BRUSSEL - Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.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. 4.9 Overdose: In clinical studies, doses of up to 18 mg/kg (approximately 1.8 times the maximum recommended dose of 10 mg/kg body weight) led to a higher incidence of severe neutropenia. In case of overdose, patients should be closely monitored for signs or symptoms of adverse reactions, in particular severe neutropenia, and appropriate treatment instituted. MARKETING AUTHORISATION HOLDER: Gilead Sciences Ireland UC - Carrigtohill - County Cork, T45 DP77 - Ireland. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S): EU/1/21/1592/001. MODE OF DELIVERY: Medicinal product subject to restricted medical prescription. DATE OF REVISION OF THE TEXT: 07/2022. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

BE-TRO-0135 - Date of preparation: September 2022

Cancers gynécologiques: anti-PD1, TKI ou iPARP

Dans les cancers du col et de l'endomètre, l'immunothérapie est reine en monothérapie ou associée à un ITK. L'identification du phénotype tumoral MSI (MicroSatellites Instables) est devenue incontournable comme biomarqueur prédictif de l'efficacité des anti-PD1. Dans le cancer de l'ovaire, la situation est différente avec une fois n'est pas coutume, une immunothérapie peu efficace. Les iPARP sont-ils une alternative? Les réponses du Pr Christine Gennigens (CHU Liège).

Cancer de l'ovaire: un iPARP?

Dans l'étude SOLO 1/GOG 3004, l'olaparib est utilisé en traitement de maintenance dans le cancer de l'ovaire avancé nouvellement diagnostiqué avec une mutation BRCA 1/2. Avec un suivi > 7 ans, les critères sont très largement atteints avec une PFS médiane de 56 mois sous olaparib vs 13,8 mois sous placebo (HR = 0,33) et une SG tout aussi spectaculaire avec une médiane qui n'est pas atteinte sous olaparib vs 75,2 mois sous placebo (HR = 0,55).

C'est un progrès majeur d'autant que l'allure des courbes laisse entrevoir une possibilité de guérison pour certaines patientes. A signaler que l'analyse génomique est recommandée pour rechercher les mutations BRCA et des tumeurs avec une altération de la réparation par recombinaison homologue (HRD).

Cancer du col: l'immunothérapie au bénéfice durable

L'étude EMPOWER-Cervical évalue un anti-PD1, le cemiplimab, vs une chimiothérapie (CT) dans le cancer du col avancé ou récidivant après échec d'au moins une ligne de traitement.

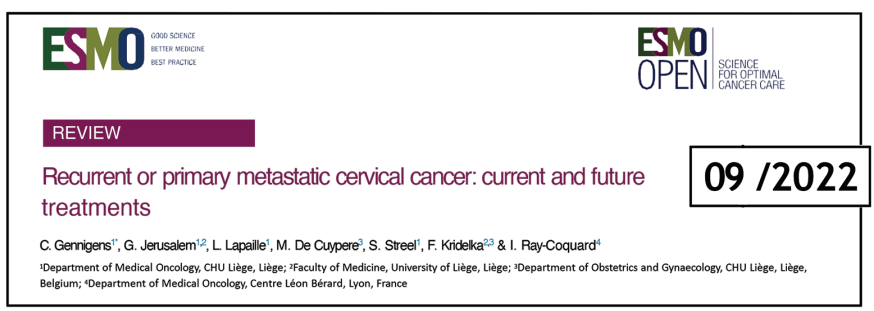
Avec un suivi médian de 30 mois, la SG est améliorée avec une médiane de 10,9 mois vs 8,8 mois sous CT (HR = 0,69). Dans les adénocarcinomes/carcinomes adénosquameux, le bénéfice est plus important (HR = 0,54) sans lien avec le statut PD-L1, ce qui repose la question de la pertinence de ce marqueur.

Ce bénéfice est durable avec une courbe qui s'aplatit au fil du temps. Un algorithme pour le traitement des cancers du col primaires, récurrents ou métastatiques est maintenant publié.

Cancer de l'endomètre en seconde ligne

L'étude 309/KEYNOTE -775 a évalué l'efficacité et la sécurité d'emploi du lenvatinib + pembrolizumab vs une CT dans le cancer de l'endomètre avancé sans anomalie du système de réparation des mésappariements (pMMR). Avec un suivi médian de 14,7 mois, la PFS (7,3 mois vs 3,8 mois, HR = 0,56) et la OS (18,7 mois vs 11,9 mois, HR = 0,65) sont plus élevées sous association. Le bénéfice est présent dans le sous-groupe dMMR.

Un algorithme est proposé avec en 1ère ligne, une CT à base de carboplatine + paclitaxel dans les MSI-H/MMR-D et dans les MSS/MMR-P et en 2ème ligne, le pembrolizumab en monothérapie ou associé au lenvatinib dans les 2 types. ■


ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

ESMO OPEN SCIENCE FOR OPTIMAL CANCER CARE

REVIEW

09 /2022

Recurrent or primary metastatic cervical cancer: current and future treatments

C. Gennigens[1*], G. Jerusalem[1,2], L. Lapaille[1], M. De Cuypere[3], S. Streel[1], F. Kridelka[2,3] & I. Ray-Coquard[4]

[1]Department of Medical Oncology, CHU Liège, Liège; [2]Faculty of Medicine, University of Liège, Liège; [3]Department of Obstetrics and Gynaecology, CHU Liège, Liège, Belgium; [4]Department of Medical Oncology, Centre Léon Bérard, Lyon, France

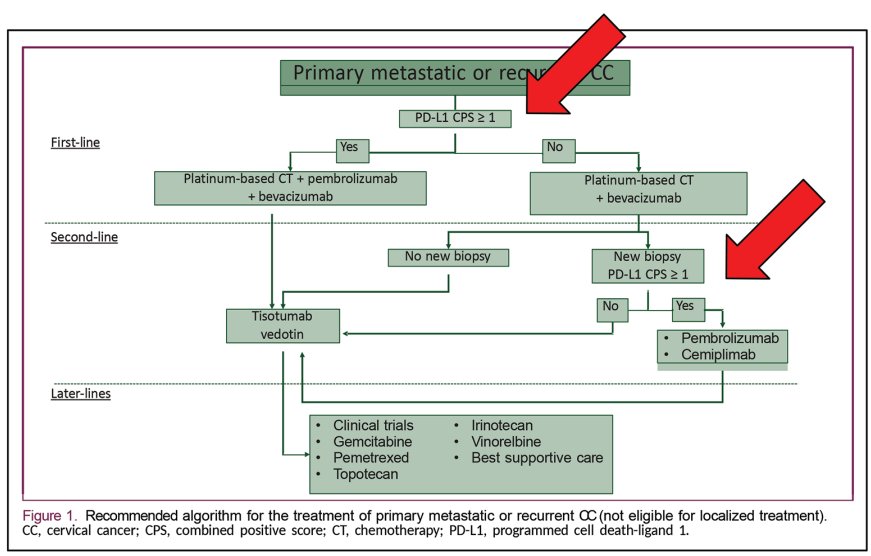
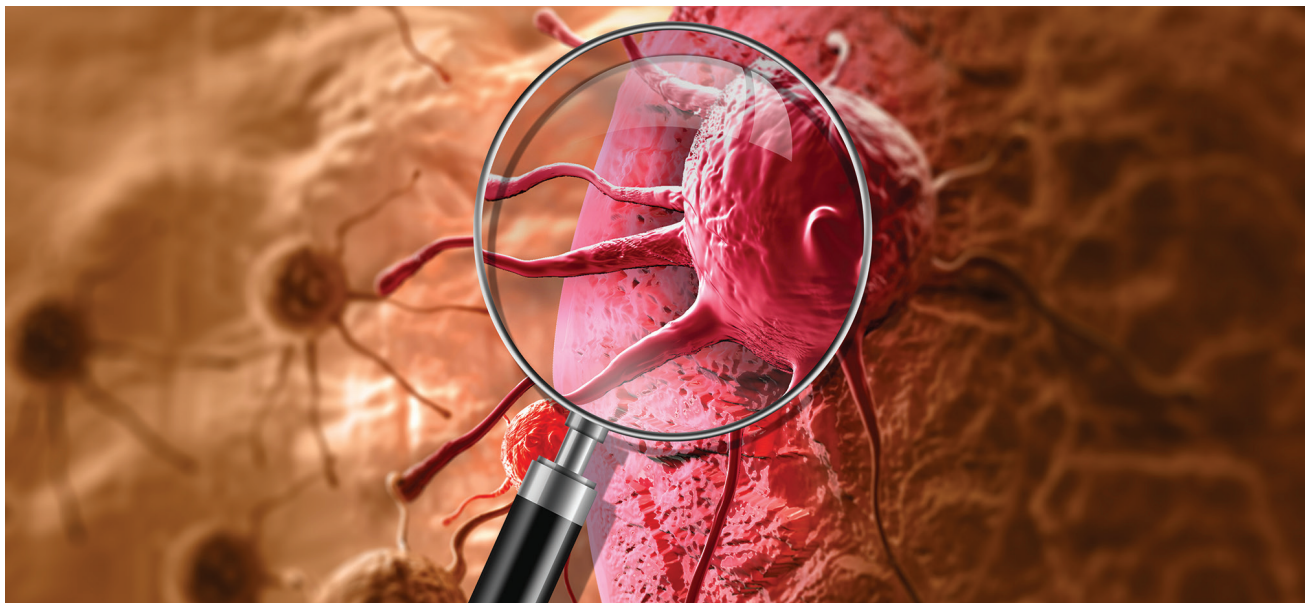


Figure 1. Recommended algorithm for the treatment of primary metastatic or recurrent CC (not eligible for localized treatment). CC, cervical cancer; CPS, combined positive score; CT, chemotherapy; PD-L1, programmed cell death-ligand 1.



Innovations thérapeutiques en oncologie: quelles sont-elles aujourd'hui et demain?

Qu'est devenu l'abémaciclib, l'olaparib, l'atézolizumab, le lasofoxifène ou le giredestrant? Ont-ils intégré les recommandations et changé la pratique quotidienne? Quel futur pour les nouveaux «joueurs», les cellules CAR-T, le sotorasib, les anti-MET ou un biomarqueur comme les ctDNA? Les réponses sur fond d'études cliniques dans cet exposé du Pr Ahmad Awada (Institut Bordet).

Celles qui ont réussi

Dans la catégorie des innovations thérapeutiques qui ont réussi les essais cliniques avec suffisamment de succès pour influencer les recommandations et changer la pratique quotidienne, se retrouve l'abémaciclib, un inhibiteur de CDK4/6 en 1ère ligne métastatique dans le cancer du sein luminal ER+ HER2- qui associé à une HT, allonge la SG médiane avec 67,1 mois vs 54,5 mois (HR= 0,754, p = 0,0301).

Mais le p n'atteint pas la significativité malgré un bénéfice numérique de plus de 12 mois. Dans le cancer rénal, l'étude COSMIC-313 consacre le triplet à base de 2 ICI + cabozantinib vs 2 ICI en 1ère ligne chez des patients avec un cancer métastatique à cellules claires. L'étude est positive avec une amélioration de la PFS mais les données de SG sont encore immatures.

Celles qui ont échoué

Dans cette catégorie, se retrouve l'atézolizumab en adjuvant dans le cancer rénal qui ne convainc pas dans l'étude IMmotion 010 ni en terme de PFS ni en terme de SG.

Dans l'étude CANOPY-A, le canakinumab, un anti-IL-1ß en adjuvant n'a pas atteint le critère principal de survie sans maladie (DFS) par rapport au placebo dans le cancer du poumon non à petites cellules de stades II-IIIA et IIIB (T > 5 cm N2) complètement réséqué (R0).

Celles qui réussiront (peut-être)?

Dans l'étude académique de phase III M14TIL dans les mélanomes de stades III-IV non résécables, une perfusion de TILs (*Tumor Infiltrating Lymphocyte*) améliore la PFS médiane (réduction de 50% du risque de décès ou progression) et la SG avec 25,8 mois sous TILs vs 18,9 mois sous anti-CTLA4 (HR, 0,83) mais avec un p non significatif (p = 0,39).

L'option est séduisante au point d'être en test dans le cancer du poumon, du col de l'utérus et de la tête et du cou.

Dans le cancer colorectal métastatique multirésistant, le fruquintinib, un nouvel inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) oral aux propriétés anti-angiogéniques, améliore la PFS et la SG dans tous les sous-groupes de l'étude FRESCO-2. Ces données devraient mener à un nouveau Standard-of-Care (SOC). ■

Cancer du poumon:
un scoop et du neuf dans les CBNPC mutés

Les carcinogènes environnementaux peuvent-ils induire un cancer? C'est la question à laquelle répond une étude de grande envergure liant les particules fines PM2,5 (< 2,5 µm) à la survenue d'un cancer du poumon chez des sujets non fumeurs.

A côté de cette découverte, on pointera ce nouveau SOC qu'est le sotorasib dans les CBNPC KRAS G12C-muté, l'intérêt des ctDNA circulants dans le CBNPC EGFR muté T790M et une solution de 2ème ligne dans les CBNPC EGFR en progression sous osimertinib avec amplification de MET. L'exposé du Dr Guy Berchem (CHL Luxembourg).

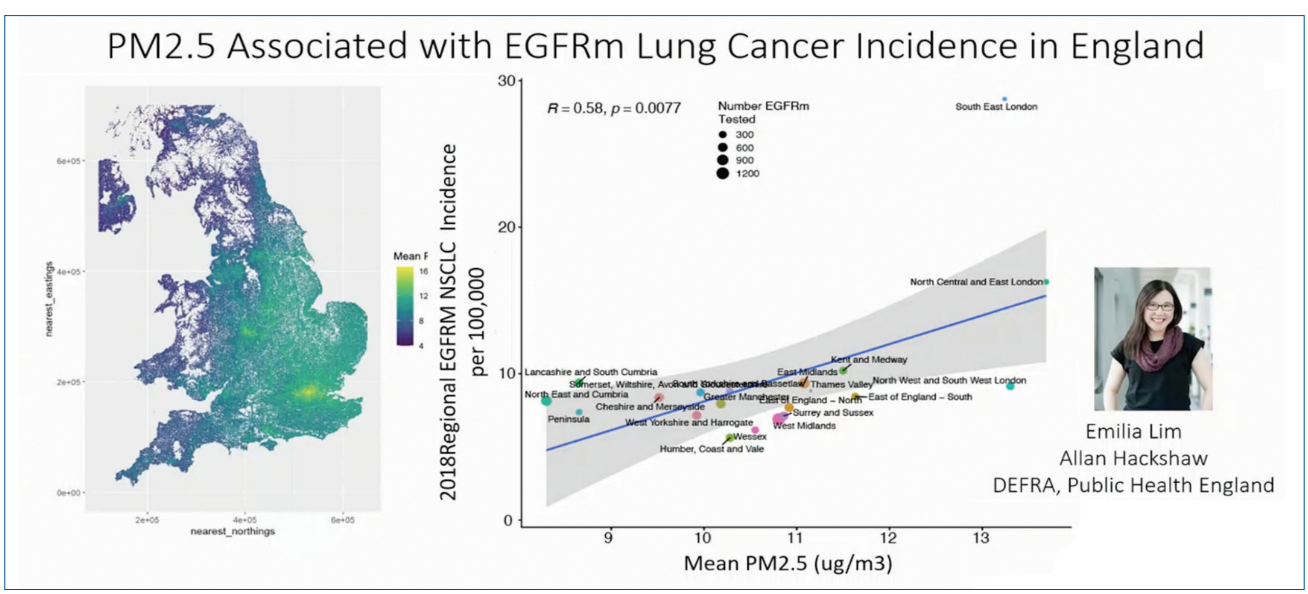
La pollution atmosphérique est considérée comme un facteur de risque de cancer mais aujourd'hui cette phrase prend tout son sens. L'étude démontre le lien entre l'exposition aux PM2,5 et le risque de CBNPC EGFR muté chez 473.679 personnes en Angleterre (HR = 0,58), en Corée du Sud (HR = 0,42) et à Taïwan (HR = 0,62). Les mutations seules ne suffisent pas pour induire un cancer du fait qu'elles sont présentes dans 50% des tissus sains chez les non-fumeurs. Dans des modèles murins, les PM2,5 augmentent l'incidence des tumeurs EGFR mutées par une inflammation du tissu pulmonaire via un afflux de macrophages, qui favorise la sécrétion de l'IL-1β. Ce médiateur induirait la transformation des cellules épithéliales mutées en cellules alvéolaires de type 2 qui sont des cellules progénitrices à l'origine de l'adénocarcinome du poumon EGFR muté. Dans un modèle pré-clinique, le canakinumab, un anti-IL1, bloque la survenue de tumeurs chez des souris exposées aux PM2,5. Pour le Dr Berchem, *«Il est trop tôt pour intégrer ces données en clinique mais on peut à tout le moins espérer qu'elles trouvent un écho auprès des décideurs politiques»*.

De nouveaux SOC en vue

Dans le CBNPC KRAS G12C- muté, l'étude CODEBREAK 200 montre la supériorité du sotorasib sur le docétaxel en terme de PFS. Le bénéfice est acquis pour tous les sous-groupes considérés (ECOG-PS, expression de PD-L1, etc.) ce qui fait du sotorasib, un nouveau SOC. L'étude IPSOS a comparé l'atézolizumab en 1ère ligne à une CT chez des patients non éligibles à un schéma à base de platine. La SG médiane atteint 10,3 mois sous atézolizumab vs 9,2 mois (HR = 0,78). Les indicateurs de qualité de vie sont au vert. Ce qui fait de l'atézolizumab le prochain probable SOC.

Dans le CBNPC avancé EGFR muté (T 790 M)

L'étude APPLE montre l'intérêt des ctDNA pour guider la décision thérapeutique. Cette mesure a permis d'identifier 17% de patients en progression moléculaire avant la progression selon RECIST. Dans l'étude INSIGHT 2 incluant des patients avec un CBNPC EGFR en progression sous osimertinib avec amplification de MET, un anti-MET comme le tépotinib + osimertinib amène un ORR de 54,5% après plus de 9 mois (n = 22). L'intérêt de cette double thérapie ciblée est qu'elle permet d'éviter la chimiothérapie. ■



Cancers urologiques: de la nécessité de décrypter les études cliniques

Dans le cancer de la prostate métastatique nouvellement diagnostiqué, l'intérêt pour les triplets va croissant mais encore faut-il pouvoir décrypter les essais cliniques. Des interrogations subsistent quant aux efficacités respectives des associations inhibiteurs de points de contrôles immunitaires/chimiothérapie/hormonothérapie de nouvelle génération. La remarque est la même dans les cancers rénaux. Les commentaires du Pr E. Séront (CHU Tivoli).

Dans le cancer de la prostate (CP) métastatique : un nouveau SOC?

L'association castration + hormonothérapie (HT) de nouvelle génération + chimiothérapie (CT) peut-elle faire mieux que le SOC? Dans l'étude ARASENS, le darolutamide vs placebo en combinaison avec la déprivation androgénique + docétaxel réduit de 32,5% le risque de décès. C'est le complément de l'étude PEACE 1 qui avait déjà montré l'intérêt de l'ajout d'acétate d'abiratérone au docétaxel en terme de survie.

Mais pour le Pr Seront, «*Le design de ces études fait qu'on ne sait pas si ça devient un nouveau Standard-of-Care. On sait que l'ajout d'une HT de nouvelle génération à la castration + CT fait mieux que la castration + CT, mais on ne sait pas si le triplet fait mieux qu'une castration + HT de nouvelle génération. Dans ces conditions, il n'est pas recommandé, même si c'est prometteur, de proposer d'emblée un triplet à tout patient nouvellement diagnostiqué avec un CP. La première question à se poser est de savoir si le patient est en état de recevoir une CT? Si la réponse est non, l'option du triplet est éliminée. Si la réponse est oui, l'option est à considérer en tenant compte du caractère agressif du cancer et du volume tumoral*».

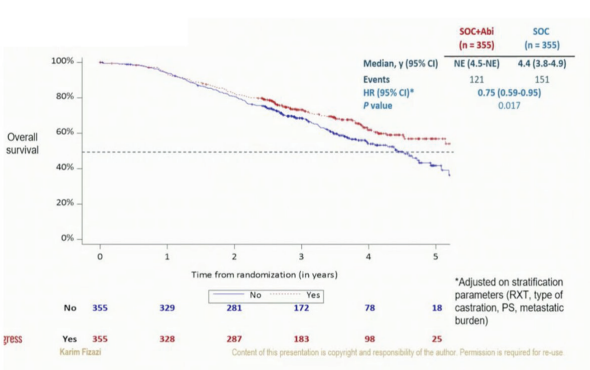
Dans les cancers urothéliaux et rénaux: tous les ICI sont-ils égaux?

Le traitement standard du cancer de la vessie localisé est la CT néo-adjuvante à base de cisPt, suivie de chirurgie. Mais tous les patients ne sont pas éligibles. Que peut-on leur proposer? Pour le Pr Séront, «*Une étude a montré la faisabilité d'une association immunothérapie + radiothérapie pré-chirurgie avec 38% de patients en stade ypT0 sur les pièces opératoires de la cystectomie*». Dans le cancer rénal, KEYNOTE- 564 a montré le bénéfice du pembrolizumab en adjuvant chez des patients opérés, à haut risque avec par exemple un grade IV ou des composantes sarcomatoïdes.

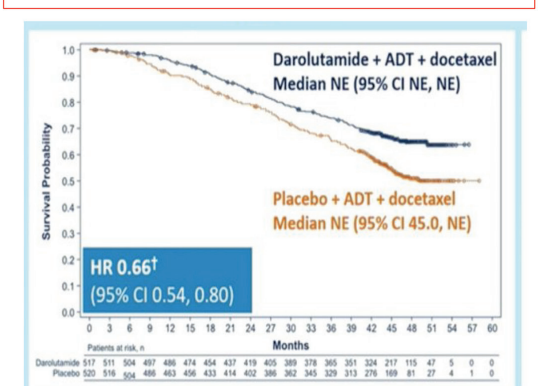
Pour le Pr Séront, «*Il faut être prudent du fait qu'on ne dispose pas de données sur la survie*». D'autres études ont évalué l'atézolizumab (IMmotion 010) ou le nivolumab + ipilimumab (CheckMate 914) mais sans résultats probants. Ce qui pose la question: tous les ICI sont-ils égaux? Pour le Pr Séront, «*C'est probable mais dans l'état actuel des connaissances, on doit rester EBM et proposer le pembrolizumab*». ■

The ERA of TRIPLET = improve the first-line therapy in mCSPC

PEACE 1 = ADT + Docetaxel (6X) + Abiraterone vs ADT + docetaxel



ARASENS = ADT + Docetaxel (6X) + Darolutamide vs ADT + docetaxel



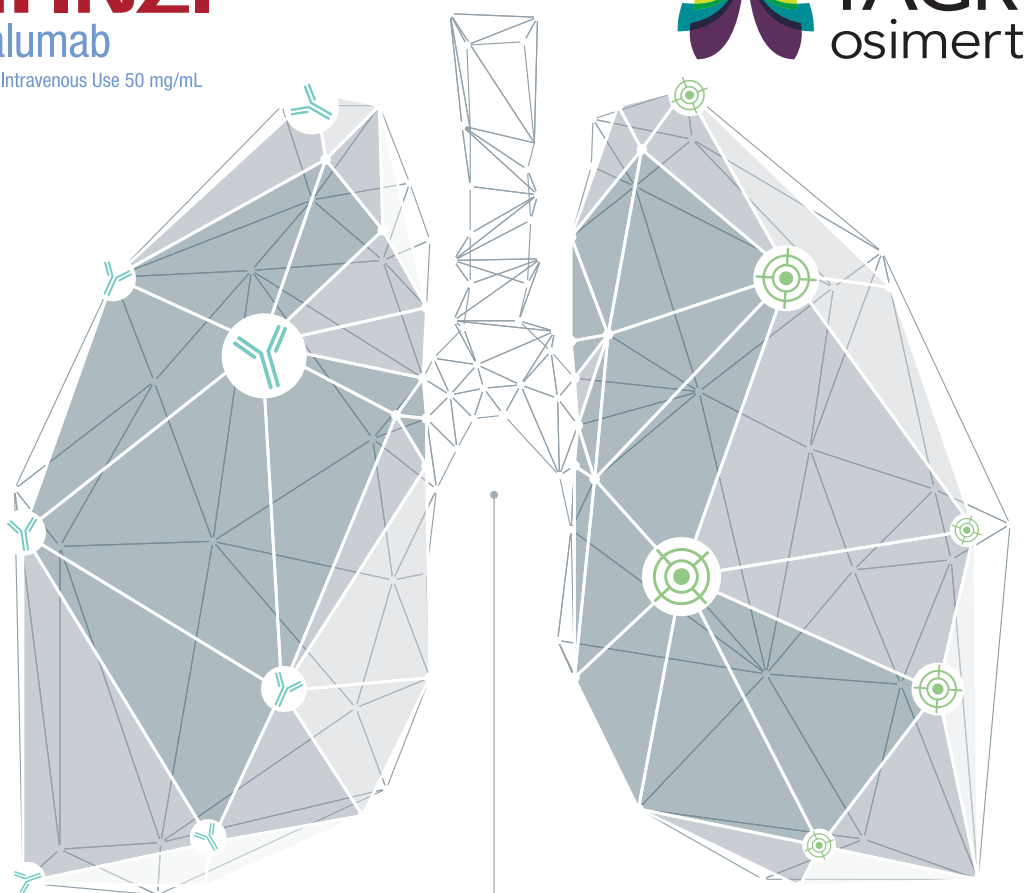
No clear evidence today that triplet is better than ADT + NHA

Not in all patients ... Only in highly selected patients

AstraZeneca
TRANSFORMING
LUNG CANCER CARE

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

TAGRISSO®
osimertinib



EXTENSIVE STAGE SCLC
CASPIAN trial[1]

UNRESECTABLE ST.III NSCLC
PACIFIC trial[2]

RESECTABLE EGFRm NSCLC
ADAURA* trial[3]

* EMA approved but not yet reimbursed in Belgium

ADVANCED EGFRm NSCLC
FLAURA trial[4]

WE AIM FOR CURE

AstraZeneca

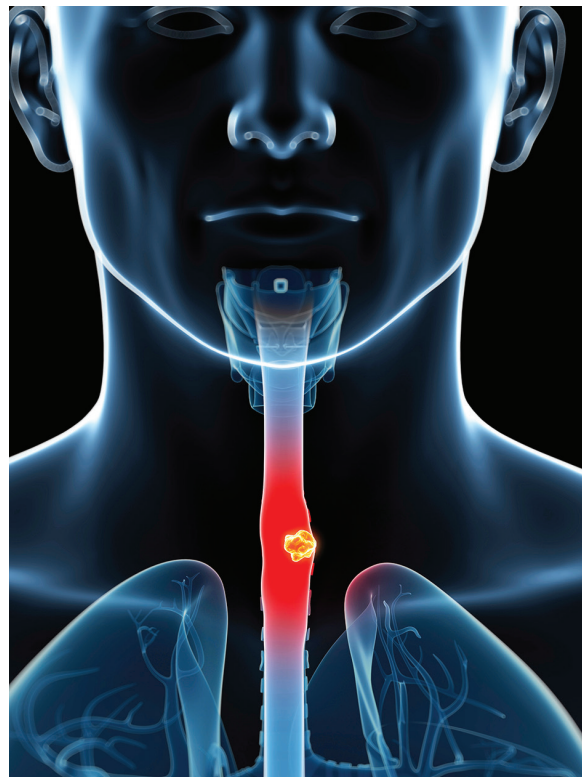
1. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al; CASPIAN Investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10212):1929-1939; 2. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray EJ, et al. 5-year survival outcomes from the PACIFIC trial: Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. J Clin Oncol. 2022; 40(12):1301-1311; 3. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, et al; ADAURA Investigators. Osimertinib in resected EGFR-mutated non–small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2027071; 4. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al; FLAURA Investigators. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020;382(1):41-50.

EGFRm: Epidermal growth factor receptor mutation. NSCLC: non-small cell lung cancer. SCLC: small cell lung cancer.

▼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.

NS ID XL-2910-Revision date 10/2022-LB Local code 1285

Cancers oesogastriques et colorectaux: en finale c'est toujours l'immunothérapie qui gagne



L'immunothérapie persiste et signe en 1ère ligne des adénocarcinomes gastriques/jonction gastro-œsophagienne avancés surexprimant PD-L1. Dans le sous-groupe des adénocarcinomes HER2+, l'espoir réside dans les anticorps monoclonaux conjugués dont le trastuzumab-deruxtecan évalué dans l'étude DESTINY-Gastric02. C'est la même tendance dans les cancers coliques localisés dMMR-MSI cT3 et/ou N+. Dans les cancers avec mutation KRAS G12C, deux nouvelles molécules font la différence, l'adagrasib et le sotorasib. L'exposé du Pr Joëlle Collignon (CHU Liège).

Dans les cancers oesogastriques

Après l'échec de plusieurs thérapies ciblées (bévacizumab, anti-EGFR, anti-MET, etc.), l'immunothérapie marque des points associée à la chimiothérapie en 1ère ligne des adénocarcinomes gastriques/jonction gastro-œsophagienne avancé surexprimant PD-L1.

En 2ème ligne, le durvalumab + FOLFIRI est aussi prometteur que le durvalumab + FOLFIRI + trémélimumab (anti-CTLA4) en terme de SG, à interpréter notamment dans les tumeurs MSI-H/MSS avec ou sans surexpression de PD-L1.

Dans le sous-groupe des adénocarcinomes HER2+, l'espoir réside dans les anticorps-drogues conjugués dont le trastuzumab-deruxtecan dans l'étude DESTINY-Gastric02 vs une chimiothérapie par taxane ou irinotécan.

Le conjugué est supérieur avec une PFS médiane de 5,6 mois et une SG de 12,1 mois avec une qualité de vie qui se maintient.

Dans les cancers colorectaux: un nouveau SOC?

Dans le cancer colique localisé dMMR-MSI cT3 et/ou N+, la nouveauté vient de l'étude NICHE-2 qui a évalué le nivolumab + ipilimumab avec pour résultat une réponse pathologique majeure chez 95% des patients dont 67% de réponses pathologiques complètes.

Avec un suivi médian de 13,1 mois, aucune récidive n'a été observée mais les valeurs de survie sont en attente.

Ces données renforcent la place de l'immunothérapie dans le traitement de ces cancers digestifs dMMR/MSI de tout stade.

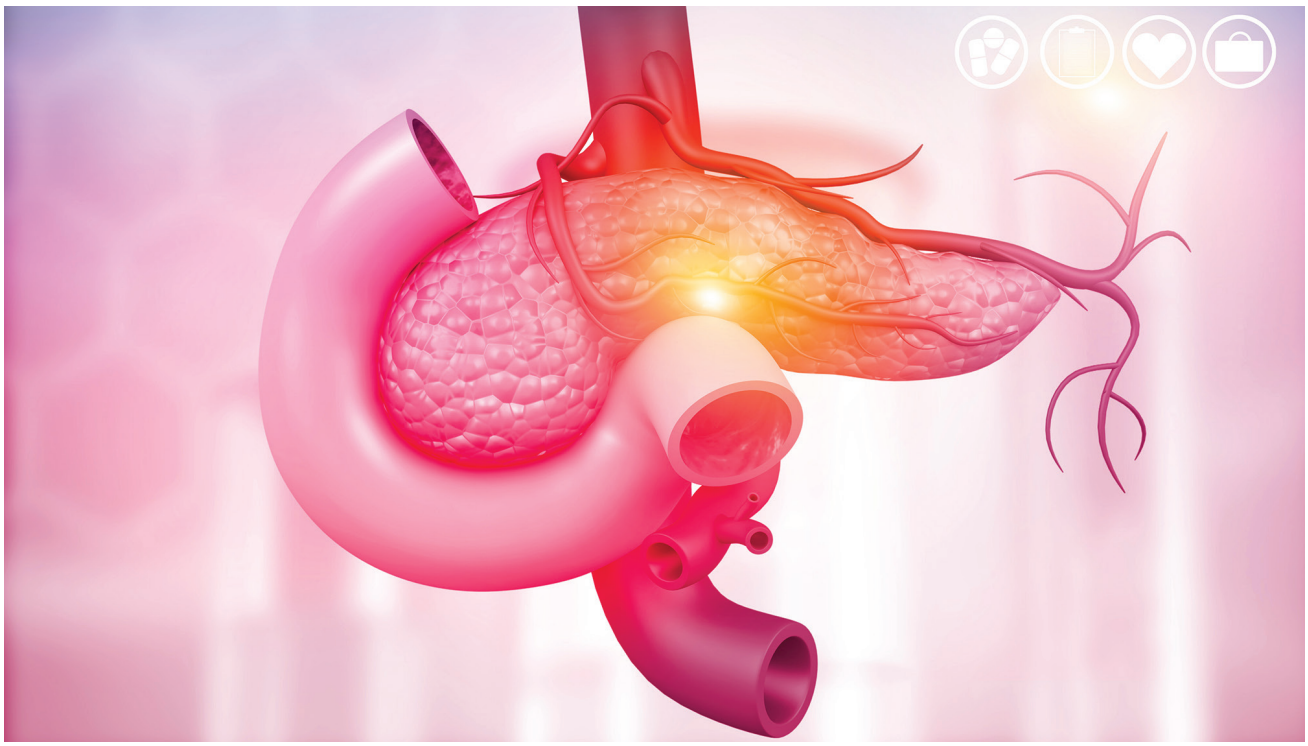
Qu'en est-il des cancers KRAS G12C mutés?

Dans l'étude KRYSTAL-1, l'adagrasib, un inhibiteur de KRAS G12C, associé au cétuximab amène une PFS médiane de 6,9 mois et une SG de 13,4 mois avec un taux de contrôle de 100%.

Dans l'étude CodeBreak101, le sotorasib + panitumumab amène une PFS médiane de 5,7 mois et une SG non atteinte avec un taux de contrôle de la maladie de 93%.

Il faudra attendre les résultats des études randomisées pour savoir s'il s'agit d'un nouveau SOC. ■

> «Ces données renforcent la place de l'immunothérapie dans le traitement de ces cancers digestifs dMMR/MSI de tout stade.»



Cancers pancréatiques et hépato-biliaires: l'immunothérapie et les thérapies ciblées frappent à la porte

Dans les adénocarcinomes pancréatiques, la chimiothérapie est toujours présente. Dans les cancers des voies biliaires (cholangiocarcinomes) rares et agressifs au pronostic sombre, la recherche n'a pas dit son dernier mot. L'immunothérapie frappe à la porte et le gène FGFR présent dans 10% à 15% des cas est une cible thérapeutique. Dans les hépatocarcinomes, l'immunothérapie est en première ligne. L'exposé du Pr Anne Demols (Hôpital Erasme).

Adénocarcinomes pancréatiques

L'étude PRODIGE 29-NEOPAN a montré la supériorité du FOLFIRINOX sur la gemcitabine avec un allongement significatif de la PFS, une bonne tolérance mais sans différences significatives en terme de SG.

Ceci peut s'expliquer par l'utilisation de traitements avec la même efficacité dans la phase métastatique ou le petit nombre de patients qui ont bénéficié d'une chirurgie secondaire.

Aujourd'hui on reste en première ligne avec le FOLFIRINOX ou une association gemcitabine + abraxane ou gemcitabine seule. A signaler que dans l'étude PRODIGE 65-GEMPAX, on n'observe aucun bénéfice significatif en SG avec la combinaison paclitaxel + gemcitabine en deuxième ligne dans des adénocarcinomes pancréatiques métastatiques.

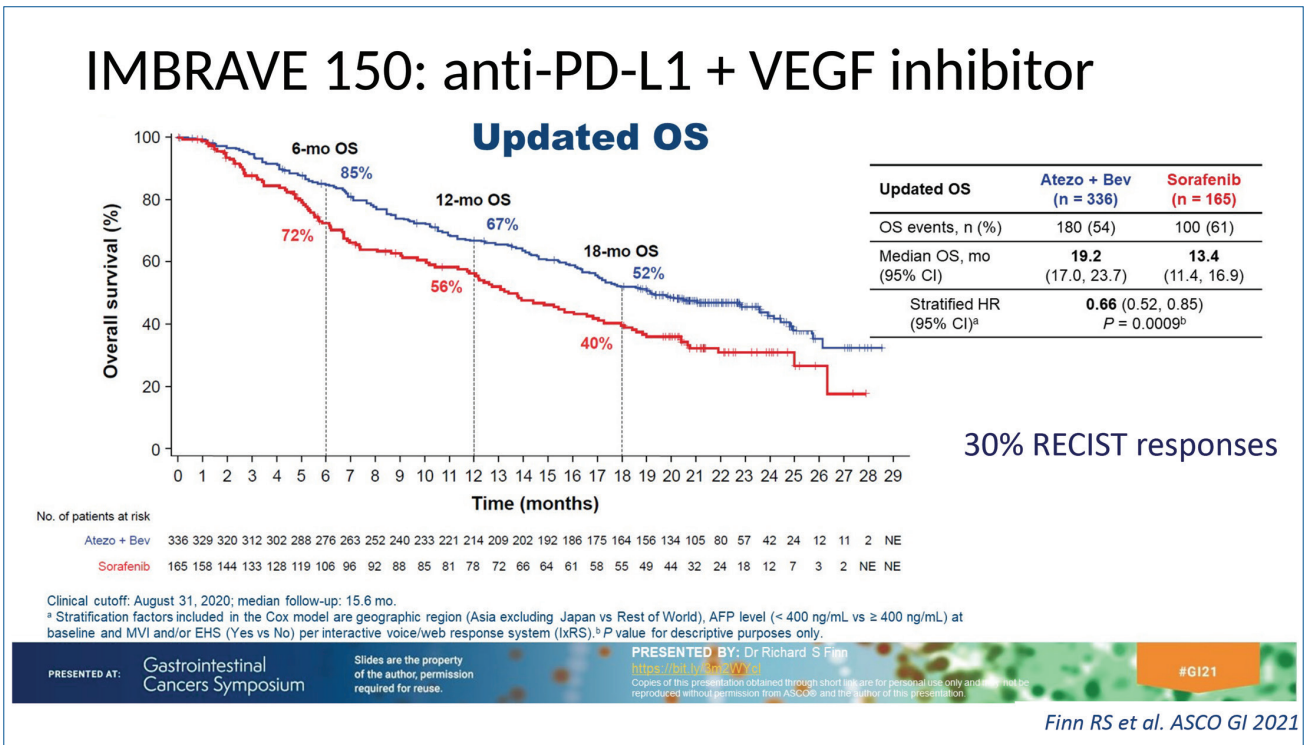
Cancers des voies biliaires: un nouveau SOC

Dans les cancers des voies biliaires souvent diagnostiqués à un stade avancé, la chirurgie n'est plus de mise et les options thérapeutiques sont limitées avec deux lignes de chimiothérapie.

Mais le paysage change avec une tendance marquée à aller vers une médecine de précision guidée par la découverte d'une série de mutations (FGFR2, KRAF, DRAF, ERBB,…).

En particulier, de 10 à 15% des patients présentent une fusion du gène FGFR2 qui devient une cible thérapeutique.

Un pan-inhibiteur de FGFR2, le pemigatinib, amène un taux de réponse



Finn RS et al. ASCO GI 2021

moyen de 20% à 40% sur 5 à 10 mois. Et l'immunothérapie?

L'étude de phase III TOPAZ-1 montre que l'ajout du durvalumab au duo gemcitabine-cisPt allonge la SG médiane (12,8 mois versus 11,5 mois, p = 0,021). Le taux de survie à 24 mois atteint 24,9% vs 10,4%.

Le bénéfice s'observe indépendamment de la localisation de la tumeur primitive.

C'est un nouveau SOC en 1ère ligne des BTC avancés/métastatiques, approuvé par la FDA depuis septembre 2022.

Hépatocarcinomes: l'immunothérapie en première ligne

L'étude IMBRAVE 150 a montré le bénéfice de l'association d'un anti-PD-L1 (atézolizumab) + bévacizumab avec une amélioration de la PFS médiane, du taux de réponses et de la SG médiane (19,2 mois vs 13,4 mois sous sorafénib), ce qui en fait le traitement standard de 1ère ligne du carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable.

L'étude COSMIC-312 va dans le même sens en montrant que l'atézolizumab + cabozantinib, un inhibiteur de tyrosine kinase multicible, est supérieur au cabozantinib + sorafénib en terme de PFS et du taux de réponses objectives mais pas de la survie globale, ce qui conforte –pour le moment – la place du tandem atézolizumab/bévacizumab. ■

Il y était…

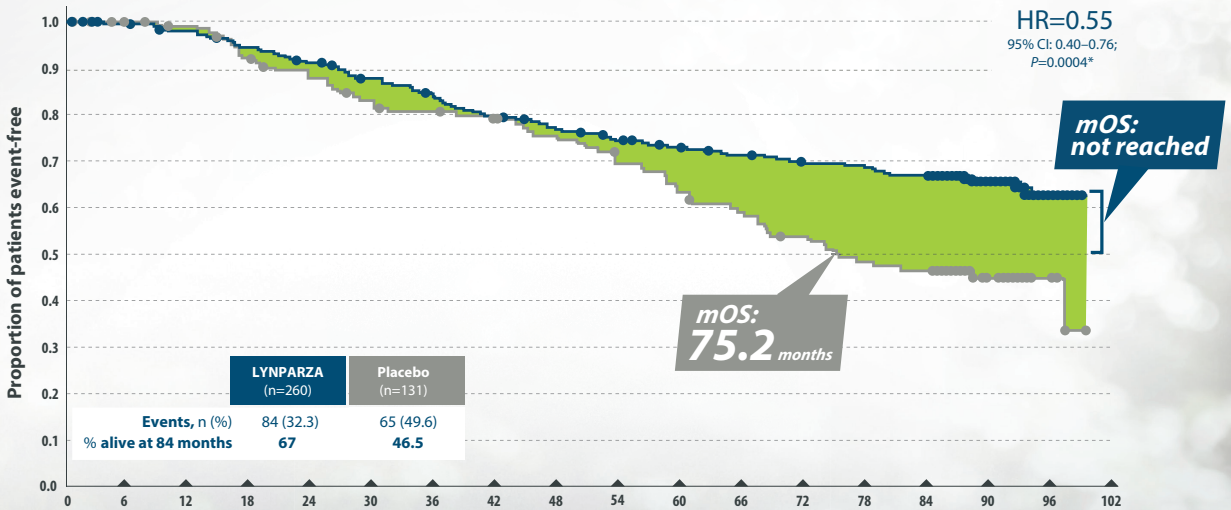
Le Dr Claude Biéva, chroniqueur médical bien connu des oncologues et auteur de ce compte-rendu, était non seulement à La Grande Abbaye de la Ramée à Jodoigne (Belgique) où se tenait ce Post ESMO Belux, mais aussi à l'ESMO de Paris, parmi les quelque 30.000 participants.

PARIS 2022 ESMO congress

Lynparza® olaparib tablets 150 mg

NEW

LYNPARZA® is the first PARPi to demonstrate a clinically meaningful OS benefit at 7-year follow-up in newly diagnosed BRCAm advanced ovarian cancer*[1-4]



Number of patients at risk

LYNPARZA	260	252	246	236	227	214	203	194	185	177	170	165	159	157	153	79	21	0
Placebo	131	128	125	114	108	100	97	92	87	80	73	67	60	54	52	21	6	0

Adapted from DiSilvestro P *et al*. 2022.[1]

- **2 out of 3 LYNPARZA® patients were alive at 7 years**
- **45% reduction in the risk of death vs. placebo**
  (OS HR=0.55; CI: 0.40–0.76; P=0.0004)*[1]
- **1 in 2 LYNPARZA® patients did not yet receive a subsequent treatment at 7 years**
  45.3% of LYNPARZA® vs. 20.6% with placebo (HR=0.37; CI: 0.28–0.48)[1]

OS results are from the 7-year data cut-off (7 March 2022), a descriptive interim OS analysis with a median follow-up of 88.9 months.[1]
***Results of the 7-year descriptive OS analysis are not statistically significant1, P<0.0001 required to declare statistical significance.** In order to preserve the statistical power of the final OS analysis, the alpha spending function required a p < .0001 to show statistical significance in the descriptive analysis (administrative alpha spending)[1]
BRCAm=BRCA-mutated; **CI**=confidence interval; **HR**=hazard ratio; **mOS**=median overall survival; **OS**=overall survival; PARPi=poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor.

References: **1.** DiSilvestro P et al. Overall survival at 7-year follow-up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation who received maintenance olaparib in the SOLO1/GOG 3004 trial. Presented at ESMO Congress 2022, Paris, France, September 2022. **2.** ClinicalTrials.gov. A Study of Niraparib (GSK3985771) Maintenance Treatment in Participants With Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy. Available at: https:// clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02655016?view=results. Accessed September 2022. **3.** Monk BJ et al. A randomised, phase III trial to evaluate rucaparib monotherapy as maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). J Clin Oncol. 2022;doi:10.1200/JCO.22.01003. **4.** Banerjee S et al. First-line PARP inhibitors in ovarian cancer: summary of an ESMO Open - Cancer Horizons round-table discussion. ESMO Open. 2020;5(6):e001110. doi:10.1136/esmoopen-2020-001110.

NS ID LU-0269-Revision date 11/2022-LB Local code 1596

MSD AstraZeneca

N° national	Lynparza®		Prix ex-usine TVA excl.
859371	100 mg	112 cprs.	€4980.00
859399	150 mg	112 cprs.	€4980.00

INFORMATION ESSENTIELLES 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Lynparza 100 mg, comprimés pelliculés Lynparza 150 mg, comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Lynparza 100 mg, comprimés pelliculés Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'olaparib. Lynparza 150 mg, comprimés pelliculés Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'olaparib. Excipient à effet notoire : Ce médicament contient 0,24 mg de sodium par comprimé de 100 mg et 0,35 mg de sodium par comprimé de 150 mg. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Lynparza 100 mg, comprimés pelliculés Comprimé jaune à jaune foncé, ovale, biconvexe, portant l'inscription « OP100 » sur une face et lisse sur l'autre face. Lynparza 150 mg, comprimés pelliculés Comprimé vert à gris-vert, ovale, biconvexe, portant l'inscription « OP150 » sur une face et lisse sur l'autre face. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Cancer de l'ovaire Lynparza est indiqué en monothérapie pour le : traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes *BRCA1/2* (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine. traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. Lynparza en association au bévacizumab est indiqué pour le : traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de traitement associant une chimiothérapie à base de platine au bévacizumab et dont le cancer est associé à un statut positif de la déficience en recombinaison homologue (HRD), défini par une mutation des gènes *BRCA1/2* et/ou une instabilité génomique (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Cancer du sein Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement des patientes adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes *BRCA1/2*. Les patients doivent avoir été précédemment traités avec une anthracycline et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique sauf si les patients n'étaient pas éligibles à ces traitements (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Les patients atteints d'un cancer du sein récepteurs hormonaux (RH)-positifs doivent également avoir présenté une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérés comme non éligibles à l'hormonothérapie. Adénocarcinome du pancréas Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes *BRCA1/2* et dont la maladie n'a pas présenté de progression après au moins 16 semaines d'une chimiothérapie de première ligne à base de platine. Cancer de la prostate Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement des patientes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, avec mutation des gènes *BRCA1/2* (germinale et/ou somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération. **4.2 Posologie et mode d'administration** Le traitement par Lynparza doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. Sélection des patients *Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire avancé avec mutation des gènes BRCA après une chimiothérapie de première ligne :* Avant d'initier un traitement par Lynparza pour le traitement d'entretien de première ligne du cancer épithélial de haut grade de l'ovaire (CEO), du cancer des trompes de Fallope (CTF) ou du cancer péritonéal primitif (CPP), les patientes doivent avoir une confirmation qu'elles sont porteuses d'une mutation germinale et/ou somatique délétère ou suspectée délétère des gènes de prédisposition au cancer du sein (*BRCA*) 1 ou 2 utilisant une méthode de test validée. *Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant sensible au platine :* Il n'est pas nécessaire d'effectuer un test *BRCA1/2* avant d'utiliser Lynparza en monothérapie pour le traitement d'entretien d'une récidive du CEO, du CTF ou du CPP, qui sont en réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine. *Traitement d'entretien de première ligne du cancer de l'ovaire avancé avec un statut positif de la HRD en association au bévacizumab:* Avant d'initier un traitement par Lynparza en association au bévacizumab pour le traitement d'entretien de première ligne du CEO, du CTF ou du CPP, les patientes doivent avoir confirmation de la présence d'une mutation délétère ou suspectée délétère des gènes *BRCA1/2* et/ou d'une instabilité génomique, en utilisant une méthode de test validée (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). *Cancer du sein métastatique HER2-négatif avec mutation gBRCA1/2 :* Pour le cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) négatif et concernant les mutations germinales des gènes de prédisposition au cancer du sein (*gBRCA1/2*), les patients doivent avoir une mutation délétère confirmée ou suspectée gBRCA1/2 avant que le traitement par Lynparza ne soit initié. Le statut mutationnel *gBRCA1/2* doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode de test validée. Les données démontrant la validation clinique des tests tumoraux *BRCA1/2* dans le cancer du sein ne sont actuellement pas disponibles. *Traitement d'entretien de l'adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation gBRCA après une chimiothérapie de première ligne :* Pour le traitement d'entretien de l'adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes *BRCA1/2* après une chimiothérapie de première ligne, les patients doivent avoir la confirmation qu'ils sont porteurs d'une mutation *gBRCA1/2* délétère ou présumée délétère avant que le traitement par Lynparza ne soit initié. Le statut mutationnel *gBRCA1/2* doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode de test validée. Les données démontrant la validation clinique des tests tumoraux *BRCA1/2* dans l'adénocarcinome du pancréas ne sont actuellement pas disponibles. *Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration avec mutation des gènes BRCA1/2 :* Pour le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) avec mutation des gènes *BRCA1/2*, les patients doivent avoir une confirmation de mutation délétère ou suspectée délétère de *BRCA1/2* (en utilisant un échantillon de l'ADN tumoral ou un échantillon de sang) avant que le traitement par Lynparza ne soit initié (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Le statut mutationnel des gènes *BRCA 1/2* doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode de test validée. Une consultation génétique concernant les patients testés pour les mutations des gènes *BRCA1/2* doit être effectuée conformément aux réglementations locales. Posologie Lynparza se présente en comprimés de 100 mg et 150 mg. La dose recommandée de Lynparza en monothérapie ou en association au bévacizumab est de 300 mg (deux comprimés de 150 mg) prise deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 600 mg. Le comprimé de 100 mg est disponible en cas de réduction de dose. *Lynparza en monothérapie* Les patientes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine (PSR) et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine doivent commencer le traitement avec Lynparza au plus tard 8 semaines après la fin de la dernière dose de leur schéma de traitement à base de platine. *Lynparza en association au bévacizumab* Dans le cas d'une utilisation de Lynparza en association au bévacizumab pour le traitement d'entretien de première ligne d'un cancer épithélial avancé de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif suite à une première ligne associant une chimiothérapie à base de platine au bévacizumab, la dose de bévacizumab est de 15 mg/kg une fois toutes les 3 semaines. Se référer au résumé des caractéristiques du produit du bévacizumab (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Durée de traitement *Traitement d'entretien de première ligne pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé ayant une mutation du gène BRCA :* Les patientes peuvent poursuivre le traitement jusqu'à progression radiologique de la maladie, jusqu'à toxicité inacceptable ou jusqu'à 2 ans s'il n'y a aucun signe radiologique de la maladie après 2 ans de traitement. Les patientes présentant des signes de la maladie à 2 ans qui, selon l'avis du médecin traitant, peuvent tirer un bénéfice de la poursuite du traitement, peuvent être traitées au-delà de 2 ans. *Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant sensible au platine :* Pour les patientes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif récidivant sensible au platine, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente ou jusqu'à toxicité inacceptable. *Traitement d'entretien de première ligne du cancer de l'ovaire avancé avec un statut positif de la HRD en association au bévacizumab:* Les patientes peuvent continuer leur traitement par Lynparza jusqu'à progression radiologique de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 2 ans s'il n'y a aucun signe radiologique de la maladie après 2 ans de traitement. Les patientes présentant des signes de la maladie à 2 ans, qui, selon l'avis du médecin traitant, peuvent tirer un bénéfice de la poursuite du traitement par Lynparza, peuvent être traitées au-delà des 2 ans. Se référer au résumé des caractéristiques du produit du bévacizumab en ce qui concerne la durée totale de traitement recommandée, d'un maximum de 15 mois incluant la période d'administration avec la chimiothérapie et la période d'administration en traitement d'entretien (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). *Cancer du sein métastatique HER2-négatif et présentant une mutation gBRCA1/2 :* Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente ou toxicité inacceptable. *Traitement d'entretien de l'adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation gBRCA après une chimiothérapie de première ligne :* Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente ou la survenue d'une toxicité inacceptable. *Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration avec mutation des gènes BRCA1/2 :* Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente ou jusqu'à toxicité inacceptable. La castration médicale par un analogue de l'hormone de libération des de la lutéinostimuline (LHRH) doit être poursuivie pendant le traitement chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale. Il n'existe pas de données d'efficacité ou de sécurité sur un re-traitement d'entretien par Lynparza après une première ou une nouvelle rechute chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire ou sur un re-traitement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Oubli d'une dose Si un patient oublie une dose de Lynparza, il doit prendre la prochaine dose normale au moment prévu. Adaptations de la dose lors d'effets indésirables Le traitement peut être interrompu pour prendre en charge des effets indésirables tels que des nausées, des vomissements, des diarrhées et une anémie, et une diminution de la dose peut être envisagée (voir rubrique 'Effets indésirables'). La réduction de dose recommandée est de 250 mg (un comprimé de 150 mg et un comprimé de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 500 mg). Si une nouvelle réduction de la dose est nécessaire, une diminution de la dose à 200 mg (deux comprimés de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 400 mg) est recommandée. Adaptations de la dose lors de la co-administration avec des inhibiteurs du CYP3A L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A n'est pas recommandée et l'utilisation d'alternatives thérapeutiques doit être envisagée. Si un inhibiteur puissant du CYP3A doit être co-administré, la réduction de dose recommandée de Lynparza est de 100 mg (un comprimé de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 200 mg). Si un inhibiteur modéré du CYP3A doit être co-administré, la réduction de dose recommandée de Lynparza est de 150 mg (un comprimé de 150 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 300 mg) (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). Populations particulières *Patients âgés* Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients âgés. *Insuffisance rénale* Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 31 et 50 ml/min), la dose recommandée de Lynparza est de 200 mg (deux comprimés de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 400 mg) (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Lynparza peut être administré sans ajustement de dose chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 51 et 80 ml/min). Lynparza n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou ayant une pathologie rénale au stade terminal (clairance de la créatinine ≤30 ml/min) car la sécurité et la pharmacocinétique n'ont pas été étudiées chez ces patients. Lynparza peut être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère seulement si le bénéfice l'emporte sur le risque potentiel. Chez ces patients, la fonction rénale et les événements indésirables devront être surveillés étroitement. *Insuffisance hépatique* Lynparza peut être administré chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classification de Child-Pugh A ou B) sans ajustement de dose (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Lynparza n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (classification de Child-Pugh C), car la sécurité et la pharmacocinétique n'ont pas été étudiées chez ces patients. *Patients non caucasiens* Les données cliniques disponibles chez les patients non caucasiens sont limitées. Cependant, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire sur la base de l'appartenance ethnique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Population pédiatrique* La sécurité et l'efficacité de Lynparza chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Lynparza est utilisé par voie orale. Les comprimés de Lynparza doivent être avalés en entier et ne doivent pas être mâchés, écrasés, dissous ni divisés. Les comprimés de Lynparza peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. Allaitement pendant le traitement et pendant un mois après la dernière prise (voir rubrique 'Fertilité, grossesse et allaitement' du RCP). **4.4 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Le traitement par Lynparza a été associé à des effets indésirables d'intensité généralement légère ou modérée (grade CTCAE 1 ou 2) ne nécessitant généralement pas l'arrêt du traitement. Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours des essais cliniques chez les patients recevant Lynparza en monothérapie (≥10 %) étaient des nausées, une fatigue, une anémie, des vomissements, des diarrhées, une diminution de l'appétit, des céphalées, une toux, une dysgueusie, une dyspnée, une neutropénie, des sensations vertigineuses, une dyspepsie, une leucopénie et une thrombocytopénie. Les effets indésirables de grade ≥ 3 survenus chez > 2 % des patients étaient une anémie (16 %), une neutropénie (5 %), une fatigue/asthénie (5 %), une thrombocytopénie (3 %) et une leucopénie (2%). Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné des interruptions et/ou des réductions de dose en monothérapie étaient l'anémie (17 %), la fatigue/asthénie (6 %), les vomissements (6 %), les nausées (6 %), et la neutropénie (6 %). Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné l'arrêt définitif du traitement étaient l'anémie (1,8 %), la thrombocytopénie (0,8 %), la fatigue/asthénie (0,7%), les nausées (0,6 %), la neutropénie (0,5%) et les vomissements (0,5%). Lorsque Lynparza est utilisé en association au bévacizumab, le profil de sécurité est généralement conforme à celui observé pour ces médicaments, individuellement. Des événements indésirables ont entraîné des interruptions et/ou des réductions de dose d'olaparib chez 57,4 % des patients lorsqu'il était utilisé en association au bévacizumab et l'arrêt définitif du traitement par olaparib/bévacizumab et placebo/bévacizumab chez respectivement 20,4 % et 5,6 % des patients. Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné des interruptions et/ou des réductions de dose étaient l'anémie (21,5 %), la nausée (9,5 %) et la fatigue/asthénie (5,2 %). Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné l'arrêt définitif du traitement étaient l'anémie (3,6 %), la nausée (3,4 %) et la fatigue/asthénie (1,5 %). Liste tabulée des effets indésirables Le profil de sécurité est basé sur les données poolées de 3077 patients atteints de tumeurs solides et traités par Lynparza en monothérapie dans les études cliniques à la dose recommandée. Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours des études cliniques conduites chez des patients traités par Lynparza en monothérapie ou l'exposition des patients au traitement est connue. Les effets indésirables médicamenteux sont listés par Classe de Systèmes d'Organes (SOC) MedDRA, puis par termes préférentiels MedDRA dans le Tableau 1. Au sein de chaque SOC, les termes préférentiels sont présentés par ordre décroissant de fréquence, puis par ordre décroissant de gravité. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies de la façon suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 1 Liste tabulée des effets indésirables **Effets indésirables Classe de systèmes d'organes selon MedDRA-Fréquence des effets indésirables tout grade CTCAE-Fréquence des effets indésirables de grade CTCAE 3 et plus** Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)-**Peu fréquent** Syndrome myélodysplasique / Leucémie aiguë myéloïde[a] -**Peu fréquent** Syndrome myélodysplasique / Leucémie aiguë myéloïde Affections hématologiques et du système lymphatique-**Très fréquent** Anémie[a], Neutropénie[a], Thrombocytopénie[a], Leucopénie[a] **Fréquent** Lymphopénie[a]-**Très fréquent** Anémie[a] **Fréquent** Neutropénie[a], Thrombocytopénie[a], Leucopénie[a] **Peu fréquent** Lymphopénie[a] Affections du système immunitaire-**Peu fréquent** Hypersensibilité[a], Angioedème[a] -**Rare** Hypersensibilité[a] Troubles du métabolisme et de la nutrition-**Très fréquent** Diminution de l'appétit-**Peu fréquent** Diminution de l'appétit Affections du système nerveux-**Très fréquent** Sensations vertigineuses, Céphalées, Dysgueusie[a]-**Peu fréquent** Sensations vertigineuses, Céphalées Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales-**Très fréquent** Toux[a], Dyspnée[a]-**Fréquent** Dyspnée[a] **Peu fréquent** Toux[a] Affections gastro-intestinales-**Très fréquent** Vomissements, Diarrhée, Nausées, Dyspepsie **Fréquent** Stomatite[a], Douleur abdominale haute-**Fréquent** Vomissements, Diarrhée, Nausées **Peu fréquent** Stomatite[a], Douleur abdominale haute **Rare** Dyspepsie Affection de la peau et du tissu sous-cutané-**Fréquent :** Eruption cutanée[a] **Peu fréquent** Dermatite[a] **Rare** Erythème noueux **-Peu fréquent :** Eruption cutanée[a] Troubles généraux et anomalies au site d'administration-**Très fréquent** Fatigue (y compris asthénie) -**Fréquent** Fatigue (y compris asthénie) Investigations-**Fréquent** Créatinine sanguine augmentée **Peu fréquent** Volume globulaire moyen augmenté-**Rare** Créatinine sanguine augmentée [a] SMD/LAM inclut les termes préférés (PT) suivants : leucémie aigue myéloïde, syndrome myélodysplasique et leucémie myéloïde. Anémie inclut les PT suivants : anémie, anémie macrocytaire, érythropénie, diminution de l'hématocrite, diminution de l'hémoglobine, anémie normocytaire et diminution du nombre de globules rouges. Neutropénie inclut les PT suivants : neutropénie fébrile, neutropénie, infection neutropénique, sepsis neutropénique et diminution du nombre de neutrophiles. Thrombocytopénie inclut les PT suivants : diminution du nombre de plaquettes et thrombocytopénie. Leucopénie inclut les PT suivants : leucopénie et diminution du nombre de globules blancs. Lymphopénie inclut les PT suivants : diminution du nombre de lymphocytes et lymphopénie. Hypersensibilité inclut les PT suivants : hypersensibilité médicamenteuse et hypersensibilité. Dysgueusie inclut les PT suivants :dysgueusie et altération du goût. Toux inclut les PT suivants : toux et toux productive. Dyspnée inclut les PT suivants : dyspnée et dyspnée d'effort. Stomatite inclut les PT suivants : ulcère aphteux, ulcération buccale et stomatite. Eruption cutanée inclut les PT suivants : érythème, éruption exfoliative, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse et éruption prurigineuse. Dermatite inclut les PT suivants : dermatite et dermatite allergique. [*] Comme observé en expérience post-commercialisation. Description d'effets indésirables sélectionnés *Toxicité hématologique* L'anémie et les autres toxicités hématologiques étaient généralement de bas grade (grade CTCAE 1 ou 2), toutefois, des événements indésirables de grade CTCAE 3 et plus ont également été rapportés. L'anémie a été l'effet indésirable de grade CTCAE ≥3 le plus fréquemment rapporté dans les études cliniques. Le délai médian d'apparition de l'anémie était d'environ 4 semaines (environ 7 semaines pour les événements de grade CTCAE ≥3). L'anémie a été prise en charge par des interruptions de traitement et des réductions de dose (voir rubrique 'Posologie et mode d'administration'), et, le cas échéant, par des transfusions sanguines. Dans les études cliniques utilisant la formulation en comprimés, l'incidence de l'anémie était de 39,2 % (17,2 % de grade CTCAE ≥3) et les incidences des interruptions de traitement, des réductions de dose et des arrêts de traitement en raison de l'anémie étaient respectivement de 17,8 %, 11,1 % et 2,2 % ; 21,8 % des patientes traitées par l'olaparib ont eu besoin d'une ou plusieurs transfusions sanguines. Une relation exposition-réponse entre l'olaparib et la diminution de l'hémoglobine a été démontrée. Dans les études cliniques avec Lynparza, des variations (diminutions) des paramètres hématologiques ≥ 2 grades de toxicité CTCAE par rapport aux valeurs initiales ont été observées aux incidences suivantes : 20 % pour le taux d'hémoglobine, 20 % pour le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles, 5 % pour le nombre de plaquettes, 30 % pour le nombre de lymphocytes et 20 % pour le nombre de leucocytes (les % sont tous arrondis). Une augmentation du volume globulaire moyen (VGM) des érythrocytes, de valeurs initiales faibles ou normales jusqu'à des valeurs supérieures à la LSN a été observée à une incidence d'environ 68 %. A l'arrêt du traitement, ce paramètre semblait se normaliser. L'élévation du VGM ne semblait pas avoir de conséquence clinique. La détermination initiale de la numération formule sanguine complète suivie par une surveillance mensuelle est recommandée au cours des 12 premiers mois de traitement puis périodiquement afin de rechercher des changements cliniquement significatifs de ces paramètres au cours du traitement qui pourraient nécessiter une interruption du traitement, une diminution de la dose et/ou un traitement supplémentaire (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration' et 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). *Syndrome myélodysplasique/Leucémie aiguë myéloïde* Les SMD/LAM sont des effets indésirables graves qui ont été rapportés peu fréquemment dans les études cliniques conduites en monothérapie à la dose thérapeutique, toutes indications confondues (0,4%). L'incidence était de 0,5%, y compris les événements rapportés au cours du suivi de tolérance à long terme (taux calculé sur la base de l'ensemble de la population évaluée pour l'innocuité de 16108 patients exposés à au moins une dose d'olaparib par voie orale dans les études cliniques). Tous les patients présentaient des facteurs contributifs potentiels au développement d'un SMD et/ou d'une LAM ; ils avaient reçu une chimiothérapie antérieure à base de platine. Beaucoup de patients avaient également reçu d'autres agents endommageant l'ADN et une radiothérapie. La majorité des cas concernaient des patients porteurs de mutation germinale du gène de prédisposition au cancer du sein (*gBRCA 1/2*). L'incidence des cas de SMD/LAM était similaire chez les patients présentant une mutation *gBRCA1* et ceux présentant une mutation *gBRCA2* (2,3% et 1,6%, respectivement). Certains patients avaient des antécédents de cancer ou de dysplasie de la moelle osseuse. Chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire *BRCA*m récidivant sensible au platine ayant reçu au moins deux lignes antérieures de chimiothérapie à base de platine et le traitement à l'étude jusqu'à progression de la maladie (étude SOLO2, formulation en comprimés, avec traitement par olaparib ≥ 2 ans chez 45% des patientes), l'incidence des SMD/LAM était de 8,2% chez les patientes recevant l'olaparib et de 4% chez les patientes recevant le placebo après un suivi de 5 ans. Dans le bras olaparib, 9 cas de SMD/LAM sur 16 sont survenus après l'arrêt de l'olaparib lors du suivi de la survie. L'incidence des SMD/LAM a été observée dans le contexte d'une survie globale prolongée dans le bras olaparib et d'une apparition tardive des SMD/LAM. Le risque de SMD/LAM reste <1,5% après 5 ans de suivi en première intention lorsque le traitement d'entretien par l'olaparib est administré après une ligne de chimiothérapie à base de platine pendant une durée de 2 ans (1,2% dans l'étude SOLO1 et 0,7% dans l'étude PAOLA-1, formulation en comprimés). Pour la réduction et la gestion des risques, voir la rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP. *Autres résultats biologiques* Dans les études cliniques avec Lynparza, l'incidence des variations (augmentations) de la créatininémie ≥ 2 grades de toxicité CTCAE par rapport à la valeur initiale était d'environ 11 %. Les données d'une étude en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, ont montré une augmentation médiane de la créatininémie jusqu'à 23 % par rapport à la valeur initiale, restant stable dans le temps et revenant à la valeur initiale après l'arrêt du traitement, sans séquelles cliniques apparentes. À l'inclusion, 90 % des patients avaient des valeurs de créatinine de grade CTCAE 0 et 10 % avaient des valeurs de créatinine de grade CTCAE 1. *Toxicités gastro-intestinales* Les nausées ont généralement été rapportées très tôt, avec une apparition au cours du premier mois de traitement par Lynparza chez la majorité des patients. Les vomissements ont été rapportés tôt, avec une apparition au cours des deux premiers mois de traitement par Lynparza chez la majorité des patients. Les nausées et les vomissements étaient intermittents chez la majorité des patients et peuvent être pris en charge par une interruption du traitement, une diminution de la dose et/ou un traitement antiémétique. Une prophylaxie antiémétique n'est pas requise. Dans le traitement d'entretien de première ligne du cancer de l'ovaire, les patientes ont présenté des nausées (77 % avec l'olaparib, 38 % avec le placebo), des vomissements (40 % avec l'olaparib, 15 % avec le placebo), une diarrhée (34 % avec l'olaparib, 25 % avec le placebo) et une dyspepsie (17 % avec l'olaparib, 12 % avec le placebo). Les nausées ont entraîné l'arrêt du traitement chez 2,3 % des patientes traitées par l'olaparib (grade CTCAE 2) et 0,8 % des patientes traitées par placebo (grade CTCAE 1) ; 0,8 % et 0,4 % des patientes traitées par l'olaparib ont interrompu le traitement en raison de vomissements et de dyspepsie de bas grade (grade CTCAE 2), respectivement. Aucune patiente traitée par olaparib ou placebo n'a arrêté son traitement en raison de diarrhée. Aucune patiente traitée par placebo n'a interrompu son traitement en raison de vomissements ou de dyspepsie. Les nausées ont entraîné une interruption de dose et des réductions de dose chez 14 % et 4 %, respectivement, des patientes traitées par l'olaparib. Les vomissements ont entraîné l'interruption du traitement chez 10 % des patientes traitées par l'olaparib ; aucune patiente traitée par l'olaparib n'a présenté de vomissements entraînant une réduction de la dose. Population pédiatrique Aucune étude n'a été menée chez les patients pédiatriques. Autres populations particulières Des données de sécurité limitées sont disponibles chez les patients non caucasiens. 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/1/14/959/002 56 comprimés pelliculés (100 mg) EU/1/14/959/003 112 comprimés pelliculés (2 packs de 56) (100 mg) EU/1/14/959/004 56 comprimés pelliculés (150 mg) EU/1/14/959/005 112 comprimés pelliculés (2 packs de 56) (150 mg) **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 09/2022 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

AZ - Lynparza SmPC FR A4 (SH 16288)[84] – LUX

INFORMATIONS ESSENTIELLES. ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 'Effets indésirables' pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT.** IMFINZI, 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 50 mg de durvalumab. Un flacon de 2,4 ml de solution à diluer contient 120 mg de durvalumab. Un flacon de 10 ml de solution à diluer contient 500 mg de durvalumab. Le durvalumab est produit dans une lignée cellulaire de mammifères (ovaire de hamster chinois) par la technique de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE.** Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile). Solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de toute particule visible. La solution a un pH d'approximativement 6,0 et une osmolalité d'environ 400 mOsm/kg. **4. INFORMATIONS CLINIQUES. 4.1 Indications thérapeutiques.** IMFINZI est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 ≥ 1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). IMFINZI, en association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, est indiqué dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE). **4.2 Posologie et mode d'administration.** Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement des cancers. Test des taux de PD-L1 chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé. Chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé éligibles à un traitement par IMFINZI, l'expression tumorale de PD-L1 doit être confirmée par un test validé (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Posologie. La dose recommandée d'IMFINZI en monothérapie et en association avec une chimiothérapie est présentée dans le Tableau 1. IMFINZI est administré sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée d'1 heure. **Tableau 1. Dose recommandée d'IMFINZI. Indication :** CBNPC localement avancé ; **Dose recommandée d'IMFINZI :** 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 1 500 mg toutes les 4 semaines[a] ; **Durée du traitement :** Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 12 mois[b]. **Indication :** CBPC-SE ; **Dose recommandée d'IMFINZI :** 1 500 mg[c] en association avec une chimiothérapie[d,e] toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles, suivi de 1 500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie ; **Durée du traitement :** Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. [a] Chez les patients pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalant à 10 mg/kg d'IMFINZI toutes les 2 semaines ou 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg. [b] Il est recommandé de poursuivre le traitement chez les patients cliniquement stables présentant des signes de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée. [c] Chez les patients pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalant à 20 mg/kg d'IMFINZI en association avec une chimiothérapie toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles, suivis de 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg. [d] Administrer IMFINZI avant la chimiothérapie, le même jour. [e] Lorsqu'IMFINZI est administré en association avec une chimiothérapie, se reporter aux résumés des caractéristiques du produit relatifs à l'étoposide et au carboplatine ou le cisplatine, pour connaître la posologie appropriée. Une augmentation ou une réduction de la dose n'est pas recommandée. La suspension de la dose ou l'arrêt du traitement peut être requis sur la base de la sécurité et la tolérance individuelles. Les recommandations relatives au traitement des effets indésirables immuno-médiés sont décrites dans le tableau 2 (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). **Tableau 2. Modifications recommandées pour le traitement par IMFINZI et recommandations relatives au traitement. Effets indésirables [Intensité[a] / Modification du traitement par IMFINZI/ Traitement par corticoïdes sauf indication contraire] : Pneumopathie immuno-médiée/pneumopathie interstitielle :** Intensité[a]: Grade 2 ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. Intensité[a]: Grade 3 ou 4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Hépatite immuno-médiée :** Intensité[a]: Grade 2 avec une ALAT ou une ASAT > 3-5 x LSN et/ou une bilirubine totale > 1,5-3 x LSN ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie ; Intensité[a]: Grade 3 avec une ASAT ou une ALAT > 5-≤8 x LSN ou une bilirubine totale > 3- ≤ 5 x LSN ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie ; Intensité[a]: Grade 3 avec une ASAT ou une ALAT > 8 x LSN ou une bilirubine totale > 5 x LSN ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie ; Intensité[a]: Grade 4 avec une ASAT ou une ALAT ou une bilirubine totale > 3 x LSN sans autre cause ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Colite ou diarrhée immuno-médiée :** Intensité[a]: Grade 2 ou 3 ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. Intensité[a]: Grade 4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Hyperthyroïdie immuno-médiée, thyroïdite :** Intensité[a]: Grade 2-4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : si nécessaire, débuter un traitement symptomatique, voir rubrique 'Effets indésirables' du RCP. **Hypothyroïdie immuno-médiée :** Intensité[a]: Grade 2-4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Pas de changements ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter une hormonothérapie thyroïdienne substitutive comme cliniquement indiqué. **Insuffisance surrénalienne immuno-médiée ou hypophysite/hypopituitarisme :** Intensité[a]: Grade 2-4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie et d'une hormonothérapie substitutive comme cliniquement indiqué. **Diabète sucré de type 1 immuno-médié :** Intensité[a]: Grade 2-4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Pas de changements ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par l'insuline comme cliniquement indiqué. **Néphrite immuno-médiée :** Intensité[a]: Grade 2 avec créatininémie > 1,5-3 x (LSN ou valeur initiale) ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. Intensité[a]: Grade 3 avec une créatininémie > 3 x la valeur initiale ou > 3-6 x LSN ; Grade 4 avec une créatininémie > 6 x LSN ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Éruption cutanée ou dermatite immuno-médiée (incluant pemphigoïde) :** Intensité[a]: Grade 2 pendant > 1 semaine ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. Intensité[a]: Grade 3 ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. Intensité[a]: Grade 4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Myocardite immuno-médiée :** Intensité[a]: Grade 2-4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 2 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie[b]. **Myosite/ Polymyosite immuno-médiée :** Intensité[a]: Grade 2 ou 3 ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement[c] ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. Intensité[a]: Grade 4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Réactions liées à la perfusion :** Intensité[a]: Grade 1 ou 2 ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre ou ralentir la vitesse de perfusion ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Une prémédication est à envisager pour la prophylaxie de réactions ultérieures liées à la perfusion ; Intensité[a]: Grade 3 ou 4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement. **Infection :** Intensité[a]: Grade 3 ou 4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable. **Myasthénie grave :** Intensité[a]: Grade 2 ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. Intensité[a]: Tout Grade présentant des signes d'insuffisance respiratoire ou dysautonomie ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. Intensité[a]: Grade 3 ou 4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Autres effets indésirables immuno-médiés :** Intensité[a]: Grade 3 ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 mg/kg/jour à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction de la posologie. Intensité[a]: Grade 4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 mg/kg/jour à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction de la posologie. [a] Critères communs de terminologie pour les événements indésirables, version 4.03. ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; LSN : limite supérieure de la normale. [b] En l'absence d'amélioration dans les 2 à 3 jours malgré la prise de corticoïdes, la mise sous therapie additionnelle immunosuppressive doit être initiée immédiatement. Jusqu'à résolution (Grade 0), une réduction de dose graduelle des corticoïdes doit être initiée et continuée pendant au moins 1 mois. [c] Interrompre définitivement IMFINZI si les effets indésirables ne se résolvent pas en Grade ≤ 1 dans les 30 jours ou s'il y a des signes d'insuffisance respiratoire. En ce qui concerne les effets indésirables immuno-médiés suspectés, une évaluation appropriée doit être menée afin de confirmer l'étiologie et d'exclure d'autres étiologies. En fonction de l'intensité de l'effet indésirable, IMFINZI devra être suspendu et des corticoïdes devront être administrés. L'augmentation de la dose de corticoïdes en association à des immunosuppresseurs systémiques doit être envisagée en cas d'aggravation ou absence d'amélioration. Lorsqu'une amélioration jusqu'à un Grade ≤ 1 est atteinte, la diminution des corticoïdes doit être continuée pendant au moins 1 mois. Après suspension, IMFINZI peut être repris dans les 12 semaines si les effets indésirables se sont améliorés jusqu'à un Grade ≤ 1 et la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. IMFINZI doit être définitivement arrêté pour les effets indésirables immuno-médiés récurrents de grade 3 (sévères) et pour tout effet indésirable immuno-médié de grade 4 (menaçant le pronostic vital), à l'exception des endocrinopathies contrôlées par un traitement hormonal de substitution. Pour les effets indésirables non immuno-médiés, il faut suspendre le traitement par IMFINZI pour les effets indésirables de Grade 2 et 3 jusqu'à un retour à un Grade ≤ 1 ou retour à la situation initiale. IMFINZI doit être arrêté pour les effets indésirables de Grade 4 (à l'exception des anomalies de laboratoires de Grade 4, pour lesquelles la décision d'arrêter le traitement doit être basé sur les signes / symptômes cliniques associés et le jugement clinique). *Populations particulières. Population pédiatrique.* La sécurité et l'efficacité d'IMFINZI chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. *Sujet âgé.* Aucune adaptation posologique n'est requise chez le sujet âgé (≥ 65 ans) (voir rubrique 'propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées. *Insuffisance rénale.* Aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, les données sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Insuffisance hépatique.* Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère sont limitées. La voie hépatique étant peu impliquée dans l'élimination du durvalumab, aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée chez ces patients en raison de l'absence de différence d'exposition attendue (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Mode d'administration. IMFINZI est destiné à une utilisation intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une durée d'1 heure (voir rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP). Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP. **4.3 Contre-indications.** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4 Effets indésirables.** Résumé du profil de tolérance. La tolérance d'IMFINZI en monothérapie repose sur les données poolées obtenues chez 3 006 patients présentant de nombreux types de tumeurs. IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou de 20 mg/kg toutes les 4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (>10 %) étaient : toux/toux productive (21,5 %), diarrhées (16,3 %), éruption cutanée (16,0 %), fièvre (13,8 %), infections des voies respiratoires supérieures (13,5 %), douleur abdominale (12,7 %), prurit (10,8 %) et hypothyroïdie (10,1 %). La tolérance d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie repose sur les données obtenues chez 265 patients présentant un CBPC. IMFINZI a été administré à une dose de 1 500 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie, puis en monothérapie toutes les 4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (> 20 %) étaient : neutropénie (48,7 %), anémie (38,5 %), nausées (33,6 %), fatigue (32,1 %), alopécie (31,3 %), thrombocytopénie (21,1 %) et leucopénie (20,0 %). Liste tabulée des effets indésirables. Le tableau 3 liste l'incidence des effets indésirables de l'ensemble des données de tolérance en monothérapie et chez les patients traités par IMFINZI en association avec une chimiothérapie dans l'étude CASPIAN. Les effets indésirables sont classés selon la classe de systèmes d'organes de MedDRA. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de fréquence décroissant. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est définie comme : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupement de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant. **Tableau 3. Effets indésirables chez les patients traités par IMFINZI en monothérapie et IMFINZI en association avec une chimiothérapie. Infections et infestations :** Infections des voies respiratoires supérieures[a] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 13,5 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,2 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 9,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. Pneumonie[a,c] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 8,9 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 3,5 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 5,7 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 1,9. Candidose buccale : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 2,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Infections dentaires et des tissus mous buccaux[a] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,7 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Grippe : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Infection urinaire : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,3 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. Sepsis[a] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,8. Infection des voies respiratoires[a] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,0 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,2 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 0,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. Abcès[a] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 0,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,3 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 0,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. Cellulite[a] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 0,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,3 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 0,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. Gastroentérite[a] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 0,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,2 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 0,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. Diverticulite[a] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 0,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,3 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 0,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. Pneumopathie virale[a] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,2 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. Infection fongique[a] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,2 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. Infection virale[a] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,2 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. Infection bactérienne[a] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,2 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. Infection[a] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,2 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. **Affections hématologiques :** Neutropénie fébrile : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Rare : <0,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1. Thrombocytopénie[a] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 4,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 9,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Thrombocytopénie immunitaire[c] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,8 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Insuffisance surrénalienne : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. Hypophysite : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. Hypopituitarisme : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. Thyroïdite : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Hyperthyroïdie : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 4,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 9,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Thyroïdite : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,8 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,5 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Insuffisance surrénalienne : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Diabète sucré de type 1 : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Rare : <0,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,8. Hypopituitarisme/hypophysite : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Rare : <0,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1. Diabète insipide : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Rare : <0,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Diminution de l'appétit : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 18,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,8. **Affections du système nerveux :** Myasthénie grave : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Rare[a] : <0,1. Encéphalite non infectieuse : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquence indéterminée. Méningite[a,c] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Rare : <0,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1. Syndrome de Guillain-Barré : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquence indéterminée. **Affections cardiaques :** Myocardite : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Rare : <0,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Toux / toux productive : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 21,5 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 14,7 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,8. Pneumopathie inflammatoire[c] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 3,8 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,9 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 2,6 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,8. Dysphonie : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 3,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Pneumopathie interstitielle diffuse : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. **Affections gastro-intestinales :** Diarrhées : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 16,3 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,6 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 9,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 1,1. Douleur abdominale[a] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 12,7 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 1,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 8,7 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. Colite[c] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,9 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,3 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Nausées : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 33,6 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. Constipation : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 16,6 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,8. Vomissements : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 14,7 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Stomatite[c] : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 3,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. Pancréatite[c] : Peu fréquent : 0,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. Augmentation des aminotransférases asymptomatiques[c] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 8,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 2,3 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 8,7 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 1,9. Hépatite[a,c] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,8 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,9 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 1,1. Pancréatite : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,2 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,2. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Éruption cutanée[c] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 16,0 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,6 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 9,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Prurit[c] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 10,8 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 7,5 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Sueurs nocturnes : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Dermatite : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,7 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,5 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Alopécie : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 31,3 ; IMFINZI en association avec une

ESSENTIELE GEGEVENS. 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL. TAGRISSO 40 mg filmomhulde tabletten. TAGRISSO 80 mg filmomhulde tabletten. **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING.** TAGRISSO 40 mg tabletten. Elke tablet van 40 mg bevat 40 mg osimertinib (als mesilaat). TAGRISSO 80 mg tabletten. Elke tablet van 80 mg bevat 80 mg osimertinib (als mesilaat). Hulpstoffen met bekend effect. *TAGRISSO 40 mg tabletten.* Elke tablet bevat 0,3 mg natrium. *TAGRISSO 80 mg tabletten.* Elke tablet bevat 0,6 mg natrium. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 'Lijst van hulpstoffen' van de SKP. **3. FARMACEUTISCHE VORM.** Filmomhulde tablet (tablet). TAGRISSO 40 mg tabletten. Beige, ronde, biconvexe tablet van 9 mm, met één effen zijde en de inscriptie "AZ" en "40" op de andere zijde. TAGRISSO 80 mg tabletten. Beige, ovale, biconvexe tablet van 7,25 x 14,5 mm, met één effen zijde en de inscriptie "AZ" en "80" op de andere zijde. **4. KLINISCHE GEGEVENS. 4.1 Therapeutische indicaties.** TAGRISSO als monotherapie is geïndiceerd voor: • de adjuvante behandeling na volledige tumororesectie bij volwassen patiënten met stadium IB-IIIA niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met tumoren met epidermale groeifactoorreceptor (EGFR) exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties (zie rubriek 'Farmacodynamische eigenschappen' van de SKP). • de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met actieverende EGFR-mutaties. • de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met een EGFR T790M-mutatie. **4.2 Dosering en wijze van toediening.** De behandeling met TAGRISSO dient te worden gestart door een arts die ervaren is in het toepassen van therapieën tegen kanker. Wordt het gebruik van TAGRISSO overwogen, dan moet de status van de EGFR-mutatie (in tumormonsters voor adjuvante behandeling en in tumor- of plasmamonsters voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde setting) worden bepaald met behulp van een gevalideerde testmethode (zie rubriek 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik' van de SKP). Dosering. De aanbevolen dosis is eenmaal daags 80 mg osimeritinib. Patiënten in de adjuvante setting dienen behandeld te worden totdat de ziekte teruggekeerd of tot onaanvaardbare toxiciteit. Een behandelduur van meer dan 3 jaar is niet onderzocht. Patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde longkanker dienen behandeld te worden tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Als er een dosis TAGRISSO wordt vergeten, dan dient de dosis alsnog te worden ingenomen, tenzij de volgende dosis al binnen 12 uur moet worden genomen. TAGRISSO kan elke dag rond hetzelfde tijdstip met of zonder voedsel worden ingenomen. *Dosisaanpassingen.* Afhankelijk van de veiligheid en verdraagbaarheid van de individuele patiënt kan er een dosisonderbreking en/of dosisreductie nodig zijn. Als een dosisreductie noodzakelijk is, dan dient de dosis te worden verlaagd naar eenmaal daags 40 mg. In tabel 1 worden richtlijnen gegeven voor dosisreductie bij bijwerkingen door toxiciteit. **Tabel 1. Aanbevolen dosisaanpassingen voor TAGRISSO. [Doelorgaan: Bijwerking[a]: Dosisaanpassing]:** *Longen*[a]: Bijwerking[a]: ILD/pneumonitis; Dosisaanpassing: Beëindig het gebruik van TAGRISSO (zie rubriek 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik' van de SKP). *Hart*[a]: Bijwerking[a]: QTc-interval groter dan 500 ms op minstens twee verschillende ECG's; Dosisaanpassing: Onderbreek het gebruik van TAGRISSO tot het QTc-interval kleiner is dan 481 ms of is hersteld naar de uitgangswaarde als de uitgangswaarde van QTc groter is dan of gelijk is aan 481 ms. Herstart met een gereduceerde dosis (40 mg). Bijwerking[a]: Verlenging van het QTc-interval met verschijnselen/symptomen van een ernstige ritmestoornis; Dosisaanpassing: Beëindig het gebruik van TAGRISSO permanent. *Huid*[a]: Bijwerking[a]: Syndroom van Stevens-Johnson; Dosisaanpassing: Beëindig het gebruik van TAGRISSO permanent. *Bloed en lymfestelsel*[a]: Bijwerking[a]: Aplastische anemie; Dosisaanpassing: Beëindig het gebruik van TAGRISSO permanent. *Overige*: Bijwerking[a]: Bijwerking van graad 3 of hoger; Dosisaanpassing: Onderbreek het gebruik van TAGRISSO gedurende maximaal 3 weken. Bijwerking[a]: Als de bijwerking van graad 3 of hoger is verbeterd naar graad 0-2 nadat het gebruik van TAGRISSO gedurende maximaal 3 weken werd onderbroken; Dosisaanpassing: Het gebruik van TAGRISSO kan opnieuw worden gestart met dezelfde dosis (80 mg) of een lagere dosis (40 mg). Bijwerking[a]: De bijwerking van graad 3 of hoger is niet verbeterd naar graad 0-2 nadat het gebruik van TAGRISSO gedurende maximaal 3 weken werd onderbroken; Dosisaanpassing: Beëindig het gebruik van TAGRISSO permanent. ª Opmerking: Classificatie van de ernst van de bijwerkingen op basis van de National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versie 4.0. [b] Raadpleeg rubriek 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik' van de SKP voor meer informatie. EČG's: Elektrocardiogrammen; QTc: QT-interval gecorrigeerd voor frequentie van de hartslag. *Bijzondere patiëntengroepen.* Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van de leeftijd, het lichaamsgewicht, het geslacht, de etniciteit of het rookgedrag van de patiënt (zie rubriek 'Farmacokinetische eigenschappen' van de SKP). *Leverinsufficiëntie.* Uit klinische onderzoeken is gebleken dat er geen dosisaanpassing nodig is voor patiënten met een lichte leverinsufficiëntie (Child Pugh A) of een matige leverinsufficiëntie (Child Pugh B). Evenzo, op basis van farmacokinetische populatieanalyse, wordt er geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een lichte leverinsufficiëntie (totale bilirubinewaarde ≤ bovenlimiet van normaal (ULN) en aspartaataminotransferase (ASAT) > ULN of totale bilirubinewaarde > 1,0 tot 1,5x ULN en willekeurige ASAT) of met een matige leverinsufficiëntie (totale bilirubinewaarde 1,5 tot 3x ULN en willekeurige ASAT). De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet vastgesteld. Totdat er aanvullende gegevens bekend worden, wordt het gebruik bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie afgeraden (zie rubriek 'Farmacokinetische eigenschappen' van de SKP). *Nierinsufficiëntie.* Uit klinische onderzoeken en farmacokinetische populatieanalyses is gebleken dat er geen dosisaanpassing nodig is voor patiënten met lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie. De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel bij patiënten met terminaal nierfalen (creatinineklaring [CLcr] minder dan 15 ml/min, zoals berekend met de Cockroft-Gault-formule) of bij patiënten die dialyse ondergaan, zijn niet vastgesteld. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met ernstige en terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 'Farmacokinetische eigenschappen' van de SKP). *Pediatrische patiënten.* De veiligheid en werkzaamheid van TAGRISSO bij kinderen of jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Wijze van toediening. Dit geneesmiddel is bedoeld voor oraal gebruik. De tablet dient in zijn geheel met water te worden doorgeslikt en mag niet worden gedeeld, gekauwd of fijngemalen. Als de patiënt niet in staat is om de tablet door te slikken, dan kan de tablet worden opgelost in 50 ml niet-koolzuurhoudend water. De tablet moet zonder deze eerst te verpulveren aan het water worden toegevoegd. Er moet worden geroerd tot de tablet is opgelost en onmiddellijk daarna moet de oplossing worden opgedronken. Het glas moet daarna weer tot de helft worden gevuld, om ervoor te zorgen dat er geen residu achterblijft. Dit water moet onmiddellijk worden opgedronken. Er mogen geen andere vloeistoffen worden toegevoegd. Als het geneesmiddel via een maagsonde moet worden toegediend, dan moet hetzelfde proces als hierboven worden gevolgd, maar met gebruik van een volume van 15 ml voor de aanvankelijke oplossing en 15 ml voor het doorspoelen van het residu. De resulterende 30 ml vloeistof moet met geschikte waterspoelingen worden toegediend volgens de instructies van de fabrikant van de maagsonde. De oplossing en het residu moeten uiterlijk 30 minuten nadat de tabletten aan het water zijn toegevoegd, worden toegediend. **4.3 Contra-indicaties.** Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 'Lijst van hulpstoffen' van de SKP vermelde hulpstof(fen). Sint-janskruid mag niet gelijktijdig worden gebruikt met TAGRISSO (zie rubriek 'Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie' van de SKP). **4.4 Bijwerkingen.** Samenvatting van het veiligheidsprofiel. *Onderzoeken bij EGFR-mutatiepositieve NSCLC-patiënten.* De onderstaande gegevens geven de blootstelling aan TAGRISSO weer bij 1479 patiënten met EGFR-mutatiepositieve niet-kleincellige longkanker (NSCLC). Deze patiënten kregen TAGRISSO in een dosering van 80 mg per dag in drie gerandomiseerde fase III-onderzoeken (ADAURA, adjuvant; FLAURA, eerstelijns en AURA3, uitsluitend tweedelijns), twee eenarmige onderzoeken (AURAex en AURA2, tweedelijns of later) en één fase I-onderzoek (AURA1, eerstelijns of later) (zie rubriek 'Farmacodynamische eigenschappen' van de SKP). De meeste causaal gerelateerde bijwerkingen hadden een ernst van graad 1 of 2. De meest frequent gemelde bijwerkingen met een causaal verband met het geneesmiddel waren diarree (47%), huiduitslag (45%), paronychia (33%), droge huid (32%) en stomatitis (24%). In de onderzoeken kwamen causaal gerelateerde bijwerkingen van graad 3 (10%) en graad 4 (0,1%) voor. Patiënten behandeld met eenmaal daags 80 mg TAGRISSO, werd bij 3,4% van de patiënten de dosis gereduceerd als gevolg van bijwerkingen. Bij 4,8% werd de behandeling beëindigd vanwege causaal gerelateerde bijwerkingen. Patiënten met een voorgeschiedenis van ILD, door medicatie geïnduceerde ILD, bestralingspneumonitis waarvoor een behandeling met steroïden noodzakelijk was of elk bewijs van klinisch actieve ILD waren uitgesloten van deelname aan klinische onderzoeken. Patiënten met klinisch relevante afwijkingen in ritme of geleiding op een elektrocardiogram (ECG) in rust (bijv. met een QTc-interval groter dan 470 msec), waren uitgesloten van deelname aan deze klinische onderzoeken. Patiënten werden beoordeeld op LVEF tijdens de screening en daarna elke 12 weken. Tabel met causaal gerelateerde bijwerkingen. Bijwerkingen zijn ingedeeld in de frequentiecategorieën in tabel 2 waar mogelijk gebaseerd op de incidentie van vergelijkbare bijwerkingenrapportages in een samengevoegde gegevensreeks van de 1479 EGFR-mutatiepositieve NSCLC-patiënten die TAGRISSO kregen met een dosering van 80 mg per dag in de ADAURA, FLAURA-, AURA3-, AURAex-, AURA2- en AURA1-onderzoeken. De causaal gerelateerde bijwerkingen worden vermeld volgens systeem/orgaanklasse van MedDRA. Binnen een systeem/organklasse worden de bijwerkingen van het geneesmiddel gerangschikt naargelang hun frequentie, waarbij de meest frequent voorkomende bijwerkingen als eerste worden vermeld. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen van het geneesmiddel weergegeven in volgorde van afnemende ernst. De bijbehorende frequentiecategorie voor elke bijwerking wordt gebaseerd op de CIOMS III-conventie en wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); soms (≥ 1/1000 tot < 1/100); zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1000); zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Tabel 2. Gemelde causaal gerelateerde bijwerkingen in de ADAURA, FLAURA- en AURA-onderzoeken[c] [MedDRA-systeem/orgaanklasse: MedDRA-term: CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden)[a]: Frequentie voor CTCAE-graad 3 of hoger[b]: Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen:** MedDRA-term: Aplastische anemie; CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden)[a]: Zelden (0,07%); Frequentie voor CTCAE-graad 3 of hoger[b]: 0,07%. **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** MedDRA-term: Verminderde eetlust; CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden)[a]: Zeer vaak (19%); Frequentie voor CTCAE-graad 3 of hoger[b]: 1,1%. **Oogaandoeningen:** MedDRA-term: Keratitis[e]; CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden)[a]: Soms (0,7%); Frequentie voor CTCAE-graad 3 of hoger[b]: 0,1%. **Hartaandoeningen:** MedDRA-term: Hartfalen; CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden)[a]: Soms (0,3%); Frequentie voor CTCAE-graad 3 of hoger[b]: 0,1%. **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen:** MedDRA-term: Epistaxis; CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden)[a]: Vaak (5%); Frequentie voor CTCAE-graad 3 of hoger[b]: 0. MedDRA-term: Interstitiële longaandoening[e]; CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden)[a]: Vaak (3,7%)[f]; Frequentie voor CTCAE-graad 3 of hoger[b]: 1,1%. **Maagdarmstelsel-aandoeningen:** MedDRA-term: Diarree; CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden)[a]: Zeer vaak (47%); Frequentie voor CTCAE-graad 3 of hoger[b]: 1,4%. MedDRA-term: Stomatitis[g]; CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden)[a]: Zeer vaak (24%); Frequentie voor CTCAE-graad 3 of hoger[b]: 0,5%. **Huid- en onderhuid-aandoeningen:** MedDRA-term: Rash[h]; CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden)[a]: Zeer vaak (45%); Frequentie voor CTCAE-graad 3 of hoger[b]: 1,1%. MedDRA-term: droge huid; CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden)[a]: Zeer vaak (32%); Frequentie voor CTCAE-graad 3 of hoger[b]: 0,1%. MedDRA-term: Pruritus; CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden)[a]: Zeer vaak (17%); Frequentie voor CTCAE-graad 3 of hoger[b]: 0,1%. MedDRA-term: Alopecia; CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden)[a]: Vaak (4,6%); Frequentie voor CTCAE-graad 3 of hoger[b]: 0. MedDRA-term: Urticaria; CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden)[a]: Vaak (1,9%); Frequentie voor CTCAE-graad 3 of hoger[b]: 0,1%. MedDRA-term: Palmoplantair erytrodysesthesie-syndroom; CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden)[a]: Vaak (1,7%); Frequentie voor CTCAE-graad 3 of hoger[b]: 0. MedDRA-term: Erythema multiforme[e]; CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden)[a]: Soms (0,3%); Frequentie voor CTCAE-graad 3 of hoger[b]: 0. MedDRA-term: Cutane vasculitis; CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden)[a]: Soms (0,3%); Frequentie voor CTCAE-graad 3 of hoger[b]: 0. MedDRA-term: Syndroom van Stevens-Johnson[e]; CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden)[a]: Zelden (0,02%). **Onderzoeken:** MedDRA-term: Verlenging van het QTc-interval[i]; CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden)[a]: Soms (0,8%). MedDRA-term: Bloed creatinefosfokinase verhoogd; CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden)[a]: Vaak (1,6%); Frequentie voor CTCAE-graad 3 of hoger[b]: 0,3%. MedDRA-term: Linkerventrikelejectie-fractie verlaagd[e,j]; CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden)[a]: Vaak (3,2%). **(Bevindingen op basis van testresultaten weergegeven als veranderingen in CTCAE-graden):** MedDRA-term: Leukocyten verlaagd[k]; CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden)[a]: Zeer vaak (65%); Frequentie voor CTCAE-graad 3 of hoger[b]: 1,2%. MedDRA-term: Lymfocyten verlaagd[k]; CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden)[a]: Zeer vaak (62%); Frequentie voor CTCAE-graad 3 of hoger[b]: 6%. MedDRA-term: Aantal bloedplaatjes verlaagd[k]; CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden)[a]: Zeer vaak (53%); Frequentie voor CTCAE-graad 3 of hoger[b]: 1,2%. MedDRA-term: Neutrofielen verlaagd[k]; CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden)[a]: Zeer vaak (33%); Frequentie voor CTCAE-graad 3 of hoger[b]: 3,2%. MedDRA-term: Bloedcreatinine verhoogd; CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden)[a]: Vaak (9%); Frequentie voor CTCAE-graad 3 of hoger[b]: 0. **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:** MedDRA-term: Myositis; CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden)[a]: Zelden (0,07%).

[a] De gegevens zijn de gepoolde gegevens van de ADAURA-, FLAURA- en AURA- (AURA3, AURAex, AURA2 en AURA1) onderzoeken; in het overzicht zijn alleen de bijwerkingen opgenomen die voorkwamen bij patiënten die minstens één dosis TAGRISSO als gerandomiseerde behandeling toegediend kregen. [b] National Cancer Institute Criteria for Adverse Events, versie 4.0. [c] Omvat: cornea-epitheeldefecten, cornea-erosie, keratitis, keratitis punctata. [d] Omvat: interstitiële longaandoening, pneumonitis. [e] Er werden 5 bijwerkingen van CTCAE-graad 5 (fataal) gemeld. [f] Omvat: ulceratie in de mond, stomatitis. [g] Omvat: acne, dermatitis, acneiforme dermatitis, geneesmiddelenuptie, erytheem, folliculitis, pustula, rash, erythemateuze rash, folliculaire rash, gegeneraliseerde rash, maculaire rash, maculopapuleuze rash, papuleuze rash, pustuleuze rash, pruritische rash, vesiculaire rash, huiderosie. [h] Omvat: nagelbedstoornis, nagelbedtoxiciteit, nagelbedverkleuring, nagelbedverkleuring, nageldystrofie, nagelfragiliteit, nagelgroeistoornis, nagelverkleuring, nagelverlies, nagelverlies, nagelverlies, nagelverlies, nagelverlies, onycholysis, onychomadesis, onychoptose, paronychia. [i] Omvat: droge huid en eczeem, huidkloven, seborroïsche dermatose. [j] Omvat: oogligphruna, pijn in oog, tegenaanwijzende pruritus. [k] Vijf van de 1479 patiënten in de ADAURA-, AURA- en FLAURA-onderzoeken meldden verhoging van de totale bilirubinewaarde tot meer dan 3 maal de bovenlimiet van normaal (ULN) (0,2%). Meldingen van verhoogde totale bilirubinewaarde traden op bij patiënten met een hoger lichaamsgewicht (≥ 50 kg). Melding van vermoedelijke bijwerkingen. Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: **België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL, Madou. Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be. **5. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN.** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Zweden. **6. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN.** EU/1/16/1086/001 40 mg 30 filmomhulde tabletten; EU/1/16/1086/002 80 mg 30 filmomhulde tabletten; EU/1/16/1086/003 40 mg 28 filmomhulde tabletten; EU/1/16/1086/004 80 mg 28 filmomhulde tabletten. **7. AFLEVERINGSWIJZE.** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **8. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST.** 09/2022. Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.

Af-fabriekprijs excl. BTW		Terugbetaald
80 mg x 30 tab.	€ 6.100	100%
40 mg x 30 tab.	€ 6.100	

INFORMATIONS ESSENTIELLES. 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT. TAGRISSO 40 mg, compriméspelliculés. TAGRISSO 80 mg, compriméspelliculés. **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 : *TAGRISSO 40 mg, comprimé.* Chaque comprimé contient 0,3 mg de sodium. *TAGRISSO 80 mg, comprimé.* Chaque comprimé contient 0,6 mg de sodium. 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 thérapeutiques anticancéreuses. 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'osimeritinib 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*[a] : 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*[a] : 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. *Peau*[a] : Effet indésirable[a] : Syndrome de Stevens-Johnson. Modification de la dose : Arrêt définitif du traitement par TAGRISSO. *Système sanguin et lymphatique*[a] : Effet indésirable[a] : Anémie aplastique. 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. [b] Se référer à la rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP pour plus de détails. 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, de l'origine ethnique, du statut tabagique du patient (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Insuffisance hépatique.* Sur les études cliniques, aucun ajustement de dose n'a été 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. *Etudes 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 de 80 mg une fois par jour dans trois études randomisées de Phase 3 (ADAURA, adjuvant ; FLAURA, première ligne et AURA3, deuxième ligne), et dans deux études à un seul bras (AURA2, phase 2 ; AURA1, phase 1/2) et dans une étude de phase 1 (AURAex). 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)[b] selon la convention CIOMS : Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE[b] :** **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Terme MedDRA : Anémie aplastique ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Rare (0,07 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE[b] : 0,07 %. **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 oculaires :** Terme MedDRA : Kératite[c] ; 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 cardiaques :** Terme MedDRA : Insuffisance cardiaque ; 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] : 0,1 %. **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[d] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Fréquent (3,7 %)[e] ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE[b] : 1 %. **Affections gastro-intestinales :** Terme MedDRA

Schizophrénie: l'apport de la cariprazine (Reagila®)

La schizophrénie est une affection très hétérogène et multidimensionnelle, dont les mécanismes sous-jacents sont vraisemblablement très divers[1]. Le Pr Demyttenaere (Belgique) a largement étudié les symptômes négatifs de la schizophrénie. On lui doit notamment, en 2021, une analyse réseau des facteurs de Mohr et de Kahn dans une population présentant une exacerbation aigüe et dans une population présentant des symptômes négatifs prédominants.[2]

Ces résultats indiquent que les symptômes négatifs observés peuvent être de nature secondaire ou primaire dans les populations aigües ou les populations avec une symptomatologie à prédominance négative, respectivement.[11] Alors que les symptômes négatifs secondaires s'améliorent généralement lorsque les symptômes positifs sont traités efficacement par des antagonistes ou des agonistes partiels des récepteurs D2 de la dopamine, les symptômes négatifs primaires ne répondent généralement pas à ces antipsychotiques, et leur traitement peut nécessiter des mécanismes différents (par exemple, des agents qui ciblent les récepteurs D3).

Par conséquent, une meilleure différenciation des symptômes négatifs primaires et secondaires de la schizophrénie pourrait avoir un impact important sur le traitement au jour le jour et sur les résultats qui en découlent.

Symptômes négatifs: de la théorie à la pratique

Ces patients présentant de manière prédominante des symptômes négatifs, que l'on appelle parfois «syndrome déficitaire», représentent selon la littérature de 20 à 25% de l'ensemble des patients atteints de schizophrénie.[3]

Et ce sont précisément ces patients qui ont été étudiés par Nemeth, dans son étude phare publiée dans le *Lancet* en 2017[4], montrant que 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.

Dans cette étude, significativement plus de patients ont répondu au traitement dans le groupe cariprazine que dans le groupe rispéridone[4]:

- La cariprazine a apporté une amélioration statistiquement significative des symptômes négatifs par rapport à la rispéridone (PANSS-FSNS): la cariprazine a conduit à un plus grand changement moyen de la ligne de base à la semaine 26 dans le PANSS-FSNS que la rispéridone (–8,90 points contre –7,44 resp.; p = 0,0022).
- La cariprazine a apporté une amélioration cliniquement significative du fonctionnement comparé à la rispéridone (PSP): la cariprazine a conduit à un plus grand changement moyen (méthodes des moindres carrés) de la ligne de base à 26 semaines dans le PSP total que ne l'a fait la rispéridone (14,30 points contre 9,66 resp.; p <0,0001).
- La cariprazine a apporté une plus grande amélioration des sous-domaines de PSP, comparativement à la rispéridone (activités quotidiennes). Cette amélioration pourrait contribuer énormément à la rééducation et à la capacité des patients de participer aux programmes de santé mentale. De plus, des scores PSP plus élevés sont associés à une plus grande adhésion au traitement, ce qui suggère que l'amélioration simultanée des symptômes négatifs et du score PSP est associée à une meilleure adhésion au traitement antipsychotique.

Efficace dans les poussées aigües de schizophrénie

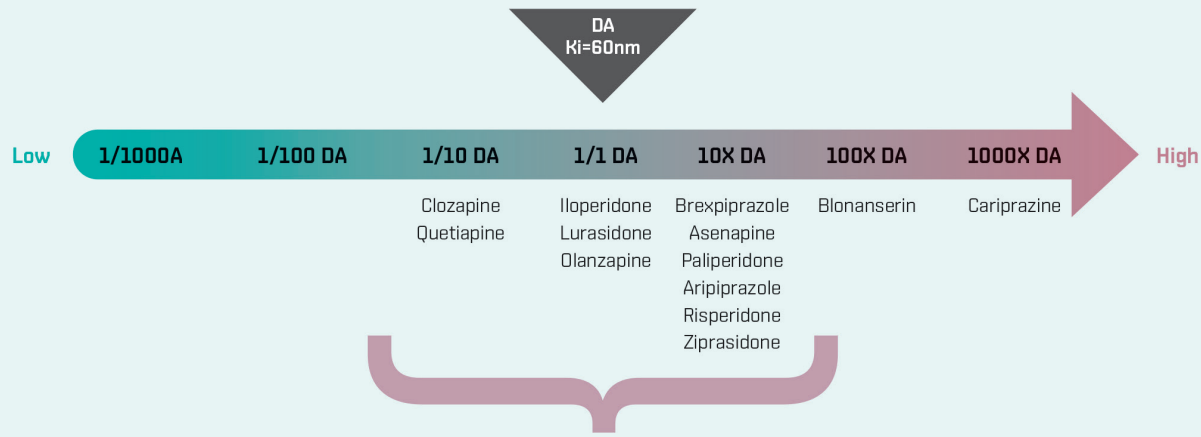
Marder[5] a montré l'efficacité de la cariprazine chez des patients présentant une poussée aigüe de schizophrénie, avec les conclusions suivantes:

- la cariprazine est efficace pour réduire de manière significative les symptômes positifs,
- la cariprazine a permis de réduire de manière significative les symptômes négatifs,
- la cariprazine a permis de réduire de manière significative les symptômes d'hostilité incontrôlée et d'excitation),
- la cariprazine a permis de réduire de manière significative les symptômes de pensée désorganisée.

> «Grâce à ses deux métabolites actifs et en particulier à la longue demi-vie du DDCAR, la cariprazine s'apparente ainsi à un antipsychotique oral à longue durée d'action.»
>
> ***Pr Demyttenaere***

Affinité relative des antipsychotiques pour le récepteur D3 comparées à la dopamine

"Un agent a une affinité nettement supérieure à la dopamine pour le récepteur D3, à savoir, la cariprazine."



« Tous les agents, sauf deux, ont une affinité D3 supérieure ou inférieure d'un ordre de grandeur par rapport à la dopamine. »

DA, dopamine

L'explication: l'affinité pour les récepteurs[12,13]

Ces différences d'efficacité sur les symptômes négatifs s'expliquent par l'affinité différente de la cariprazine pour les différents types de récepteurs.

- La cariprazine est un agoniste partiel des récepteurs D3 et D2 de la dopamine, avec une liaison préférentielle aux récepteurs D3.
- La cariprazine diffère de tous les antipsychotiques disponibles en raison de sa plus grande affinité pour les récepteurs D3 in vivo.
- Enfin, sa faible affinité pour les récepteurs histaminiques (H1), alpha-adrénergiques (α1) et muscariniques (M1) confère à la cariprazine son profil de sécurité favorable.[6]

L'action modulatrice directe sur les récepteurs postsynaptiques D3 au niveau du cortex préfrontal explique l'action de la cariprazine sur les symptômes cognitifs, les symptômes négatifs et les circuits de la récompense et de la motivation, tandis que l'inhibition des récepteurs D2 au niveau du striatum explique l'effet antipsychotique.

En réalité, un seul agent a une affinité pour le récepteur D3 beaucoup plus élevée que la dopamine elle-même: la cariprazine.[13]

Métabolites actifs[7,8]

Une spécificité de la cariprazine (CAR) tient à ses métabolites actifs, qui lui confèrent ses propriétés pharmacocinétiques: la desméthylcariprazine (DCAR) et la didesméthylcariprazine (DDCAR).
En effet, 90% du steady-state est atteint en:

- 1 semaine pour la CAR et la DCAR;
- 4 semaines pour la DDCAR;
- 3 semaines pour la cariprazine totale.

En pratique, la demi-vie fonctionnelle est ainsi de 2 jours environ pour la CAR et la DCAR, et de 8 jours environ pour la DDCAR, de sorte que les concentrations en cariprazine totale diminuent de 50% en une semaine et 90% en 3 semaines.

Sécurité clinique[7,17]

Dans l'ensemble, la cariprazine offre un bon profil de sécurité et de tolérance:

- absence d'effet de type hyperprolactinémie,
- prise de poids comparable au placebo,
- métaboliquement neutre: hyperlipidémie, hyperglycémie et effet diabétogène comparable au placebo,
- absence d'allongement sérieux ou sévère du QT,
- faible taux de sédation (3,8%), similaire au placebo (3,1%). ■

Références:
1. Maj M et al., World Psychiatry 20:1 - February 2021
2. Demyttenaere K et al., Eur Psychiatry 2021
3. Lopez-Dias 1. et al, Psychiatry Investig. 2018 Jan; 15(1): 94–98.
4. Nemeth G. Lancet 2017;389:1103-1113
5. Marder S et al.; Eur Neuropsychophramacol 2019; 29(1): 127-136
6. Kiss. J Pharmacol Exp Ther 2010.333:328–340
7. RCP Reagila, dernière version
8. Citrome L. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2018, 14:2563–2577

Quatre années d'expérience avec Reagila® en Allemagne

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), le Pr Hajak utilise Reagila® depuis avril 2018.

Les atouts d'un agoniste partiel

Comme l'indique le Pr Hajak, la schizophrénie est caractérisée par un déséquilibre de la dopamine, avec une hyperfonction dopaminergique - une perturbation mésolimbique - se traduisant par les symptômes positifs de la maladie, et une hypofonction dopaminergique - une perturbation mésocorticale - à l'origine des symptômes cognitifs, des symptômes négatifs et de la perte de motivation et de valeur.[9,10]

L'effet d'un agoniste partiel dépend de son environnement: activité antagoniste en présence de taux élevés d'un neurotransmetteur, et activité agoniste fonctionnelle en présence de taux faibles d'un neurotransmetteur.[9] *"Dans la classification des antipsychotiques, les antipsychotiques classiques ou typiques, sont connus comme des D2 antagonistes, bien qu'ils agissent également sur d'autres récepteurs[9,11]. Les antipsychotiques atypiques, quant à eux, comprennent des 5-HT2A et D2 antagonistes, d'une part[9,12], et des D2 agonistes partiels, d'autre part. Il existe toutefois des différences entre les agonistes partiels en termes de profil de liaison aux récepteurs, et la cariprazine se caractérise ainsi par un profil de liaison D2 et D3[10,13], ce qui lui ouvert de «nouvelles perspectives dans le traitement de la schizophrénie»*, explique le Pr Hajak.

Expérience avec Reagila®

Avec un recul portant sur 140 patients[14] (40 patients ambulatoires primaires, 30 patients ambulatoires secondaires et 70 patients hospitalisés), le professeur Hajak indique que Reagila® fonctionne bien chez les patients ambulatoires atteints de schizophrénie présentant un premier épisode, mais aussi chez les patients ambulatoires ou hospitalisés présentant des symptômes négatifs, des symptômes positifs, des troubles du fonctionnement social ou cognitif, des patients n'ayant pas répondu à d'autres antipsychotiques ou ayant trop d'effets secondaires. Dans 70% des cas, il s'agit d'un switch ou d'une combinaison. Reagila® a en revanche moins de place pour les patients hospitalisés agressifs, agités ou nerveux[14].

Dans une revue systématique de cas récente[15], portant sur 22 publications, 38 cas, d'un âge moyen de 31 ans dont la moitié de sexe féminin, les posologies utilisées pour les patients diagnostiqués avec schizophrénie étaient les suivantes:

Dose initiale

• 1.5 mg/jour	74.1%
• 3.0 mg/jour	11.1%
• non précisé	14.8%

Dose d'entretien

• 6.0 mg/jour	22.2%
• 4.5 mg/jour	40.8%
• 3.0 mg/jour	22.2%
• 1.5 mg/jour	3.7%

Dans cette même publication de Csehi et al[15], les principales raisons de switch en faveur de la cariprazine étaient l'absence d'efficacité du traitement sur les symptômes positifs (19 cas) et les symptômes négatifs (12 cas) de la schizophrénie.

Pourquoi opter pour Reagila®?

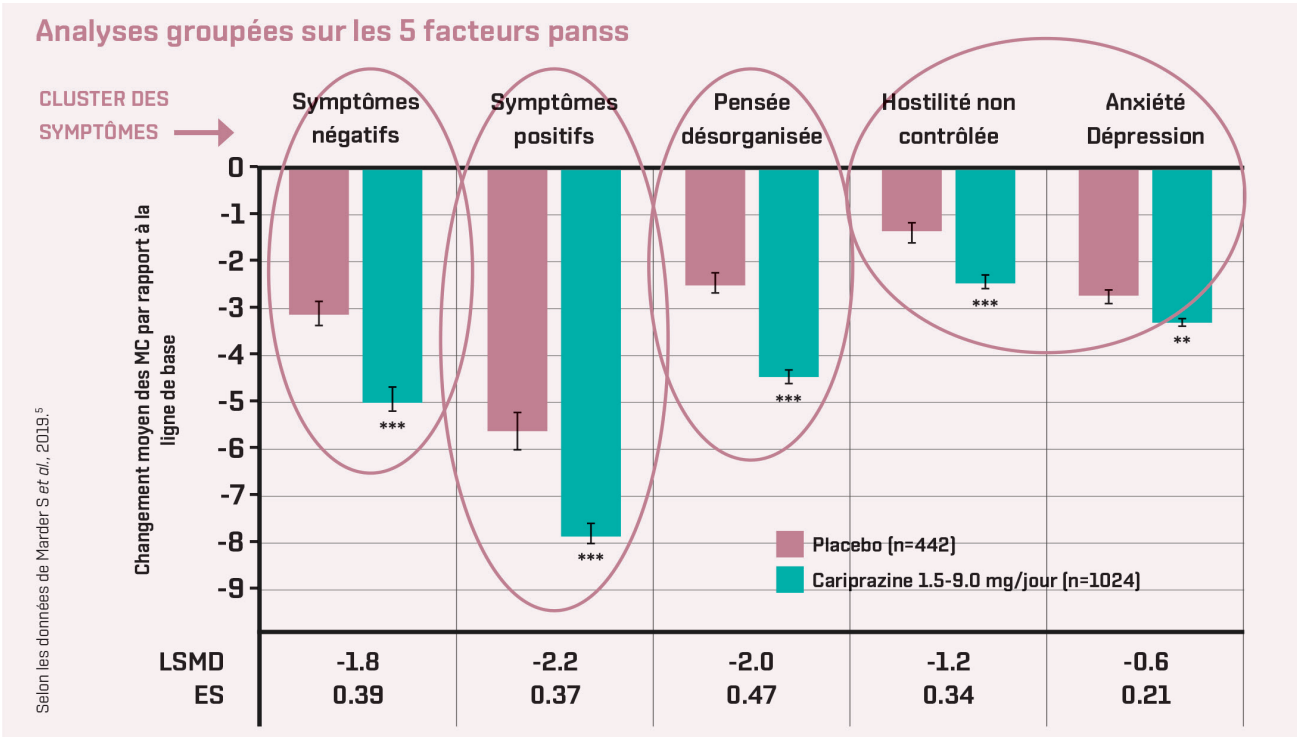
Le Pr Hajak a l'expérience de plusieurs cas cliniques illustrant les atouts de Reagila® justifiant ce choix thérapeutique, dont l'effet sur la symptomatologie, mais aussi l'efficacité sur tous les paramètres de l'échelle PANSS (*positive and negative syndrome scale*) - symptômes négatifs, symptômes positifs, désorganisation idéatoire, hostilité incontrôlée, anxiété, dépression, comme démontré dans l'étude de Marder[5].

L'effet sur la désorganisation idéatoire illustré dans cette étude portant sur 1.024 patients atteints de schizophrénie selon les critères DSM-IV-TR était particulièrement remarquable (0,47 versus placebo, $p < 0,001$)[5].

La différence de changement moyen par rapport à la ligne de base était statistiquement significative en faveur de la cariprazine (1,5-9,0 mg/j) par rapport au placebo sur les 5 facteurs PANSS (Fig. ci-contre). La taille de l'effet du traitement le plus important a été observé sur le facteur «pensées désorganisées» (ES = 0,47, $P < 0,0001$). La taille de l'effet du traitement était similaire sur les facteurs symptôme négatif (ES = 0,39, $P < 0,0001$), symptôme positif (ES = 0,37, $P < 0,0001$) et hostilité/excitation incontrôlée (ES = 0,34, $P < 0,0001$). Une amélioration faible mais significative a également été observée sur le facteur anxiété/dépression (ES = 0,21, $P < 0,01$)[5].

Rares cas d'acathisie

Le Pr Hajak a décrit le cas, chez un patient jeune, hospitalisé à l'initiative de la police en raison d'un comportement hautement agressif, avec hostilité, agitation sévère, désorganisation cognitive, de survenue d'une acathisie au 18e jour de traitement, alors que le patient était traité par cariprazine en association avec une benzodiazépine.



«Un agoniste partiel est un médicament intelligent, exerçant une activité selon les besoins au niveau des récepteurs cérébraux.»[14]

Pr Hajak

Au moment de la survenue de l'acathisie, le comportement agressif était efficacement contrôlé. L'effet secondaire a été levé progressivement avec l'arrêt du traitement, et le patient a pu être transféré ensuite en centre de jour[14].

L'acathisie peut s'observer avec différents antipsychotiques. Selon une analyse groupée de 13 études[16], le risque d'acathisie était de 4,05 (IC 95%, 3,31 à 4,97) avec 13% des patients du groupe cariprazine ayant présenté une acathisie contre 3,2% dans le groupe placebo. Selon le rapport d'évaluation de l'EMA[17], sur un total de 2.048 patients, la fréquence d'acathisie était de 14,6% comparé à 3,4% dans la groupe placebo. Dans 97,4% des cas, elle est d'intensité légère à modérée. Un traitement est requis dans 56,3% des cas, le plus souvent avec du propanolol.
La survenue tardive de cet effet secondaire est lié au métabolisme de la cariprazine car l'état d'équilibre n'est pas atteint avant un certain temps (3-4 semaines). En d'autres termes, les modifications de la dose ne se reflètent pas directement dans le plasma. Cependant, une longue demi-vie peut fournir un certain degré de protection lorsque des doses sont occasionnellement manquées. Dans l'étude randomisée sur les rechutes, la séparation des courbes entre les groupes ne s'est produite que vers le 50e jour[8].

Take home messages

- La cariprazine est supérieure à la rispéridone dans la réduction des symptômes négatifs dans une population de patients «stables» présentant des symptômes négatifs prédominants[4].
- Le pourcentage de patients ayant satisfait aux critères de réponse PANSS-FSNS était significativement plus élevé pour la cariprazine (4,5-6 mg/j), par rapport au placebo, tandis que les différences pour la rispéridone et l'aripiprazole par rapport au placebo n'étaient pas significatives[19].
- Le profil pharmacodynamique de la cariprazine (et notamment sa forte affinité D3 et faible affinité pour H1, α1-2 et M1) peut expliquer les résultats sur l'efficacité et le profil de sécurité[13]. ■

Article publié en collaboration avec les laboratoires Recordati SRL

Références:
9. Fatemi SH. The medical basis of psychiatry. 4th edition. Springer 2016;p93-94
10. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: 4th ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2013
11. Liebermann JA, CNS Drugs 2004; 18(4):251-67
12. Stahl S, CNS Spectr 2017; 22(5):375-84
13. Stahl S, CNS Spectr 2016; 21(1):1-6
14. Data on file 2022/045/RecBE
15. Csehi R, et al., Front Psychiatry. 2022 Mar 17;13:827744
16. Cooper H, et al. Psychiatr Danub. 2020 Spring;32(1):36-45.
17. Reagila Assessement report EMA/CHMP/3533055/2017
18. Durgam et al Schizophrenia Research 176 (2016) 264–271
19. Early W et al., Schizophr Res 2018 https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.08.020

2022/067/RecBE - Octobre - Date d'approbation du matériel 11/2022

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Reagila 1,5mg - 3mg - 4,5mg - 6mg, gélules **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque gélule contient du chlorhydrate de cariprazine équivalant à 1,5mg - 3mg - 4,5mg - 6mg de cariprazine. Excipient à effets notoire : Reagila 3mg gélules Chaque gélule contient 0,0003mg de rouge allura AC (E 129). Reagila 4,5mg gélules Chaque gélule contient 0,0008mg de rouge allura AC (E 129). Reagila 6mg gélules Chaque gélule contient 0,0096mg de rouge allura AC (E 129). **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 1,5mg une fois par jour. Par la suite, la dose peut être augmentée progressivement, par paliers de 1,5mg, 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 dose. *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. *Dose oubliée* Si le patient oublie une dose, il doit prendre la dose oubliée dès que possible. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, la dose oubliée doit être omise et la dose suivante doit être prise selon le régime habituel. Il n'est pas recommandé de prendre une double dose pour compenser la dose oubliée. 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] ≥ 30ml/min et < 89ml/min). La sécurité et l'efficacité de la cariprazine n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr < 30ml/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. L'alcool doit être évité lors du traitement par la cariprazine. **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 6mg) 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 : Dyslipidémie, Prise de poids, Perte de l'appétit, Augmentation de l'appétit. Peu fréquent : Natrémie anormale, Diabète, Élévation de la glycémie. **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 : Dyskinésie tardive, Dyskinésie[6], Dysesthésie, Léthargie. Rare : Crises d'épilepsie/Convulsions, Amnésie, Aphasie. Fréquence indéterminée : Syndrome malin des neuroleptiques. **Affections oculaires :** Fréquent : Vision trouble. Peu fréquent : Élévation de la pression intraoculaire, Troubles de l'accommodation, Baisse de l'acuité visuelle, Irritation oculaire. Rare : Cataracte, Photophobie. **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 : Vomissements, Nausées, Constipation. 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 ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance. **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 1,5mg (28 gélules) : EU/1/17/1209/003. Reagila 3mg (28 gélules) : EU/1/17/1209/013. Reagila 4,5mg (28 gélules) : EU/1/17/1209/021. Reagila 6mg (28 gélules) : EU/1/17/1209/029. **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 04/2022.

Références : 1. Kane JM et al. J Clin Psychopharmacol 2015;35:367-73 **2.** Earley W et al. Schizophr Res. 2018 Feb;204:282-288 **3.** Durgam S et al. Schizophr Res. 2014;152:450-457 **4.** Durgam S et al. J Clin Psychiatry. 2015;76:e1574-e1582 **5.** Nemeth G et al. Lancet 2017; 389:1103-13 **6.** RCP Reagila®, dernière version

E.R. : Recordati SRL - Av. du Bourgemestre Etienne Demunter 5 - 1090 Jette - 2022/068/RecBE -

REAGILA® GELUL. 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg, 6 mg • **1x21**	**€ 70.31**
REAGILA® GELUL. 3 mg, 4.5 mg, 6 mg • **1x98**	**€ 293.23**

REMBOURSÉ À 80%

REAGILA®

CARIPRAZINE

REAGILA® offre pour les patients adultes souffrant de schizophrénie[6]:

- Une **efficacité prouvée** pour le **traitement** des **symptômes positifs et négatifs**. [1-4]
- Une **amélioration cliniquement** significative du fonctionnement **comparé à la rispéridone**. [5]
- Un **bon profil de sécurité**[6]

21 gélules : disponible en 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg et 6 mg.

98 gélules : disponible en 3 mg, 4.5 mg et 6 mg.

RECORDATI

Risque cardiovasculaire: comment implémenter les recommandations actuelles en pratique clinique?

En matière de risque cardiovasculaire, les recommandations sont d'une part une réduction de 50% du LDL-cholestérol, et d'autre part un LDL-cholestérol inférieur à 70 mg/dl pour les patients à haut risque, et inférieur à 55 mg/dl pour les patients à très haut risque[2]. Comment atteindre cet objectif? Nous faisons le point avec le Pr Philippe Van de Borne (Hôpital Erasme, ULB).

Au Luxembourg comme dans les autres pays développés, le risque cardiovasculaire est la première cause de mortalité. Au cours des années, pour réduire ce risque, on s'est beaucoup focalisé sur le taux de LDL-cholestérol. En 2022, quelle est à votre avis la place qu'il faut accorder à ce paramètre biologique?

Pr Van de Borne: Au Royaume-Uni, on utilise un calculateur[1] permettant d'évaluer la perte d'années de vie en bonne santé en fonction de divers facteurs de risque.

En première position figure le tabac, en deuxième position on retrouve l'hypertension et en troisième position intervient le taux de cholestérol.

Ce sont là les trois principaux responsables de la perte d'espérance de vie. Et souvent l'hypertension et l'hypercholestérolémie vont de pair.

Les patients qui présentent des antécédents d'un ou plusieurs événements cardiovasculaires, ou qui cumulent un événement cardiovasculaire majeur et deux co-morbidités à haut risque, sont considérés comme à très haut risque de récidive. Pouvez-vous nous résumer ce que sont les événements cardiovasculaires majeurs, et ce que l'on entend par «conditions à haut risque»?

Pr Van de Borne: Le fait de pouvoir déterminer le risque cardiovasculaire futur du patient conditionne l'importance de la réduction du LDL-cholestérol que l'on doit atteindre. En d'autres termes, les objectifs thérapeutiques actuels sont d'autant plus bas que le risque cardiovasculaire du patient est élevé.

Pour départager les patients chez qui il faut atteindre un LDL-cholestérol bas ou très bas, d'une part, et les patients chez qui on peut se montrer plus «laxiste», d'autre part, actuellement la classification est la suivante[2]:

- Doivent être considérés comme à haut risque, tous les patients en situation de prévention secondaire (post-AVC ou post-AIT, post-infarctus, post dilatation coronarienne, artérites des membres inférieurs, etc.).
- Outre ces cas évidents, doivent également être considérés comme patients à haut risque les patients cumulant 4 facteurs de risque cardiovasculaire. Par exemple, un homme de 55 ans, fumeur, hypercholestérolémique et hypertendu, ce qui n'est pas rare, combine 4 facteurs assez banals, certes, mais qui le font passer dans la catégorie à risque élevé ou très élevé.
- Un facteur de risque cardiovasculaire isolé très sévère génère aussi un risque cardiovasculaire très élevé. C'est le cas d'une hypertension de grade III (systolique > 180 mmHg et/ diastolique > 110 mmHg) et d'une hypercholestérolémie sévère. C'est ainsi que le risque de coronaropathie est estimé au moins 10 fois plus élevé chez les patients atteints d'une hypercholestérolémie familiale certaine ou probable, selon

> «Les médecins luxembourgeois ont la chance d'avoir accès au traitement par les inhibiteurs de la PCSK9, offrant une efficacité redoutable en termes de réduction du LDL-cholestérol.»

Un patient hypercholestérolémique traité est-il toujours à risque si son taux de cholestérol est contrôlé?

Pr Van de Borne: C'est une question souvent posée, en effet. On traite l'hypercholestérolémie pour réduire le risque associé, mais un patient hypercholestérolémique contrôlé par le traitement conserve son potentiel pathologique. Pour le formuler autrement: le statut du patient à prendre en considération est le statut naturel d'où l'on est parti. Il ne faut pas arrêter le traitement hypolipidémiant car le patient retrouvera ses taux antérieurs trop élevés!

Il en va de même en ce qui concerne le diabète, sauf dans le cas des patients chez qui la perte de poids ou les autres mesures hygiéno-diététiques ont permis de normaliser les paramètres métaboliques, sans traitement médicamenteux.

les dernières recommandations ESC/EAS[2].

- Les insuffisances rénales avancées (stade 3), la présence d'une protéinurie, la présence de plaques d'athérome au niveau carotidien ou de calcifications coronariennes, sont aussi des indicateurs de risque élevé.
- De même, tous les patients diabétiques de type 2 sont d'office à risque élevé, sauf les diabètes présents depuis moins de dix ans sans aucun autre facteur de risque associé, ce qui est toutefois rare car les diabétiques sont souvent hypertendus, par exemple.

Pouvez-vous nous résumer les recommandations américaines et européennes (ESC / EAS) relatives aux objectifs à atteindre en termes de LDL-cholestérol, pour les patients à haut et à très haut risque?

Pr Van de Borne: L'objectif à atteindre est double: d'une part une réduction de 50% du LDL-cholestérol, et d'autre part un LDL-cholestérol inférieur à 70 mg/dl pour les patients à haut risque, et inférieur à 55 mg/dl pour les patients à très haut risque[2].
Ce sont des objectifs stricts, qui ont démontré leur intérêt pour réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire. En pratique, c'est souvent moins compliqué qu'il n'y paraît car les patients sont insuffisamment traités, et les traitements sont souvent sous-dosés.

Ainsi, l'étude Da Vinci[3] qui décrivait les pratiques contemporaines dans ce domaine, a montré que les patients à très haut risque ou à haut risque sont souvent traités par des statines trop peu puissantes et/ou à des doses insuffisantes, et que l'ézétimibe y est trop rarement associé.

Or, l'association d'une statine puissante à une dose suffisante et d'ézétimibe permet déjà de réduire le LDL-cholestérol de 60%, ce qui permet d'atteindre les objectifs pour une part non négligeable des patients[2].

Quel est dès lors l'algorithme thérapeutique à suivre pour ces patients à haut et très haut risque?

Pr Van de Borne: En prévention primaire, on peut considérer que tout le monde devrait avoir un LDL-cholestérol inférieur à 115 mg/dl, même lorsque l'on est à risque cardiovasculaire très faible[2].

Si l'on reste à des valeurs supérieures à 190 mg/dl malgré les mesures hygiéno-diététiques, un traitement pharmacologique est conseillé, même pour un risque cardiovasculaire très faible[2].

A l'autre extrémité du profil de risque, on gagne du temps en passant rapidement à une combinaison de traitements. Compte-tenu du niveau de LDL-cholestérol à atteindre et du niveau de LDL-cholestérol avant traitement, on peut calculer l'amplitude de la réduction de LDL-cholestérol que l'on doit obtenir, en valeur absolue comme en pourcentage.

Vu que les effets des traitements sont bien connus, on peut prédire aisément le pourcentage de réduction que l'on peut espérer avec une statine, sans ou avec ézétimibe. C'est important à prendre en considération, car plus vite le problème est réglé, meilleure est l'adhérence thérapeutique du patient. L'étape suivante consistera à administrer un traitement anti PCSK9.

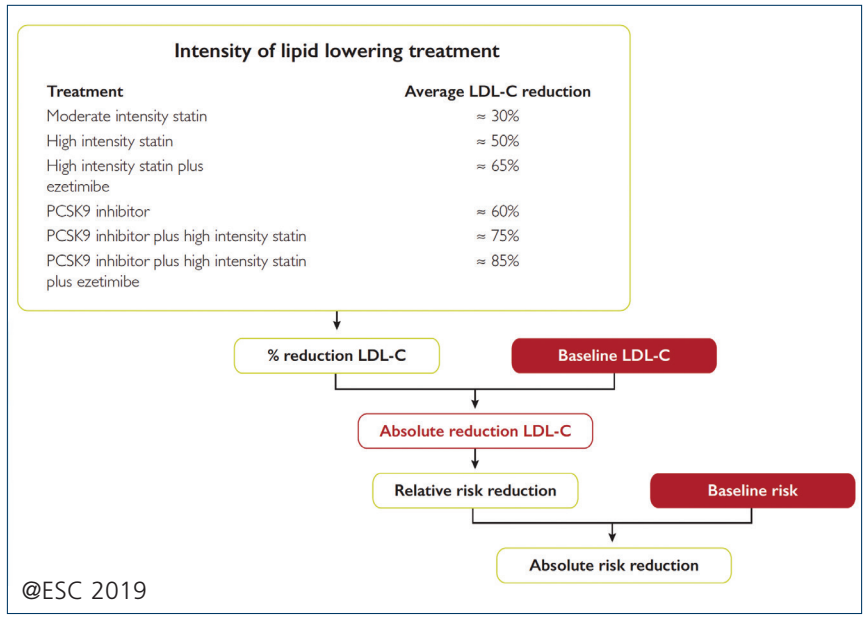
Ceci augmente le recyclage des récepteurs à LDL cholestérol à la surface des hépatocytes, ce qui potentialise fortement l'action des médicaments précités (cf. infra).

Cas spécifique de l'hypercholestérolémie familiale

Le traitement doit être initié par une thérapie de haute intensité, dans la plupart des cas en association avec l'ézétimibe. Les inhibiteurs de PCSK9 sont recommandés chez les patients à très haut risque atteints d'hypercholestérolémie familiale si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint sous l'association statine maximale tolérée et ézétimibe[2]. (ndlr)

En résumé[2]:

- Premièrement, déterminer le risque cardiovasculaire du patient.
- Deuxièmement, établir les objectifs à atteindre compte tenu du risque cardiovasculaire.
- Troisièmement, déterminer sur cette base l'amplitude de réduction nécessaire et choisir d'emblée la thérapie appropriée.



Quel est le meilleur moyen d'implémenter les recommandations actuelles dans la pratique clinique?

Pr Van de Borne: Cette question, c'est la quête du Graal: arriver à mettre en œuvre toutes les recommandations dans la pratique de tous les jours. A cet égard, les médecins luxembourgeois ont la chance d'avoir accès au traitement par les inhibiteurs de la PCSK9, offrant une efficacité redoutable en termes de réduction du LDL-cholestérol.

En outre, avec la possibilité aujourd'hui d'administrer des anti-PCSK9s après les statines ou l'ézétimibe, une utilisation bien pensée de l'arsenal disponible permet d'atteindre des réductions du LDL-cholestérol de 75% (anti-PCSK9 plus statine haute dose), voire 85% (anti-PCSK9 plus statine haute dose + ézétimibe), lorsque c'est nécessaire[2].

Il ne devrait donc plus y avoir, au Grand-Duché de Luxembourg, d'hypercholestérolémie hors des cibles thérapeutiques. Le patient luxembourgeois hypercholestérolémique résistant au traitement devrait être oiseau rare, aussi rare que le casoar casqué.

Quels seraient vos messages essentiels pour les confrères luxembourgeois?

Pr Van de Borne: Mon premier message sera d'attirer l'attention sur l'habitude que nous avons en consultation, de réitérer la consultation précédente. Nous avons tous tendance à perpétuer les traitements initiés autrefois.

Cette inertie thérapeutique est ce que j'appelle la 'malédiction du patient chronique'. Le traitement de certains patients reste parfois 'figé' car nous omettons de moderniser leurs traitements. Ils n'ont pas accès aux traitements plus modernes, plus efficaces et mieux tolérés, que l'on prescrit pourtant à nos nouveaux patients.

Cette inertie s'explique par plusieurs facteurs, comme notre temps de consultation limité, ou encore le fait que nos patients soient habitués à leur traitement et n'apprécient pas le changement.
Toutefois, nous devons nous remettre régulièrement en question et confronter les résultats que nous obtenons aux objectifs préconisés par les recommandations. ■

Interview réalisé pour Semper Luxembourg par le Dr Eric Mertens avec le support de Amgen

> «Nous devons nous remettre régulièrement en question et confronter les résultats que nous obtenons aux objectifs préconisés par les recommandations.»

Références:
1. https://www.nhs.uk/conditions/nhs-health-check/check-your-heart-age-tool/
2. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504418/ Mach et al. European Heart Journal. 2020; 41:111-188
3. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35442151/ Van de Borne et al. Acta Cardiol. 2022;20:1-10

Scientific exchange SC-BEL-AMG145-00641 | Date de création: Octobre 2022 | E.R.: Amgen nv/sa, Telecomlaan 5-7, B-1831 Diegem

Repatha® (evolocumab)

Pour les patients à haut risque CV,

Bousculez le *STATU QUO*

AVEC

REPATHA®

- Réduire le LDL-C
- Réduire le risque CV[1]

Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli. 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque stylo prérempli contient 140 mg d'evolocumab dans 1 mL de solution. Repatha est un anticorps monoclonal IgG2 humain produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** : Solution injectable (injection) en stylo prérempli (SureClick). La solution est claire à opalescente, incolore à légèrement jaune, et pratiquement sans particules. **4. INFORMATIONS CLINIQUES** : **4.1 Indications thérapeutiques** : Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte : Repatha est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, et chez les patients pédiatriques à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, en complément d'un régime alimentaire : en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou, seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. Hypercholestérolémie familiale homozygote : Repatha est indiqué chez l'adulte et le patient pédiatrique à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d·autres thérapies hypolipémiantes. Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie : Repatha est indiqué chez les adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou artériopathie périphérique) pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-C, en complément de la correction des autres facteurs de risque : en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou, seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. Pour les résultats des études relatifs aux effets sur le LDL-C, les événements cardiovasculaires et les populations étudiées, voir rubrique 5.1. **4.2 Posologie et mode d'administration** : Avant de débuter le traitement par evolocumab, les causes secondaires d'hyperlipidémie ou de dyslipidémie mixte (ex. : syndrome néphrotique, hypothyroïdie) doivent être exclues. Posologie : *Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte (y compris l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote) : Adultes et patients pédiatriques (à partir de 10 ans)* : La dose recommandée d'evolocumab est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois, les deux doses étant cliniquement équivalentes. *Hypercholestérolémie familiale homozygote chez l'adulte et le patient pédiatrique à partir de 10 ans :* La dose initiale recommandée est de 420 mg une fois par mois. Après 12 semaines de traitement, en l'absence de réponse cliniquement significative, la fréquence d'administration peut être portée à 420 mg toutes les deux semaines. Les patients sous aphérèse peuvent commencer le traitement à raison de 420 mg toutes les deux semaines afin de le faire correspondre à leur calendrier d'aphérèse. *Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie chez l'adulte* : La dose recommandée d'evolocumab est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois, les deux doses étant cliniquement équivalentes. Populations spéciales : *Patients âgés (≥ 65 ans) :* Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés. *Patients insuffisants rénaux :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir la rubrique 5.2). *Patients insuffisants hépatiques :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ; voir la rubrique 4.4 pour les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et sévère. *Population pédiatrique* : La sécurité et l'efficacité de Repatha n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) ou une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) ou chez les patients pédiatriques présentant d'autres types d'hyperlipidémie. Mode d'administration : Voie sous-cutanée. L'evolocumab doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Les sites d'injection doivent être alternés et le produit ne doit pas être injecté dans des zones où la peau est sensible ou présente une ecchymose, une rougeur ou une induration. L'evolocumab ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. *Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli* : La dose de 140 mg doit être administrée en utilisant un seul stylo prérempli. La dose de 420 mg doit être administrée en utilisant trois stylos préremplis dans un délai de 30 minutes. Repatha peut être auto-administré par le patient après avoir reçu une formation adéquate. L'administration d'evolocumab peut également être effectuée par des personnes formées à l'administration du produit. À usage unique exclusivement. **4.3 Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables** : Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés aux doses recommandées sont une rhinopharyngite (7,4 %), une infection des voies respiratoires supérieures (4,6 %), des dorsalgies (4,4 %), des arthralgies (3,9 %), la grippe (3,2 %), et des réactions au site d'injection (2,2 %). Le profil de sécurité dans la population présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote était cohérent avec celui démontré au sein de la population atteinte d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte. Liste des effets indésirables : Les effets indésirables rapportés lors des essais pivots contrôlés et via les déclarations spontanées sont présentés par classe de systèmes d'organes et fréquence dans le tableau 1 ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). Tableau 1. Effets indésirables : *Infections et infestations :* Fréquent : Grippe, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures. *Affections du système immunitaire :* Fréquent : Hypersensibilité, éruption cutanée ; Peu fréquent : Urticaire. *Affection du système nerveux :* Fréquent : Céphalée. *Affections gastro-intestinales :* Fréquent : Nausées. *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* Rare : Œdème de Quincke. *Affections musculo-squelettiques et systémiques :* Fréquent : Dorsalgie, arthralgie, myalgie. *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :* Fréquent : Réactions au site d'injection[1] ; Peu fréquent : Syndrome de type grippal. [1]Voir la rubrique Description de certains effets indésirables. Description de certains effets indésirables : *Réactions au site d'injection* : Les réactions au site d'injection les plus fréquentes étaient une ecchymose, un érythème, une hémorragie, une douleur au site d'injection et un gonflement. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Repatha ont été établies chez les patients pédiatriques présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou homozygote. Une étude clinique destinée évaluant les effets de Repatha a été réalisée chez 158 patients pédiatriques âgés de ≥ 10 à < 18 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié et les données de sécurité pour cette population pédiatrique ont été cohérentes avec le profil de sécurité connu du médicament chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Vingt-six patients pédiatriques présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote ont été traités par Repatha dans les études cliniques réalisées chez les patients âgés de ≥ 10 à < 18 ans. Aucune différence en matière de sécurité n'a été constatée entre les patients pédiatriques et les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote. Sujets âgés : Parmi les 18 546 patients traités par evolocumab au cours des essais cliniques en double aveugle, 7 656 (41,3 %) avaient ≥ 65 ans, et 1 500 (8,1 %) avaient ≥ 75 ans. Aucune différence globale en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été constatée entre ces patients et des patients plus jeunes. Immunogénicité : Dans des études cliniques, 0,3 % des patients (48 patients sur 17 992) qui ont reçu au moins une dose d'evolocumab ont développé des anticorps de liaison. Chez les patients dont le sérum a été testé positif aux anticorps de liaison, la présence d'anticorps neutralisants a également été évaluée et aucun des patients ne présentait d'anticorps neutralisants. La présence d'anticorps de liaison anti-evolocumab n'a pas eu d'impact sur le profil pharmacocinétique, la réponse clinique ou la sécurité de l'evolocumab. Le développement d'anticorps anti-evolocumab n'a pas été détecté dans les essais cliniques de patients pédiatriques traités par Repatha. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé ; Division Vigilance ; Avenue Galilée 5/03 ; 1210 BRUXELLES ; Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be ; E-mail adr@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. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Pays-Bas. **Représentant local :** s.a. Amgen, Telecomlaan 5-7, B-1831 Diegem, tél 02/775.27.11. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/15/1016/002-005. **Statut légal de délivrance :** Médicament sur prescription médicale. **Date de mise à jour du RCP abrégé :** novembre 2021.

CV: cardiovasculaire; 1. Repatha® Résumé des caractéristiques du produit, dernière version.

E.R. s.a. Amgen Telecomlaan 5-7 1831 Diegem - LU-REP-0322-00001 V1.0 – date de creation 3 mars 2022

AMGEN®

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

#MedSafetyWeek 2022: une semaine mondiale pour sensibiliser à la sécurité des médicaments

Du 7 au 13 novembre s'est déroulée la «MedSafetyWeek». Cette campagne mondiale a pour but de sensibiliser le grand public et les professionnels de santé à la sécurité et au bon usage des médicaments. Elle est initiée par l'Uppsala Monitoring Center (UMC), centre de référence en matière de pharmacovigilance pour l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), dont le Luxembourg fait partie depuis 2020, à l'initiative de la Division de la Pharmacie et des Médicaments (DPM) et qui est dès lors le point focal luxembourgeois pour l'UMC.

Chaque année, pendant une semaine, les autorités de santé du monde entier partagent simultanément des supports de campagne de l'UMC sur leurs canaux de médias sociaux, avec le hashtag *#MedSafetyWeek.*

En 2021, le Luxembourg avait déjà participé à la campagne, qui portait sur la manière d'encourager les patients et les professionnels de la santé à signaler tous les effets indésirables, notamment sur ceux associés aux vaccins de la COVID-19 (*https://gouvernement.lu/fr/actualites/toutes_actualites/communiques/2021/10-octobre/28-medsafetyweek.html*).

En 2022, le Luxembourg participe à nouveau à la campagne, cette fois sur le thème **«Comment les patients et les professionnels de santé participent à la sécurité du médicament».**

Chaque médicament pris est susceptible de provoquer des effets indésirables. C'est pourquoi des mesures sont en place pour en contrôler la sécurité.

Toute personne, patient ou professionnel de santé, peut notifier une suspicion d'effet indésirable auprès des autorités de santé nationales.

L'objectif de la pharmacovigilance, donc de la surveillance de la sécurité des médicaments, est d'obtenir plus d'informations sur les effets indésirables connus et de détecter des

effets plus rares, qui ne seraient pas détectés lors du développement du médicament.

En signalant des effets indésirables suspectés d'être liés à un médicament, chacun participe à l'identification de potentiels problèmes de sécurité des médicaments, afin d'assurer en permanence une balance bénéfice-risque positive des médicaments sur le marché, pour les populations auxquelles ce médicament est destiné.

En cas de détection d'un nouveau signal, les mesures nécessaires peuvent ensuite être mises en place, pour assurer la sécurité des patients.

Le Luxembourg engagé dans l'évaluation et la prévention des risques liés à l'usage des médicaments

Dans le cadre de la campagne de vaccination anti-COVID-19, les patients ont participé activement à la déclaration des effets indésirables, avec l'aide précieuse des professionnels de santé.

Il est important de sensibiliser le grand public sur le fait que ces notifications sont également cruciales pour assurer la sécurité des autres traitements qu'ils sont amenés à prendre.

Le pharmacien étant le dernier rempart avant la délivrance d'un médicament et, étant en contact étroit avec les patients, son rôle est central dans la promotion du bon usage des médicaments.

Pour cette édition 2022, la Division de la Pharmacie et des Médicaments (DPM) a voulu associer les **pharmaciens** officinaux et hospitaliers **du Luxembourg,** via le Syndicat des Pharmaciens Luxembourgeois (SPL) et l'Association des Pharmaciens Hospitaliers de Luxembourg (APHL), comme **ambassadeurs de la sécurité des médicaments** dans le cadre de cette campagne de sensibilisation.

Des badges et des affiches ont été distribués dans les pharmacies afin de rendre ce rôle plus visible auprès de leur patientèle et favoriser les échanges sur le sujet.

Afin de faciliter l'échange avec le patient au comptoir, les pharmaciens disposaient par ailleurs d'une «fiche réflexe» avec les messages clés à passer aux patients.

Cette fiche comprenait un code QR renvoyant vers la page internet (*https://sante.public.lu/fr/campagnes/2022/medsafetyweek-2022.html*) comportant de plus amples informations relatives à la pharmacovigilance.

Des vidéos ont également été projetées sur les écrans des pharmacies qui en disposaient.

Les acteurs de terrain témoignent

Monsieur Alain de Bourcy, Président du Syndicat des Pharmaciens Luxembourgeois (SPL), se félicite *«que les officines ouvertes au public aient activement participé à la MedSafetyWeek 2022 et se soient engagées en tant qu'ambassadeurs de la sécurité et du bon usage des médicaments auprès de leur patientèle. Cette campagne de sensibilisation permet de mettre en évidence l'importance du pharmacien d'officine dans la pharmacovigilance. Son expertise professionnelle, sa proximité avec la patientèle et sa capacité d'écoute font du pharmacien une personne de confiance indispensable dans le contrôle de la dispensation et de l'emploi du médicament. Il assure que le bon médicament est délivré au bon patient, à la bonne dose par la bonne voie et au bon moment. En plus du rôle essentiel du pharmacien dans la sensibilisation et la prévention quant au mésusage et surdosage du médicament, ce dernier s'engage aussi dans la lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse. C'est à cette fin que les pharmacies d'officines ont soutenu la promotion de la détection et de la déclaration d'effets indésirables lors de la MedSafetyWeek en novembre 2022. Disposant d'une vue d'ensemble sur les médicaments, le pharmacien d'officine est une pierre angulaire dans le parcours de santé du patient».*

> «Cette campagne de sensibilisation permet de mettre en évidence l'importance du pharmacien d'officine dans la pharmacovigilance.»
>
> ***Alain de Bourcy***

Ambassadeurs en pharmacie de ville…

A la pharmacie Ginkgo Thibaut, pharmacien se souvient: *«Tout au long de cette semaine, nous avons évoqué la déclaration des effets indésirables auprès de nos patients. Une de mes patientes m'a montré des photos d'une réaction allergique sur son visage suite à un nouveau traitement. Elle s'était tournée vers son médecin qui avait fait une déclaration de pharmacovigilance avec elle. Elle voulait plus d'explications sur son traitement actuel et j'ai pu la rassurer et l'informer qu'elle pouvait toujours venir nous voir si elle ressentait le moindre effet indésirable.»*

Sa collègue Saskia, pharmacienne déclare: *«Cette semaine de la MedSafetyWeek était l'occasion de sensibiliser les patients à la déclaration des effets indésirables éventuellement ressentis suite à la prise de leurs médicaments. Les patients étaient tous à l'écoute et ont apprécié d'apprendre comment ils pouvaient déclarer soit seuls, soit avec leur pharmacien ou médecin tout effet indésirable.»*

Pharmacie Ginkgo (Amélia, Saskia, Thibaut).

Enfin, pour la préparatrice en pharmacie, Amélia: *«Le QR code sur les affiches est très pratique pour être rapidement redirigé vers la page de déclaration des effets indésirables. Cela aurait été bien si on avait pu glisser un petit flyer avec toutes les explications dans les sachets des patients afin qu'ils s'en souviennent le moment venu.»*

Essentiel pour la Division de la Pharmacie et des Médicaments

Chaque déclaration est très importante pour la Division de la Pharmacie et des Médicaments car elle permet de récolter davantage d'informations sur l'utilisation des médicaments.

Ainsi, si un risque nouveau apparait suite à la prise d'un médicament, les autorités publiques peuvent décider de modifier l'usage de ce dernier afin d'assurer la sécurité des patients.

La ministre de la Santé Paulette Lenert a ainsi déclaré: *«Afin de rendre plus sûr l'usage lié aux médicaments, nous encourageons les patients ainsi que les professionnels de santé à participer activement en déclarant tout effet indésirable lié à une prise de médicament».*

De gauche à droite, Anne-Cécile Vuillemin, Sonia Franck, Camille Saettel.

De plus amples informations sur le travail de la Direction de la santé en matière de pharmacovigilance sont disponibles sur *www.sante.lu/dpm*.

L&L Pharmacovigilance le 8 novembre 2022

Pour démarrer la semaine de la *MedSafetyWeek,* la Division de la Pharmacie et des Médicaments (DPM) de

...et en pharmacie hospitalière

A la pharmacie du Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL, Zijada Halilovic) et à celle du Centre Hospitalier du Nord (CHDN, Olivia Cornia), les pharmaciens ambassadeurs, identifiables par leur badge, ont activement contribué à la campagne tout au long de cette semaine spéciale dédiée à la sécurité des médicaments.

A cet effet, le pharmacien gérant du CHL et président de l'APHL, Monsieur Grégory Gaudillot déclare: «*Une des missions du pharmacien hospitalier est d'être le garant du bon usage des médicaments et d'assurer une surveillance adéquate de leurs effets qu'ils soient positifs ou négatifs. En effet chaque médicament pris peut provoquer des effets dits «indésirables», la déclaration de ceux-ci est donc essentielle pour sécuriser leur utilisation. Les personnels de santé et les patients qui signalent des effets indésirables présumés contribuent à rendre les médicaments encore plus sûrs et aident ainsi d'autres patients. Dans tout le pays, les pharmaciens hospitaliers dispensent aux patients extrahospitaliers des traitements particuliers non disponibles en officine de ville. Ils sont ainsi en première ligne pour les informer sur les modalités de prises, les interactions potentielles, et les sensibiliser sur les risques potentiels de ces médicaments. C'est donc tout naturellement, que l'Association des Pharmaciens Hospitaliers du Luxembourg a accepté à la demande de la Division de la Pharmacie et des Médicaments de participer et de soutenir activement la Campagne MedSafetyWeek du 7 au 13 novembre 2022.*»

Grégory Gaudillot, président de l'APHL.

Olivia Cornia (CHDN).

Zijada Halilovic (CHL).

la Direction de la santé a par ailleurs proposé une formation à destination des entreprises titulaires d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de médicaments sur le territoire luxembourgeois.

> «Toute personne, patient ou professionnel de santé, peut notifier une suspicion d'effet indésirable auprès des autorités de santé nationales.»

En effet, les titulaires d'AMM, au même titre que les autorités de santé, ont la responsabilité de disposer d'un système de pharmacovigilance robuste et, en collaboration avec ces dernières, d'assurer le suivi de la sécurité des médicaments qu'ils commercialisent et de leurs effets sur les patients, afin d'en garantir en continu la balance bénéfice-risque positive.

Une présentation sous forme de dialogue a eu lieu le 8 novembre entre Anne-Cécile Vuillemin (Responsable pharmacovigilance de la DPM), Camille Saettel (Avocate à la Cour, Simmons & Simmons Luxembourg) et Sonia Franck (Secrétaire générale de l'IML), avec pour but d'informer l'industrie sur les spécificités de la pharmacovigilance au Luxembourg.

«C'est une grande opportunité pour le Luxembourg, qui renforce son système de pharmacovigilance tant au niveau national qu'international.» ***Anne-Cécile Vuillemin***

Bilan de la semaine par Anne-Cécile Vuillemin, Pharmacien Inspecteur responsable de la Pharmacovigilance à la DPM

«Au vu de la participation exceptionnelle et de l'engouement suscité auprès des pharmaciens par cette campagne, je suis fière de représenter le Luxembourg au sein du réseau mondial de Pharmacovigilance de l'OMS. Rejoindre le Programme international de Pharmacovigilance de l'OMS permet de participer à de nombreuses actions de sensibilisation, dont cette campagne, à laquelle nous participons pour la deuxième fois et qui a trouvé cette année un grand succès grâce à la participation des pharmaciens. C'est une grande opportunité pour le Luxembourg, qui renforce son système de pharmacovigilance tant au niveau national qu'international. La culture de la pharmacovigilance au Luxembourg, en constante progression!» ■

Liens vers la campagne:
https://who-umc.org/medsafetyweek/
https://sante.public.lu/fr/actualites/2022/11/medsafetyweek-2022.html
https://sante.public.lu/fr/campagnes/2022/medsafetyweek-2022.html

Comment déclarer des effets indésirables liés à une prise de médicament?

Au Luxembourg, il existe deux institutions de référence à contacter pour signaler un effet indésirable suspecté d'être lié à un médicament:

La Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la santé

pharmacovigilance@ms.etat.lu
Tél: (+352) 247-85592
2a, rue Thomas Edison
L-1445 Luxembourg

OU

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

crpv@chru-nancy.fr
Tél.: +33 3 83 65 60 85 / 87
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy
Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 Vandoeuvre les Nancy CEDEX, France

La notification des effets indésirables est obligatoire pour certains professionnels de la santé.

Des formulaires de notification d'effet indésirables sont disponibles sur Guichet.lu pour aider à rédiger une telle déclaration: Notification obligatoire des effets indésirables des médicaments (pharmacovigilance) - Entreprises - Guichet.lu - Guide administratif - Luxembourg (public.lu).

Les effets indésirables peuvent être signalés à un médecin traitant ou à un pharmacien.

En outre, les patients peuvent également déclarer eux-mêmes les effets indésirables en remplissant le formulaire disponible sur le site de guichet.lu: *www.guichet.lu/pharmacovigilance.*

Au Luxembourg, le ministère de la Santé est l'Autorité Nationale Compétente dans le domaine de la pharmacovigilance.

Dans la pratique, la Division de la pharmacie et des médicaments (DPM) de la Direction de la santé, en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, est en charge des activités de pharmacovigilance.

La DPM est donc en charge de la réception, de l'analyse et de l'enregistrement des déclarations d'effets indésirables qui lui sont notifiés, dans la base de donnée européenne de pharmacovigilance (EudraVigilance).

Polypose naso-sinusienne & traitement par dupilumab

2 CAS PATIENTS

Une interview du **Docteur Michaël Kapella**,
ORL exerçant en cabinet privé à Esch-sur-Alzette et agréé au Centre Hospitalier Emile Mayrisch (CHEM) à Esch-sur-Alzette

PATIENTE 1 :
FEMME DE 44 ANS, SYNDROME DE WIDAL

« Une patiente que j'ai opérée en 2010 (...), l'année suivante, en présence d'une récidive précoce et très symptomatique, nous décidons une révision radicale, qu'on appelle « nasalisation » » commente le Dr Michaël Kapella. *« Le traitement par dupilumab a été initié en septembre 2020 (...) ;* ***elle a pu abandonner totalement son traitement du Widal*** *» « 3 mois après le début du dupilumab, l'endoscopie montrait une absence de polypes ».*

PATIENTE 2 :
FEMME DE 35 ANS, SYNDROME DE WIDAL

« Une dame que j'ai rencontré en février 2020, avec une histoire de nombreux traitements antibio-corticoïdes par voie orale, elle a compté avec son amie pharmacienne elle en est à 40 depuis 2014. Elle n'en veut plus, elle a été opérée en 2017 d'une chirurgie ethmoïdale complète avec récidive précoce, elle ne veut plus de chirurgie ».

« Nous débutons le dupilumab (...) en juin 2020. Elle a pu arrêter son traitement de fond du Widal, elle n'a plus besoin de corticoïdes ni d'antibiotique, avec une endoscopie normalisée dès le 2ème mois après le début du traitement ».

CAS PATIENTS :

Au travers de cas patients, le Dr Michaël Kapella vous expose son expérience avec le dupilumab chez deux de ses patients souffrant de polypose naso-sinusienne sévère. Visionnez les explications du Dr Michaël Kapella en scannant le QR code ci-dessous :

Regardez les explications du Dr Michaël Kapella

QUEL EST VOTRE « TAKE-HOME MESSAGE » ?

« Le dupilumab est une molécule qui prend sa place chez le patient qui récidive de manière précoce après chirurgie initiale, ou chez le patient qui refuse/qui a une contre-indication à la chirurgie tout en échappant au traitement habituel de la polypose naso-sinusienne. C'est vraiment ***une arme en plus pour le thérapeute, au bénéfice du patient ».***

Sanofi Belgium, MAT-BE-2200595 - 1.0 - 09/2022

sanofi

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Dupixent® 100 mg (200 mg) (300 mg), solution injectable en seringue préremplie. Dupixent® 200 mg (300 mg), solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Dupixent 100 mg, solution injectable en seringue préremplie à usage unique contient 100 mg de dupilumab dans 0,67 mL de solution (150 mg/mL). Dupixent 200 mg, solution injectable en seringue préremplie à usage unique ou en stylo prérempli à usage unique contient 200 mg de dupilumab dans 1,14 mL de solution (175 mg/mL). Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie à usage unique ou en stylo prérempli à usage unique contient 300 mg de dupilumab dans 2 mL de solution (150 mg/mL). Dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement humain produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE :**Solution injectable (injection). Solution stérile, limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de particules visibles, avec un pH d'environ 5,9. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Dermatite atopique : *Adultes et adolescents* :Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique. *Enfants âgés de 6 à 11 ans :* Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique. Asthme : *Adultes et adolescents :* Dupixent est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, voir rubrique 5.1, chez les *adultes et les adolescents de 12 ans et plus* qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme. *Enfants âgés de 6 à 11 ans :* Dupixent est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, voir rubrique 5.1, chez les enfants âgés de 6 à 11 ans qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose moyenne à élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme. Polypose naso-sinusienne (PNS) : Dupixent est indiqué en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les *adultes* présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Le traitement doit être initié par un professionnel de santé expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles le dupilumab est indiqué (voir rubrique 4.1). Posologie : *Dermatite atopique : Adultes :* Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les patients adultes est une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie de 300 mg administrés toutes les deux semaines par injection sous-cutanée. *Adolescents (âgés de 12 à 17 ans)* : Patients ayant un poids corporel < 60 kg : une dose initiale de 400 mg (deux injections de 200 mg), suivie de 200 mg administrés toutes les deux semaines. Patients ayant un poids corporel de ≥ 60 kg : une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivi de 300 mg administrés toutes les deux semaines. *Enfants âgés de 6 à 11 ans* :Patients ayant un poids corporel de 15 kg à < 60 kg : une dose initiale de 300 mg (une injection de 300 mg) au jour 1, puis 300 mg au jour 15, suivie de 300 mg toutes les 4 semaines (1x/4 semaines)*, à partir de 4 semaines après la dose du jour 15. Patients ayant un poids corporel de ≥ 60 kg : une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie de 300 mg toutes les 2 semaines (1x/2 semaines). **La dose peut être augmentée à 200 mg 1x/2 semaines chez les patients ayant un poids corporel de 15 kg à moins de 60 kg en fonction de l'évaluation du médecin.* Le dupilumab peut être utilisé avec ou sans corticothérapie locale. Il est possible d'utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine, mais ils doivent être réservés aux zones sensibles, telles que le visage, le cou, et les zones intertrigineuses ou les parties génitales. L'interruption du traitement devra être envisagé chez les patients qui ne présentent aucune réponse après 16 semaines de traitement contre la dermatite atopique. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 16 semaines. Si le traitement par le dupilumab a dû être interrompu, il est possible de réintroduire le traitement avec à nouveau des chances de succès. *Asthme* : *Adultes et adolescents :* La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte et l'adolescent (âgé de 12 ans et plus) est : Pour l'asthme sévère traité par des corticostéroïdes oraux ou pour l'asthme sévère associé à une dermatite atopique modérée à sévère ou associé à une polypose naso-sinusienne sévère chez l'adulte : une dose initiale de 600 mg (soit 2 injections de 300 mg), suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Pour les autres situations : une dose initiale de 400 mg (soit 2 injections de 200 mg), suivie d'une dose de 200 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. *Enfants âgés de 6 à 11 ans :* Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour administration sous-cutanée chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans présentant un asthme est : enfants de 15 kg à moins de 30 kg : 100 mg toutes les deux semaines (1x/2 semaines) ou 300 mg toutes les quatre semaines (1x/4 semaines) **; enfants de 30 kg à moins de 60 kg : 200 mg toutes les deux semaines (1x/2 semaines)** ou 300 mg toutes les quatre semaines (1x/4 semaines) **; enfants de 60 kg ou plus** : 200 mg toutes les deux semaines (1x/2 semaines). Le schéma posologique recommandé chez les patients pédiatriques (âgés de 6 à 11 ans) présentant un asthme associé à une dermatite atopique sévère, selon l'indication approuvée, est présenté ci-dessus. En cas de corticothérapie orale associée, la dose de corticostéroïdes pourra être diminuée lorsqu'une amélioration clinique avec le dupilumab est observée (voir rubrique 5.1). Les corticostéroïdes doivent être réduits progressivement (voir rubrique 4.4). Le dupilumab est destiné à un traitement au long cours. La décision de poursuivre ou non le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an, par le médecin, en fonction du niveau de contrôle de l'asthme chez le patient. *Polypose naso-sinusienne* : La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte est une dose initiale de 300 mg suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines. Dupilumab est destiné à un traitement au long cours. L'interruption du traitement doit être envisagée en cas d'absence de réponse après 24 semaines de traitement. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 24 semaines. Dose oubliée : En cas d'oubli d'une dose, celle-ci devra être administrée le plus tôt possible. Le schéma d'administration habituel sera ensuite repris. Populations spéciales : *Sujets âgés (≥ 65 ans)* : Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). *Insuffisance rénale :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Les données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont très limitées (voir rubrique 5.2). *Insuffisance hépatique* : Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). *Poids corporel* : Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction du poids corporel pour les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'asthme et chez les patients adultes atteints de dermatite atopique ou de PNS (voir rubrique 5.2). *Patients pédiatriques* : La sécurité et l'efficacité du dupilumab chez les enfants atteints de dermatite atopique âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies. La sécurité et l'efficacité du dupilumab chez les enfants ayant un poids corporel < 15 kg n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. La sécurité et l'efficacité du dupilumab n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 6 ans présentant un asthme sévère. Aucune donnée n'est disponible. La polypose naso-sinusienne n'apparait habituellement pas chez les enfants. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans le traitement de la polypose naso-sinusienne chez les enfants âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Voie sous-cutanée. Le dupilumab en stylo prérempli n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Pour les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique et d'asthme, le dupilumab en seringue préremplie est la présentation appropriée pour l'administration à cette population. Le dupilumab est administré par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen, excepté dans la zone de 5 cm autour du nombril. Si l'injection est effectuée par une tierce personne, elle peut être faite dans la partie supérieure du bras. Dupixent 200 mg : Pour la dose initiale de 400 mg, administrer successivement deux injections de 200 mg dans des sites d'injection différents. Dupixent 300 mg : Pour la dose initiale de 600 mg, administrer successivement deux injections de 300 mg dans des sites d'injection différents. Il est recommandé d'alterner les sites d'injection à chaque injection. Le dupilumab ne doit pas être injecté dans une zone cutanée qui est sensible, sur laquelle il y a des lésions, des hématomes ou des cicatrices. Si le professionnel de santé juge que cela est approprié, le patient peut s'auto-injecter le dupilumab ou un soignant peut le lui administrer. Une formation adéquate des patients et/ou des soignants sur la préparation et l'administration du dupilumab devra être assurée avant l'utilisation, conformément aux instructions d'utilisation en fin de notice. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **EFFETS INDÉSIRABLES :** *Résumé du profil de sécurité* : Les effets indésirables les plus fréquents sont : réactions au site d'injection (incluant érythème, œdème, prurit, douleur et gonflement), conjonctivite, conjonctivite allergique, arthralgie, herpès buccal et hypéréosinophilie. De rares cas de maladie sérique, réaction de type maladie sérique, réaction anaphylactique et kératite ulcérative ont été rapportés (voir rubrique 4.4). *Effets indésirables* : Le dupilumab a été étudié dans 12 essais randomisés, contrôlés contre placebo, incluant des patients présentant une dermatite atopique, des patients asthmatiques, et des patients présentant une polypose naso-sinusienne. Les études pivots contrôlées incluaient 4 206 patients recevant du dupilumab et 2 326 patients recevant le placebo pendant la phase contrôlée. Les effets indésirables observés pendant les études cliniques et/ou le suivi depuis la commercialisation sont classés par fréquence. Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) : conjonctivite*, herpès buccal*, hyperéosinophilie, conjonctivite allergique*, arthralgie#, réactions au site d'injection (incluant érythème, œdème, prurit, douleur, et gonflement) ; Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) : angioœdème#, prurit oculaire*†, blépharite*†, kératite*#, rash cutané du visage# ; Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) : maladie sérique, réaction de type maladie sérique, réaction anaphylactique, sécheresse oculaire*†, kératite ulcérative*†#. **Les affections oculaires et l'herpès buccal ont été rapportés de façon prédominante au cours des études conduites dans la dermatite atopique. †Dans les études conduites dans la dermatite atopique, la survenue de prurit oculaire, de la blépharite et de sécheresse oculaire était fréquente et la survenue de kératite ulcérative était peu fréquente. #Issu de déclarations depuis la commercialisation.* Description de certains effets indésirables : *Hypersensibilité* : Des cas de réaction anaphylactique, d'angioedème et de maladie sérique ou de réaction de type maladie sérique ont été rapportés après l'administration du dupilumab (voir rubrique 4.4). *Événements apparentés à une conjonctivite et une kératite :* Une conjonctivite et une kératite sont survenues plus fréquemment chez les patients présentant une dermatite atopique ayant reçu le dupilumab. La conjonctivite ou la kératite étaient guéries ou en cours de guérison pendant la période de traitement chez la plupart des patients. Dans l'étude à long terme OLE conduite dans la dermatite atopique (AD-1225) à 3 ans, les taux de survenue respectifs de conjonctivite et de kératite sont restés similaires à ceux observés dans le bras dupilumab des études contrôlées versus placebo conduites dans la dermatite atopique. Parmi les patients asthmatiques, la fréquence de survenue des conjonctivites et des kératites était faible et similaire entre le dupilumab et le placebo. Parmi les patients présentant une polypose naso-sinusienne, la fréquence des conjonctivites était supérieure dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo, bien qu'inférieure à celle observée chez les patients présentant une dermatite atopique. Aucun cas de kératite n'a été signalé dans le programme de développement de la polypose naso-sinusienne (voir rubrique 4.4). *Eczéma herpeticum :* Des cas d'eczéma herpeticum ont été signalés chez < 1 % des patients traités par le dupilumab et chez < 1 % des patients traités par le placebo au cours des études de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atopique chez l'adulte. Dans l'étude de 52 semaines portant sur l'association dupilumab + CST dans le traitement de la dermatite atopique chez l'adulte, des cas d'eczéma herpeticum ont été signalés chez 0,2 % des patients du groupe dupilumab + CST et chez 1,9 % des patients du groupe placebo + CST. Ces taux sont restés stables à 3 ans dans l'étude à long terme OLE (AD-1225). *Hyperéosinophilie :* Les patients traités par le dupilumab ont initialement présenté une augmentation moyenne de leur taux d'éosinophiles par rapport à leur taux à l'inclusion dans l'étude, supérieure à celle du groupe placebo. Les taux d'éosinophiles ont ensuite diminué au cours de l'étude, revenant quasiment à leurs valeurs à l'inclusion dans l'étude. Les taux d'éosinophiles sont revenus à leurs valeurs à l'inclusion au cours de l'étude de tolérance d'extension en ouvert conduite dans l'asthme (TRAVERSE). Une hyperéosinophilie apparue sous traitement (≥ 5 000 cellules/µl) a été rapportée chez < 2 % des patients traités par dupilumab et < 0,5 % des patients traités par placebo (études SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST, SINUS-24 et SINUS-52) (voir rubrique 4.4). *Infections* : Dans les études cliniques de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atopique chez l'adulte, des infections graves ont été rapportées chez 1,0 % des patients recevant le placebo et chez 0,5 % des patients traités par dupilumab. Dans l'étude CHRONOS de 52 semaines conduite dans la dermatite atopique chez l'adulte, des infections graves ont été rapportées chez 0,6 % des patients traités par le placebo et chez 0,2 % des patients traités par dupilumab. Le taux d'infections graves est resté stable à 3 ans dans l'étude à long terme OLE (AD-1225). Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence globale des infections dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo sur l'ensemble des données de sécurité issues des études cliniques conduites dans l'asthme. L'analyse des données de sécurité sur 24 semaines, a mis en évidence des infections graves rapportées chez 1,0% des patients traités par dupilumab et 1,1% des patients recevant le placebo. Dans l'étude QUEST de 52 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 1,3% des patients traités par dupilumab et chez 1,4% des patients recevant le placebo. Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence globale des infections dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo sur l'ensemble des données de sécurité issues des études cliniques conduites dans la polypose naso-sinusienne. Dans l'étude SINUS-52 de 52 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 1,3 % des patients traités par dupilumab et chez 1,3 % des patients traités par placebo. *Immunogénicité :* Comme toutes les protéines thérapeutiques, le dupilumab possède un potentiel d'immunogénicité. La production d'anticorps anti-médicament spécifiques (anti-drug antibody, ADA) n'a généralement pas eu d'un impact sur l'exposition, la sécurité ou l'efficacité du dupilumab. Environ 5 % des patients atteints de dermatite atopique, d'asthme ou de polypose naso-sinusienne et ayant reçu le dupilumab 300 mg 1x/2 semaines pendant 52 semaines ont développé des ADA contre le dupilumab. Environ 2 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 2 % présentaient des anticorps neutralisants. Des résultats similaires ont été observés chez les patients pédiatriques (âgés de 6 à 11 ans) atteints de dermatite atopique ayant reçu le dupilumab 200 mg 1x/2 semaines ou 300 mg 1x/4 semaines pendant 16 semaines et chez les patients (âgés de 6 à 11 ans) présentant un asthme et ayant reçu le dupilumab 100 mg 1x/2 semaines ou 200 mg 1x/2 semaines pendant 52 semaines. Des réponses similaires aux ADA ont été observées chez les patients adultes présentant une dermatite atopique traités par dupilumab jusqu'à 3 ans dans l'étude de long terme OLE (AD-1225). Environ 16 % des patients adolescents atteints de dermatite atopique ayant reçu le dupilumab 300 mg ou 200 mg 1x/2 semaines pendant 16 semaines ont développé des anticorps contre le dupilumab. Environ 3 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 5 % présentaient des anticorps neutralisants. Environ 9 % des patients asthmatiques qui ont reçu le dupilumab à raison de 200 mg 1x/2 semaines pendant 52 semaines ont développé des anticorps contre le dupilumab. Environ 4 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 4 % présentaient des anticorps neutralisants. Indépendamment de leur âge ou de leur population, environ 2 à 4 % des patients dans les groupes placebo étaient positifs pour les anticorps contre le dupilumab. Environ 2 % d'entre eux ont présenté une réponse en ADA persistante et environ 1 % présentait des anticorps neutralisants. Moins de 1 % des patients ayant reçu le dupilumab aux schémas posologiques recommandés a présenté un titre élevé d'ADA associé à une diminution de l'exposition et de l'efficacité. De plus, un patient présentant une maladie sérique et un patient présentant une réaction de type maladie sérique (< 0,1 %) qui ont présenté des taux élevés d'ADA ont été observés (voir rubrique 4.4). Population pédiatrique : Dermatite atopique : La tolérance du dupilumab a été évaluée dans une étude réalisée chez 250 patients âgés de 12 à 17 ans présentant une dermatite atopique modérée à sévère (AD-1526). Le profil de tolérance du dupilumab chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 16 était similaire au profil de tolérance observé dans les études réalisées chez des adultes présentant une dermatite atopique. Asthme : Un total de 107 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un asthme ont été inclus dans l'étude QUEST de 52 semaines. Le profil de tolérance observé était similaire à celui observé chez les adultes. La tolérance à long terme du dupilumab a été évaluée chez 89 patients adolescents inclus dans une étude d'extension en ouvert conduite dans l'asthme modéré à sévère (TRAVERSE). Dans cette étude, les patients ont été suivis jusqu'à 96 semaines. Le profil de tolérance du dupilumab dans TRAVERSE correspondait à celui observé dans les études pivots conduites dans l'asthme avec des durées de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Chez les enfants âgés de 6 à 11 ans présentant un asthme modéré à sévère (étude VOYAGE), l'effet indésirable supplémentaire oxyurose a été signalé chez 1,8 % (5 patients) dans les groupes dupilumab mais chez aucun patient dans le groupe placebo. Tous les cas d'oxyurose étaient d'intensité légère à modérée et les patients ont été traités après administration d'un médicament antihelminthique sans arrêt du traitement par dupilumab. Chez les enfants âgés de 6 à 11 ans présentant un asthme modéré à sévère, une hyperéosinophilie (éosinophiles sanguins ≥ 3 000 cellules/µl ou considérée par l'investigateur comme étant un événement indésirable) a été rapportée chez 6,6 % des patients des groupes dupilumab et chez 0,7 % des patients du groupe placebo. La plupart des cas d'hyperéosinophilie étaient d'intensité légère à modérée et non associés à des symptômes cliniques. Ces cas étaient transitoires, ont diminué au cours du temps et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement par dupilumab. Tolérance à long terme : Dermatite atopique : Le profil de tolérance du dupilumab + CST (CHRONOS) chez les patients adultes présentant une dermatite atopique suivis jusqu'à la semaine 52 était similaire au profil de tolérance observé à la semaine 16. La tolérance à long-terme du dupilumab a été évaluée dans une étude d'extension en ouvert chez des patients âgés de 6 à 17 ans présentant une dermatite atopique modérée à sévère (AD-1434). Le profil de tolérance du dupilumab chez les patients suivis jusqu'à la semaine 52 était similaire au profil de tolérance observé à la semaine 16 dans les études AD-1526 et AD-1652. Le profil de tolérance à long terme du dupilumab observé chez les enfants et les adolescents correspondait à celui observé chez les adultes présentant une dermatite atopique. Dans l'étude d'extension de phase 3 en ouvert et multicentrique (OLE) (AD-1225), la tolérance à long terme de doses répétées de dupilumab a été évaluée chez 2 677 adultes présentant une dermatite atopique modérée à sévère recevant une posologie de 300 mg une fois par semaine (99,7 %), dont 347 ont été suivis dans cette étude pendant au moins 148 semaines. Le profil de tolérance à long terme observé dans cette étude jusqu'à 3 ans correspondait généralement au profil de tolérance à long terme observé dans les études contrôlées du dupilumab.

Asthme : Le profil de tolérance du dupilumab dans l'étude de tolérance à long terme sur 96 semaines (TRAVERSE) correspondait à celui observé dans les études pivots conduites dans l'asthme avec des durées de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Polypose naso-sinusienne : Le profil de tolérance du dupilumab chez les adultes atteints de polypose naso-sinusienne suivis jusqu'à 52 semaines de traitement correspondait au profil de tolérance observé à 24 semaines. 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 – crpv@chru-nancy.fr – Tél. : (+33) 383 656085/87 **OU** Division de la Pharmacie et des Médicaments – Direction de la santé, Luxembourg – pharmacovigilance@ms.etat.lu – Tél. : (+352) 24785592 – 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 :** sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, France**NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/17/1229/001 – EU/1/17/1229/002 – EU/1/17/1229/003 – EU/1/17/1229/004 – EU/1/17/1229/005 – EU/1/17/1229/006 – EU/1/17/1229/007 – EU/1/17/1229/008 – EU/1/17/1229/009 – EU/1/17/1229/010 – EU/1/17/1229/011 – EU/1/17/1229/012 – EU/1/17/1229/013 – EU/1/17/1229/014 – EU/1/17/1229/015 – EU/1/17/1229/016 – EU/1/17/1229/017 – EU/1/17/1229/018 – EU/1/17/1229/019 – EU/1/17/1229/020 – EU/1/17/1229/021 – EU/1/17/1229/022 – EU/1/17/1229/023 – EU/1/17/1229/024 – EU/1/17/1229/025 – EU/1/17/1229/026 - EU/1/17/1229/027 - EU/1/17/1229/028. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : 26 septembre 2017 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 05/2022.** Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu **DÉLIVRANCE :** sur prescription médicale

La chute n'explique pas tout

Un homme de 69 ans se présente aux Urgences le 9/06 pour douleurs lombaires en aggravation. Les douleurs ont débuté suite à une chute 1,5 mois plus tôt. Le patient a à nouveau chuté il y a une semaine et a ressenti des sacralgies, non soulagées par le paracétamol et les AINS. Une radiographie a alors été réalisée, décrivant une lombarthrose étagée, des tassements anciens de L1 et L3 et un tassement plus récent de D12. La situation se détériore et le patient a mal en permanence, il ne trouve plus de position antalgique.

Dr A.M. Bilas

A **l'examen clinique**, la température est notée à 39,1°C. L'état général est bon et l'examen cardio-pulmonaire est normal. Il existe une sensibilité diffuse à la palpation de l'abdomen, sans signe d'irritation péritonéale. L'examen du rachis ne trouve pas de point exquis mais bien une contracture musculaire paravertébrale diffuse. Il n'y a pas de psoïtis, le signe de Lasègue est négatif bilatéralement, la force musculaire est conservée aux membres inférieurs.

La **biologie** montre une hyperleucocytose modérée (10.800GB/mm³, 87,7% de neutrophiles), un syndrome inflammatoire aigu majeur (CRP 299 mg/l) et un léger syndrome cytolytique et cholestatique (lipases normales).

Les réactions et sédiment **urinaires** sont négatifs, de même que la **PCR Sars-Cov2.**
Deux paires d'**hémocultures** sont prélevées immédiatement et 2 autres quelques heures plus tard. La **radiographie thoracique** est normale, le **scanner abdomino-pelvien** décrit une stéatose hétérogène, des séquelles de tassements vertébraux et un remaniement périrachidien de la jonction dorso-lombaire à hauteur du tassement D12.

Devant une fièvre inexpliquée et des douleurs en aggravation, l'urgentiste sollicite une **IRM de la colonne** pour suspicion de spondylodiscite. Celle-ci confirmera le diagnostic. L'environnement de D12 est inflammatoire, de type cellulaire en péri-spinal antérieur, avec une extension sur la gauche associée à une image de collection rétro-crurale à contenu cellulaire également, mesurant 2x1 cm. Il existe une petite réaction méningée intra-canalaire rétro-corporéale de même nature.

Le neurochirurgien est contacté. L'indication de drainage sera posée en cas d'apparition d'un déficit neurologique. Il demande une ponction sous scanner, un examen clinique quotidien et un suivi par l'infectiologue. Pour différents motifs, la ponction ne pourra malheureusement pas être réalisée.

L'infectiologue recommande une antibiothérapie empirique par ceftriaxone, à réévaluer en l'absence d'amélioration clinique et biologique et à adapter aux résultats des hémocultures dès réception de ceux-ci. De nouvelles hémocultures seront par ailleurs prélevées quotidiennement.

Après 48h, les premières cultures rentrent toutes positives pour un staphylocoque doré sensible à l'ampicilline et le patient est alors traité par flucloxacilline par voie parentérale.
Une échographie cardiaque par voie transoesophagienne confirmera l'absence d'endocardite.

La CRP régresse bien (367 mg/l le 14/6, 108 le 27/6, 22 le 12/7), la clinique est stable, le patient est cependant confus et agité.

Malheureusement, le 15/7, la situation se dégrade avec récidive de la fièvre et somnolence; la CRP est à 200 mg/l, les leucocytes à 25.900/mm³, une insuffisance rénale aigue sévère apparait et les enzymes hépatiques augmentent. Il est transféré aux soins intensifs et les diagnostics de bronchopneumonie bilatérale (scanner thoracique négatif le 30/6) et de pancréatite alithiasique (biologique et iconographique) avec diabète secondaire sont posés. Le spectre Ab est élargi. Après une phase d'amélioration, le patient développera une diarrhée toxinique à *Clostridium difficile* (10/8) puis une infection urinaire à *Pseudomonas aeriginosa* (20/8), germe retrouvé dans les expectorations, les hémocultures et les plaies cutanées. Il décèdera le 29/8.

RÉSUMÉ ABRÉGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Staphycid 500 mg, gélules. Staphycid 250 mg/ 5 ml, poudre pour sirop. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Staphycid 500 mg, gélules : Flucloxacilline sodique monohydratée équivalant à 500 mg flucloxacilline anhydre/gélule. Excipient à effet notoire : Ce médicament contient du sodium. Staphycid 250 mg/ 5 ml, poudre pour sirop : Flucloxacilline magnésique octohydratée 295,8 mg (équivalant à 250 mg flucloxacilline anhydre)/5ml sirop. Excipient à effet notoire : Ce médicament contient du saccharose (sucre). **FORME PHARMACEUTIQUE** Gélules / Poudre pour sirop. **DONNÉES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Le Staphycid est indiqué pour le traitement des infections à staphylocoques sensibles, telles que : - infections de la peau (furonculose, anthrax, abcès, impétigo), des tissus mous et des tissus sous-cutanés (phlegmons, cellulites, lymphangites) - infections des plaies traumatiques et chirurgicales, et des brûlures - infections des os (arthrites, ostéites, ostéomyélites, spondylodiscites) - infections de l'oreille externe (otite externe) - infections des voies respiratoires inférieures (abcès pulmonaires, pneumonies, bronchopneumonies, pleurésies). Staphycid est efficace pour le traitement des infections à streptocoques A ß-hémolytiques, telles que les angines et l'érysipèle, ainsi que lors de brûlures infectées ; toutefois, la pénicilline (G ou V) en constitue le traitement de premier choix. **Posologie et mode d'administration** Posologie : Elle doit être adaptée à chaque cas particulier. Adultes : Dose habituelle : 1 à 3 g/jour, à répartir en 3 ou 4 administrations. Population pédiatrique : En cas d'impétigo, de cellulite (inflammation des tissus conjonctifs) et d'érysipèle, la posologie est de 25 à 50 mg/kg/jour, à répartir en 3 ou 4 administrations. Des doses plus grandes sont utilisées pour des infections plus graves (ex. ostéomyélite). Des doses de plus de 75 mg/kg/jour ou de plus de 2g/jour devraient être administrées de manière parentérale. Personnes âgées Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé sur la seule base de l'âge. Toutefois, Staphycid doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant de l'insuffisance rénale. Patients souffrant d'insuffisance rénale : L'excrétion de Staphycid est ralentie en cas d'insuffisance rénale. En cas de chute de clairance de la créatinine en dessous de 10 ml par minute, la posologie recommandée est de 1 g toutes les 8 à 12 heures (chez le patient anurique, la posologie est de 1 g toutes les 12 heures maximum). Ni l'hémodialyse, ni la dialyse péritonéale ne provoquent un abaissement des taux sériques de Staphycid. En conséquence, la dialyse ne doit pas être accompagnée d'une dose supplémentaire. Durée du traitement : En général : 7 jours Les infections à streptocoques A ß-hémolytiques requièrent 10 jours de traitement. L'ostéomyélite (discite) requière 6 semaines de traitement. Mode d'administration : Pour la formulation en gélules : STAPHYCID gélule doit être pris au moins une heure avant ou deux heures après les repas. La gélule doit être prise avec un grand verre d'eau (250 ml) afin de réduire le risque de douleur œsophagienne. Les patients ne doivent pas s'allonger directement après avoir pris STAPHYCID. Pour la formulation en poudre pour suspension buvable : STAPHYCID en poudre pour suspension buvable doit être pris au moins une heure avant ou deux heures après les repas. Un grand verre d'eau (250 ml) doit être bu après afin de réduire le risque de douleur œsophagienne. Les patients ne doivent pas s'allonger directement après avoir pris STAPHYCID. STAPHYCID 250 mg/ 5 ml, poudre pour sirop : Chaque flacon contient une poudre destinée à la préparation de 80 ml de sirop. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique «Précautions particulières d'élimination et manipulation». **Contre-indications** - Hypersensibilité aux bêta-lactames dépistée le plus souvent par l'anamnèse (allergie croisée partielle avec les céphalosporines) ou à l'un des excipients mentionnés plus haut ou dans le RCP - La flucloxacilline est contre-indiquée en cas d'antécédents de jaunisse ou de dysfonctionnement hépatique associé à celle-ci. - Staphycid n'est pas indiqué pour la prévention du rhumatisme articulaire aigu. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi - Allergie** L'allergie aux bêta-lactames doit être recherchée systématiquement au préalable par une anamnèse attentive. En cas d'antécédents d'asthme ou d'atopie, une prudence spéciale s'impose. Une allergie croisée avec les céphalosporines est fréquente (10 à 15 %). En cas de réaction allergique aiguë de type choc anaphylactique, l'épinéphrine (adrénaline) à 1 pour 1000 constitue le médicament de premier choix (0,5 ml I.M. chez l'adulte et 0,01 ml/kg chez l'enfant) en association avec un glucocorticoïde I.V. Lors de traitements prolongés à doses élevées (ostéomyélite, endocardite) la surveillance des fonctions hépatiques et rénales est recommandée. L'apparition de colite pseudo-membraneuse est possible. L'apparition d'un érythème généralisé associé à une fièvre et à la formation de pustules au début du traitement peut être un symptôme d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG). En cas de diagnostic de PEAG, le traitement par flucloxacilline doit être interrompu et toute administration ultérieure de flucloxacilline est contre-indiquée. La prudence est conseillée lors de l'administration de flucloxacilline et de paracétamol de façon concomitante en raison du risque accru d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE). Les patients à risque élevé d'AMTAE sont notamment ceux atteints d'insuffisance rénale sévère, de sepsis ou de malnutrition, surtout en cas d'utilisation des doses quotidiennes maximales de paracétamol. Après la co-administration de flucloxacilline et de paracétamol, une surveillance étroite des patients est recommandée afin de détecter l'apparition de troubles de l'équilibre acido-basique, à savoir l'AMTAE. Celle-ci comprend la recherche d'acide L-pyroglutamique dans les urines. Si le traitement par flucloxacilline est poursuivi après l'arrêt du paracétamol, il est conseillé de s'assurer de l'absence de signe d'AMTAE, car il est possible que la flucloxacilline maintienne le tableau clinique de l'AMTAE. **Insuffisants rénaux** La posologie devra être adaptée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. **Hypokaliémie** Une hypokaliémie (pouvant mettre en jeu le pronostic vital) peut survenir lors de l'utilisation de flucloxacilline, en particulier à fortes doses. L'hypokaliémie causée par la flucloxacilline peut être résistante à la supplémentation en potassium. Des mesures régulières des taux de potassium sont recommandées durant le traitement avec des doses plus élevées de flucloxacilline. Une attention particulière pour ce risque est nécessaire lors de l'association de la flucloxacilline avec des diurétiques hypokaliémiants ou en présence d'autres facteurs de risque de développer une hypokaliémie (p. ex. malnutrition, dysfonctionnement du tubule rénal, etc.). **Population pédiatrique** Une prudence spéciale s'impose chez le nouveau-né en raison du risque d'hyperbilirubinémie par compétition de fixation sur les protéines sériques et des risques de taux sériques très élevés par insuffisance d'excrétion rénale. **Personnes âgées** Chez les patients âgés, en raison du risque de jaunisse, il est conseillé de ne pas dépasser 14 jours de traitement. **Les gélules contiennent** 2,2 mEq. de sodium par g. A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium. **La poudre pour sirop** contient du saccharose, la prise est à éviter en cas d'intolérance héréditaire au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou d'un déficit en sucrase-isomaltase. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** Il est recommandé de ne pas associer STAPHYCID à des **agents anti infectieux bactériostatiques**, comme toute autre **pénicilline**. De faibles risques de potentialisation de l'effet des anticoagulants de type antivitamine K (warfarine, coumarine,...) ont été signalés. Comme d'autres antibiotiques, la flucloxacilline peut affecter la flore intestinale, entraînant une baisse de la résorption des œstrogènes avec pour conséquence une réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux combinés. Certains cas, non confirmés par des études contrôlées, de grossesses ont été attribués à la prise simultanée de contraceptifs hormonaux et de flucloxacilline. La prudence est conseillée lors de l'administration de flucloxacilline et de paracétamol de façon concomitante, car leur prise simultanée a été associée à l'acidose métabolique à trou anionique élevé, notamment chez les patients présentant des facteurs de risque. **Fertilité, grossesse et allaitement - Contraception** La prise de flucloxacilline pourrait avoir une influence sur l'action des contraceptifs oraux. **Grossesse** Les informations disponibles concernant les résultats de l'utilisation de la flucloxacilline pendant la grossesse sont limitées. Des études chez l'animal n'ont pas montré d'effets tératogènes. La flucloxacilline devrait uniquement être utilisé pendant la grossesse après avoir évalué le bénéfice et les risques potentiels liés au traitement. **Allaitement** Des quantités infimes de flucloxacilline sont excrétées dans le lait maternel. À l'exception d'un risque de sensibilisation, il n'y a pas d'effets nocifs pour le nourrisson. La flucloxacilline peut être administrée pendant la période d'allaitement. **Fertilité** Il n'existe pas de données quant à l' influence l'utilisation de la flucloxacilline sur la fécondité. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines -** STAPHYCID n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. **Effets indésirables** Fréquence : La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables : très fréquent (≥ 1/100), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rares (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) Description Affections hématologique et du système lymphatique Très rare : éosinophilie, anémie hémolytique, agranulocytose, neutropénie et thrombopénie Dans tous ces cas, l'arrêt du traitement et le recours à une thérapeutique de substitution s'imposent. Affections du système immunitaire Très rare: œdèmes de Quincke, chocs anaphylactiques. De telles manifestations requièrent un arrêt immédiat du traitement par la flucloxacilline (Voir aussi affections cutanées). Affections gastro-intestinales Fréquent : nausées, vomissements, diarrhée, stomatite, et autres signes d'irritation gastro-intestinale. Très rare : colites pseudomembraneuses. Les colites pseudomembraneuses requièrent un arrêt immédiat du traitement. Affections hépatobiliaires. Très rare : Altération des tests hépatiques (réversible à l'arrêt du traitement), hépatite, ictère cholestatique. Certains d'entre eux se sont déclarés jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement. Ils se produisent plus fréquemment chez des personnes de plus de 55 ans et après traitement de plus de 2 semaines. Dans de rares occasions, les problèmes hépatiques ont duré quelques mois. Quelques cas de décès ont également été signalés, avec un rôle possible d'une maladie sous-jacente ou de la prise concomitante d'autres médicaments. Des études prouvent que le risque de lésion hépatique induite par flucloxacilline augmente chez les sujets porteurs de l'allèle HLA-B*5701. Malgré cette forte association, seul 1 porteur sur 500-1000 développera une lésion hépatique. Par conséquent, la valeur prédictive positive du test de l'allèle HLA-B*5701 pour une lésion hépatique est très faible (0,12 %) et le dépistage routinier de cet allèle n'est pas recommandé. Affections de la peau et du tissu sous-cutané Rare: rash, urticaire, purpura (voir aussi affection du système immunitaire). Fréquence indéterminée: **PEAG** - pustulose exanthématique aiguë généralisée. Affections musculo -squelettiques et systémiques. Très rare: arthralgies, myalgies surviennent après 48 heures et jusqu'à 2 à 4 semaines après le début du traitement. Affections rénales et urinaires Très rare: néphrite interstitielle. Cette néphropathie est réversible à l'arrêt du traitement. Affections générales Très rare : des fièvres se développent parfois jusqu'à 48 h après le début du traitement. Troubles du métabolisme et de la nutrition Expérience après commercialisation: cas très rares d'acidose métabolique à trou anionique élevé rapportés lors de l'utilisation de flucloxacilline et paracétamol de façon concomitante, généralement en présence de facteurs de risque. Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles) : - Hypokaliémie. - Douleur œsophagienne et événements liés (œsophagite, brûlure œsophagienne, irritation de la gorge, douleur oropharyngée ou douleur buccale). **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Division Vigilance : Avenue Galilée 5/03 - 1210 BRUXELLES. Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be et e-mail: adr@afmps.be . **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy. crpv@chru-nancy.fr ; Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 ; Fax : (+33) 3 83 65 61 33 ; Ou Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la santé à Luxembourg. pharmacovigilance@ms.etat.lu ; Tél. : (+352) 247-85592 ; Fax : (+352) 247-95615.**Surdosage** En cas de troubles neurologiques avec convulsions, un traitement symptomatique s'impose (hydratation et diazépam). **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES - Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmacothérapeutique : antibiotique. Code ATC : J01CF05. STAPHYCID est un antibiotique à spectre étroit du groupe des isoxazolylpénicillines, il n'est pas inactivé par les bêta-lactamases staphylococciques. Microbiologie : STAPHYCID, par son action sur la synthèse de la paroi bactérienne, exerce un effet bactéricide sur les streptocoques, sauf ceux du groupe D (Ent. faecalis), et sur les staphylocoques y compris les souches productrices de bêta-lactamases. Il n'est pas actif sur les staphylocoques résistants à la méticilline. Les concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) de STAPHYCID sur les micro-organismes habituellement sensibles sont :

Micro-organisme	C.M.I.$_{50}$ (mg/l)	C.M.I.$_{90}$ (mg/l)
Staphylococcus aureus (ß-lactamase -)	≤ 1	≤ 1
Staphylococcus aureus (ß-lactamase +)	≤ 1	≤ 1
Streptococcus pneumoniae	< 0,03	0,03
Group A Streptococcus	< 0,03	0,13

Efficacité et sécurité cliniques : Des études prouvent que le risque de lésion hépatique induite par flucloxacilline augmente chez les sujets porteurs de l'allèle HLA-B*5701. Malgré cette forte association, seul 1 porteur sur 500-1000 développera une lésion hépatique. Par conséquent, la valeur prédictive positive du test de l'allèle HLA-B*5701 pour une lésion hépatique est très faible (0,12 %) et le dépistage routinier de cet allèle n'est pas recommandé. **Propriétés pharmacocinétiques** Absorption : STAPHYCID est stable en milieu acide et peut donc être administré par voie orale. Les pics des taux sériques en flucloxacilline obtenus après 1 heure sont, pour une administration orale à jeun de: - Poudre pour sirop 250 mg/5 ml: 8,8 mg/l. - Gélules 500 mg: 14,5 mg/l. La quantité totale absorbée par voie orale représente 50 à 55 % de la quantité administrée. Chez les personnes de plus de 50 ans, l'absorption reste constante, mais l'élimination est réduite, malgré que la biodisponibilité absolue ne change pas. Distribution : Le taux de liaison aux protéines sériques est de 95 %. STAPHYCID diffuse bien dans la plupart des tissus; dans les os, des concentrations actives de flucloxacilline de 11,6 mg/l (os compact) et 15,6 mg/l (os spongieux) sont retrouvées pour un taux sérique moyen de 8,9 mg/l. Passage de la barrière méningée : La flucloxacilline ne passe que dans une faible proportion dans le liquide céphalo-rachidien des sujets dont les méninges ne sont pas enflammées. Passage dans le lait maternel : La flucloxacilline est excrétée en petites quantités dans le lait maternel. Biotransformation : Chez les sujets normaux, environ 10 % de la flucloxacilline administrée sont métabolisés en acide pénicilloïque. La demi-vie d'élimination du STAPHYCID est de l'ordre de 53 minutes. Elimination : L'excrétion se fait principalement par le rein, 65,5 % de la dose administrée sont retrouvés sous forme active inchangée dans les urines endéans les 8 heures. Une faible partie de la dose administrée est excrétée dans la bile. L'excrétion du STAPHYCID est ralentie en cas d'insuffisance rénale. **Données de sécurité pré-clinique** Pas d'information supplémentaire. **DONNEES PHARMACEUTIQUES Liste des excipients** STAPHYCID 500 mg gélules : Stéarate de magnésium, gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer noir (E172) STAPHYCID 250 mg/ 5 ml poudre pour sirop : Benzoate sodique, saccharine sodique anhydre, citrate sodique anhydre, acide citrique anhydre, gomme xanthane (dérogation 41/385), saccharose, arômes secs de : orange sanguine synthétique (dérogation. 42/990) - tutti frutti synthétique (dérogation. 42/991), menthol synthétique (dérogation 42/992). **Incompatibilités** Sans objet. **Durée de conservation** STAPHYCID 500 mg gélules : 2 ans. STAPHYCID 250 mg/ 5ml poudre pour sirop : 2 ans, poudre sèche. Le sirop reconstitué est à conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C) et à utiliser dans les 14 jours de sa préparation. **Précautions particulières de conservation** Toutes les spécialités STAPHYCID sont à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Les gélules STAPHYCID sont à conserver à l'abri de l'humidité. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** STAPHYCID 500 mg, gélules se **présentent sous forme de gélules conditionnées sous plaquette de 8 unités. Il est disponible en boites de 8, 16 ou 32 gélules**. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **STAPHYCID 250 mg/ 5 ml, poudre pour sirop** se présente sous forme d'un flacon en verre brun (type III) de 125 ml, fermé par un bouchon à viser blanc (en PP) muni d'un dispositif de sécurité enfant, contenant une poudre destinée à la préparation de 80 ml de sirop et une cuillère doseuse (marquage CE) de 5 ml munie de graduations à 1,25 ml et 2,5 ml. **Précautions particulières d'élimination et manipulation** Pour la préparation de la poudre pour sirop, ajouter dans le flacon 49 ml d'eau purifiée et agiter bien. On obtiendra ainsi 80 ml de sirop. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** S.A. Laboratoires Pharmaceutiques TRENKER • Avenue Thomas Edison 32 • BE-1402 Thines **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Staphycid 500 mg, gélule : BE080604. Staphycid 250 mg/ 5 ml, poudre pour sirop : BE154804. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** 03/2021.

Staphycid

Staphycid 500 mg, gélule – Flucloxacilline sodique monohydratée
Staphycid 250 mg/ 5 ml, poudre pour sirop – Flucloxacilline magnésique octahydratée

L'antibiotique de premier choix pour les infections de la peau*

** Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire édition 2021 BAPCOC https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/guide_belge_bapcoc_fr_2021_a4.pdf*

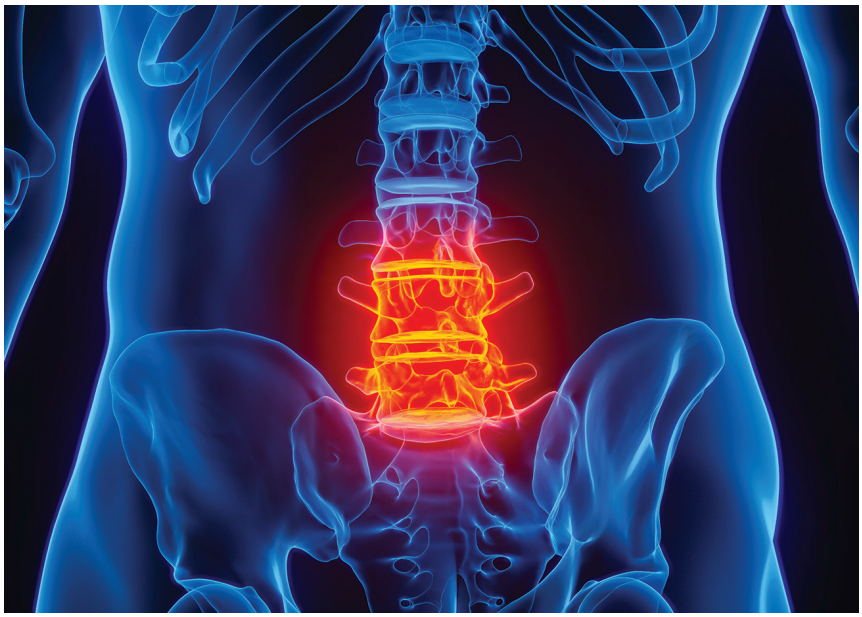
Remboursement : **80%**

	Prix public (TVA incluse)
Staphycid 500 mg, 16 gélules	€ 11,18
Staphycid 500 mg, 32 gélules	€ 17,81
Staphycid 250 mg / 5 ml, 80 ml	€ 8,51

Passion for family health

Trenker laboratoires

©trenker_2022-04-25A



La spondylodiscite

La spondylodiscite (SPd) est une infection du disque intervertébral (discite) et des plateaux vertébraux adjacents.

Épidémiologie

La SPd est une infection relativement rare qui se rencontre chez l'adulte et chez l'enfant. Son incidence est de l'ordre de 5-6/100.000 patients-années, plus importante au-delà de 70 ans.

La SPd représente 2 à 7% des ostéomyélites, toucherait 2 fois plus les hommes que les femmes et est de plus en plus fréquente suite d'une part à l'augmentation des populations à risque et des interventions sur le rachis des patients âgés polymorbides, et d'autre part à l'amélioration des méthodes diagnostiques.

Différents facteurs lui sont associés: le grand âge, une intervention diagnostique ou thérapeutique récente sur la colonne vertébrale (même peu invasive), le diabète de type 2 (10-30%), l'alcoolisme/la cirrhose (10%), l'immunosuppression (5%), la présence d'un cathéter permanent (dialyse) et la toxicomanie par voie intraveineuse.

Lors d'une intervention sur la colonne, il existe une relation directe entre la survenue d'une SPd iatrogène et le temps d'instrumentation.

Physiopathologie

La SPd est le plus souvent d'origine hématogène (70%). Le point de départ est identifié dans la moitié des cas et est généralement urinaire, pulmonaire ou cutané. Il s'agit alors souvent d'un germe pyogène. Il faut se rappeler que pour la partie antérieure du corps vertébral, la même artère segmentaire irrigue le plateau supérieur de la vertèbre sous-jacente et le plateau inférieur de la vertèbre sus-jacente alors que le disque lui-même n'est pas vascularisé.

Il n'est donc pas rare que l'infection débute en 2 sites avant de se propager au disque et vers l'arrière, voire aux zones paravertébrales et à l'espace péridural.

Les autres cas (30%) sont généralement d'origine iatrogène, par inoculation directe d'un germe dans le disque ou les tissus mous à la faveur d'une procédure diagnostique ou thérapeutique. L'infection évolue alors par contiguïté.

Chez l'enfant, la métaphyse vertébrale (listel marginal proche du bord externe du plateau) peut être à l'origine de l'infection.

En cas de germe indolent comme la brucellose, l'infection peut rester circonscrite au coin vertébral antérieur.

Pour la tuberculose (maladie de Pott), la progression de l'infection se fait préférentiellement sous le ligament longitudinal antérieur; le disque intervertébral, pauvre en oxygène, ne sera touché que très tardivement et il est possible que l'infection saute un ou plusieurs espaces intersomatiques.

Clinique

La spondylodiscite peut se présenter sous forme aiguë, subaiguë ou chronique.

Elle se localise préférentiellement au niveau lombaire (50% + 5% pour la charnière dorso-lombaire et 5% pour la charnière lombo-sacrée). La colonne dorsale est touchée dans 30%

> «Lors d'une intervention sur la colonne, il existe une relation directe entre la survenue d'une SPd iatrogène et le temps d'instrumentation.»

des cas et la cervicale dans 10%. Plusieurs niveaux non contigus peuvent être atteints.

Le tableau clinique classique est une rachialgie aigüe, intense et fébrile mais il n'est présent que dans 35% des cas.

La douleur rachidienne (> 90% des patients) est de type inflammatoire; elle apparait 1 à 2 semaines après l'intervention dans les cas iatrogènes. Elle est typiquement intense, brutale ou trainante, tenace et permanente. Elle se manifeste la nuit ou le matin (au chant du coq); elle ne s'améliore pas avec le repos et le patient ne trouve pas de position antalgique.

Une douleur chronique d'horaire mécanique mais particulièrement constante (sans répit) et en lente aggravation est aussi évocatrice (15% des cas). L'irradiation radiculaire n'est pas la règle au début.

Quel que soit le niveau atteint, la douleur est souvent ressentie jusqu'à 2 ou 3 niveaux plus bas que le niveau lésé.

La raideur, due aux contractures des muscles paravertébraux, est retrouvée dans 97-100% des cas.

La fièvre est inconstante et concerne, au moment du diagnostic, 43-70% des SPd.
Une altération de l'état général de type anorexie avec perte de poids est souvent présente.

Les **signes neurologiques** déficitaires radiculaires ou médullaires (10-30%) signent la gravité de la pathologie. La paraplégie d'emblée est exceptionnelle.

Complications

Certaines sont fréquentes et peu graves: constipation (suite à la douleur, l'alitement, le traitement morphinique), intolérance aux antibiotiques (Ab) ou aux antalgiques, escarres de décubitus,…

D'autres sont rares mais souvent graves:

- *L'endocardite*, cause ou conséquence de la SPd, est associée à 20-25% des cas, plus particulièrement pour les SPd à streptocoque ou entérocoque et chez certains patients à risque (valvulopathie, prothèse valvulaire, abcès dentaire fébrile,…).
- L'atteinte neurologique par compression médullaire (abcès ou épidurite) ou par ischémie médullaire (vascularite).
- La déformation du rachis par destruction osseuse, surtout dans les SPd évoluées ou la maladie de Pott.

Diagnostic

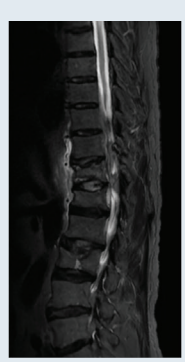
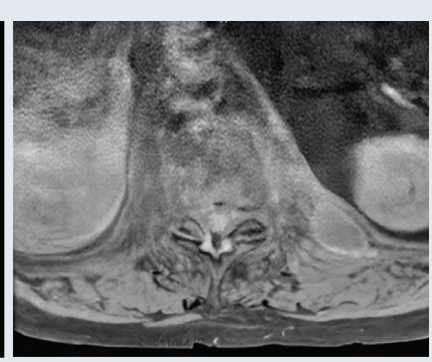
Le diagnostic est souvent tardif, le tableau classique rachialgie/fièvre faisant défaut dans plus de la moitié des cas. Ceci est encore compliqué par le fait qu'en cas de dissémination hématogène, les signes liés au site d'infection primaire accaparent l'attention.

On ne trouve que ce que l'on cherche… L'évocation du diagnostic de SPd est avant tout clinique: le médecin doit y être attentif malgré la rareté de la pathologie et utilisera systématiquement les signaux d'alerte («*red flags*») en cas de lombalgie (Tableau 1).

Le diagnostic doit être précoce et précis: localisation unique ou multi-

Tableau 1. Signaux d'alerte cliniques d'une lombalgie spécifique justifiant un bilan complémentaire

Age < 20 ans ou > 50 ans
Douleur à prédominance nocturne, non soulagée par le repos, augmentant malgré le traitement antalgique
Raideur matinale > 1h
Antécédent de cancer, altération de l'état général, perte de poids
Traitement immunosuppresseur, par corticoïdes
Fièvre, infection récente
Intervention rachidienne récente
Cathéter permanent
Ostéoporose, traumatisme conséquent
Troubles sphinctériens, déficit moteur
Originaire d'un pays à forte endémie tuberculeuse
Toxicomanie IV

Prix public : 78,69 €
Vaccination remboursée*

▼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 :** Apexxnar, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (20-valent, adsorbé). **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Une dose (0,5 ml) contient : Polyoside pneumococcique sérotype $1^{1,2}$: 2,2 µg; $3^{1,2}$: 2,2 µg; $4^{1,2}$: 2,2 µg; $5^{1,2}$: 2,2 µg; $6A^{1,2}$: 2,2 µg; $6B^{1,2}$: 4,4 µg; $7F^{1,2}$: 2,2 µg; $8^{1,2}$: 2,2 µg; $9V^{1,2}$: 2,2 µg; $10A^{1,2}$: 2,2 µg; $11A^{1,2}$: 2,2 µg; $12F^{1,2}$: 2,2 µg; $14^{1,2}$: 2,2 µg; $15B^{1,2}$: 2,2 µg; $18C^{1,2}$: 2,2 µg; $19A^{1,2}$: 2,2 µg; $19F^{1,2}$: 2,2 µg; $22F^{1,2}$: 2,2 µg; $23F^{1,2}$: 2,2 µg; $33F^{1,2}$: 2,2 µg, [1]Conjugué à la protéine vectrice CRM_{197} (environ 51 µg par dose). [2]Adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,125 mg d'aluminium par dose). **FORME PHARMACEUTIQUE** : Suspension injectable. Le vaccin se présente sous la forme d'une suspension blanche homogène. **INFORMATIONS CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** Immunisation active pour la prévention des maladies invasives et des pneumonies causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les personnes âgées de 18 ans et plus. Voir rubriques 4.4 et 5.1 pour des informations sur la protection contre des sérotypes pneumococciques spécifiques. Apexxnar doit être utilisé conformément aux recommandations officielles. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : *Personnes âgées de 18 ans et plus* : Apexxnar doit être administré en dose unique aux personnes âgées de 18 ans et plus. La nécessité d'une revaccination avec une dose ultérieure d'Apexxnar n'a pas été établie. Aucune donnée sur la vaccination séquentielle avec d'autres vaccins pneumococciques ou une dose de rappel n'est disponible pour Apexxnar. D'après l'expérience clinique acquise avec Prevenar 13 (un vaccin pneumococcique conjugué composé de 13 conjugués polysaccharidiques également présents dans Apexxnar), si l'utilisation du vaccin pneumococcique polyosidique 23valent (Pneumovax 23 [PPSV23]) est jugée appropriée, Apexxnar doit être administré en premier. *Population pédiatrique* : La sécurité et l'efficacité d'Apexxnar chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. *Populations particulières* : Il n'existe aucune donnée avec Apexxnar dans les populations particulières. Les données disponibles issues des études cliniques menées avec Prevenar 13 (un vaccin pneumococcique conjugué composé de 13 conjugués polysaccharidiques également présents dans Apexxnar) sont limitées chez les adultes présentant un risque plus élevé d'infection pneumococcique, soit des personnes immunodéprimées, soit après une greffe de moelle osseuse. Sur la base de ces données, la posologie suivante a été recommandée pour Prevenar 13 : -Il a été recommandé aux personnes présentant un risque plus élevé d'infection pneumococcique (par exemple, les personnes atteintes de drépanocytose ou d'infection par le VIH), y compris celles qui ont déjà été vaccinées avec 1 ou plusieurs doses de PPSV23, de recevoir au moins 1 dose de Prevenar 13. -Chez les personnes ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), le schéma vaccinal recommandé avec Prevenar 13 comprenait 4 doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination comprenait 3 doses, la première dose étant administrée 3 à 6 mois après la GCSH et avec un intervalle d'au moins 1 mois entre les doses. Une dose de rappel était recommandée 6 mois après l'administration de la troisième dose. *Mode d'administration* : Pour administration par voie intramusculaire uniquement. Une dose (0,5 ml) d'Apexxnar doit être administrée par voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde, en prenant soin d'éviter l'injection dans ou à proximité des nerfs et des vaisseaux sanguins. Pour les instructions concernant la manipulation du vaccin avant administration, voir la rubrique 6.6. **Contre-indications :** Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients mentionnés, ou à l'anatoxine diphtérique.
Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : Ne pas injecter Apexxnar par voie intravasculaire. Traçabilité : Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés. Hypersensibilité : Comme pour tout vaccin injectable, un traitement et une surveillance médicale appropriés doivent toujours être disponibles en cas de réaction anaphylactique rare après l'administration du vaccin. Maladie concomitante : La vaccination doit être reportée chez les personnes présentant une affection fébrile sévère aiguë. Toutefois, la présence d'une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas entraîner le report de la vaccination. Thrombopénie et troubles de la coagulation : Le vaccin doit être administré avec prudence aux personnes souffrant de thrombopénie ou d'un trouble de la coagulation, car des saignements peuvent survenir après une administration intramusculaire. Le risque de saignement chez les patients atteints de troubles de la coagulation doit être soigneusement évalué avant l'administration intramusculaire de tout vaccin, et l'administration sous-cutanée doit être envisagée si le bénéfice potentiel l'emporte clairement sur les risques. Protection contre les infections pneumococciques : Apexxnar protège uniquement contre les sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* inclus dans le vaccin, et ne protège pas contre d'autres micro-organismes qui provoquent des maladies invasives ou des pneumonies. Comme tout vaccin, Apexxnar peut ne pas protéger toutes les personnes vaccinées contre les infections invasives à pneumocoque ou les pneumonies. Pour obtenir les informations épidémiologiques les plus récentes dans votre pays, vous devez consulter l'organisation nationale compétente. Personnes immunodéprimées : Les données de sécurité et d'immunogénicité d'Apexxnar ne sont pas disponibles pour les groupes immunodéprimés. La vaccination doit être envisagée au cas par cas. D'après l'expérience acquise avec les vaccins pneumococciques, certaines personnes présentant une immunocompétence altérée peuvent avoir des réponses immunitaires réduites à Apexxnar. Les personnes dont la réponse immunitaire est altérée, que ce soit en raison de l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur, d'un défaut génétique, d'une infection par le VIH ou d'autres causes, peuvent avoir une réponse en anticorps réduite à l'immunisation active. La pertinence clinique de ce phénomène est inconnue. Les données de sécurité et d'immunogénicité de Prevenar 13 (un vaccin pneumococcique conjugué composé de 13 conjugués polysaccharidiques également présents dans Apexxnar) sont disponibles pour un nombre limité de personnes infectées par le VIH ou ayant subi une GCSH. Chez les adultes de tous les groupes d'âge étudiés, les critères formels de non-infériorité ont été respectés bien que des moyennes géométriques des titres numériquement plus faibles aient été observées avec Apexxnar pour la plupart des sérotypes par rapport à Prevenar 13 ; cependant, la pertinence clinique de cette observation pour les personnes immunodéprimées est inconnue. Excipient : Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».
Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Des vaccins injectables différents doivent toujours être administrés dans des sites de vaccination différents. Ne pas mélanger Apexxnar avec d'autres vaccins/médicaments dans la même seringue.
Effets indésirables : Résumé du profil de sécurité : *Participants âgés de 18 ans et plus* : La sécurité d'Apexxnar a été évaluée chez 4 552 participants âgés de 18 ans et plus dans six essais cliniques (deux de phase I, un de phase II et trois de phase III), et chez 2 496 participants dans les groupes témoins. Dans les essais de phase III, 4 263 participants ont reçu Apexxnar. Ceux-ci incluaient 1 798 participants âgés de 18 à 49 ans, 334 participants âgés de 50 à 59 ans et 2 131 participants âgés de 60 ans et plus (1 138 étaient âgés de 65 ans et plus). Parmi les participants ayant reçu Apexxnar au cours des essais de phase III, 3 639 étaient naïfs de vaccins pneumococciques, 253 avaient déjà reçu Pneumovax 23 (vaccin pneumococcique polyosidique [23valent] ; PPSV23) (≥ 1 à ≤ 5 ans avant le recrutement), 246 avaient déjà reçu Prevenar 13 uniquement (≥ 6 mois avant le recrutement), et 125 avaient déjà reçu Prevenar 13 suivi de PPSV23 (dose de PPSV23 ≥ 1 an avant le recrutement). Les participants à l'essai B7471007 de phase III (étude pivot 1007), ont été évalués en vue de détecter des événements indésirables pendant 1 mois après la vaccination, et des événements indésirables graves jusqu'à 6 mois après la vaccination. Cette étude a inclus 447 participants âgés de 18 à 49 ans, 445 participants âgés de 50 à 59 ans, 1 985 participants âgés de 60 à 64 ans, 624 participants âgés de 65 à 69 ans, 319 participants âgés de 70 à 79 ans et 69 participants âgés de ≥ 80 ans. Chez les participants âgés de 18 à 49 ans des études 1007 et essai de phase III B7471008 (étude de cohérence de lot 1008), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la douleur au site d'injection (79,2 %), la douleur musculaire (62,9 %), la fatigue (46,7 %), les céphalées (36,7 %) et la douleur articulaire (16,2 %). Chez les participants âgés de 50 à 59 ans de l'étude 1007, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la douleur au site d'injection (72,5 %), la douleur musculaire (49,8 %), la fatigue (39,3 %), les céphalées (32,3 %) et la douleur articulaire (15,4 %). Chez les participants âgés de ≥ 60 ans de l'étude 1007, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la douleur au site d'injection (55,4 %), la douleur musculaire (39,1 %), la fatigue (30,2 %), les céphalées (21,5 %) et la douleur articulaire (12,6 %). Ces effets ont généralement été d'intensité légère ou modérée et ont disparu quelques jours après la vaccination. L'étude de phase III B7471006 (étude 1006) a évalué Apexxnar chez des participants âgés de ≥ 65 ans avec un statut pneumococcique antérieur variable (ayant reçu PPSV23, Prevenar 13 ou Prevenar 13 suivi de PPSV23). Au cours de cette étude, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les participants étaient similaires à la fréquence de ceux décris chez les participants âgés de ≥ 60 ans dans l'étude 1007, avec une douleur au point d'injection légèrement plus élevée (61,2 %) chez les participants ayant déjà reçu Prevenar 13, et des douleurs articulaires (16,8 %) chez les participants ayant déjà reçu Prevenar 13 suivi de PPSV23. Liste des effets indésirables sous forme de tableau : Des listes d'effets indésirables issus des essais cliniques de phase III et de l'expérience post-commercialisation sont présentées ci-dessous sous forme de tableau. *Effets indésirables issus des essais cliniques* : Étant donné qu'Apexxnar contient les mêmes conjugués polysaccharidiques capsulaires spécifiques de 13 sérotypes et les mêmes excipients vaccinaux que Prevenar 13, les effets indésirables déjà identifiés pour Prevenar 13 ont été adoptés pour Apexxnar. Le tableau 1 présente les effets indésirables rapportés au cours des essais de phase III d'Apexxnar, en fonction de la fréquence la plus élevée parmi les effets indésirables, les réactions locales ou les événements systémiques après vaccination dans n'importe quel groupe Apexxnar. Au cours des essais cliniques, le profil de sécurité d'Apexxnar a été similaire à celui de Prevenar 13. Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié par rapport à Prevenar 13. Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes, par ordre décroissant de fréquence et de gravité. La fréquence est définie comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1. Effets indésirables observés lors des essais cliniques portant sur Apexxnar :** *Affections du système immunitaire* : **Peu fréquent : Réaction d'hypersensibilité incluant œdème de la face, dyspnée, bronchospasme.** *Troubles du métabolisme et de la nutrition* : **Fréquence indéterminée : Appétit diminué**[a]. *Affections du système nerveux* : **Très fréquent : Céphalées.** *Affections gastro-intestinales* : **Peu fréquent : Diarrhée**[a], Nausées, Vomissements[a]. *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : **Peu fréquent : Rash**[a], Angio-œdème. *Affections musculo-squelettiques et systémiques* : **Très fréquent : Douleur articulaire, Douleur musculaire.** *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* : **Très fréquent : Douleur/sensibilité au site de vaccination, Fatigue ; Fréquent : Induration/gonflement au site de vaccination**[a], Érythème au site de vaccination[a], Fièvre ; Peu fréquent : Prurit au site de vaccination, Lymphadénopathie, Urticaire au site de vaccination, Frissons[a]. Fréquence indéterminée : Limitation des mouvements du bras[a]. [a]**Événement rapporté au cours des essais cliniques portant sur Prevenar 13 à une fréquence définie comme « très fréquent » (≥ 1/10). Un appétit diminué et une limitation des mouvements du bras n'ont pas été rapportés dans les essais de phase III portant sur Apexxnar chez l'adulte ; par conséquent, la fréquence est définie comme « fréquence indéterminée ».** *Effets indésirables issus de l'expérience post-commercialisation* : Le tableau 2 inclut les effets indésirables qui ont été spontanément rapportés lors de l'utilisation de Prevenar 13 au cours de la période post-commercialisation, pouvant également survenir avec Apexxnar. L'expérience de sécurité post-commercialisation avec Prevenar 13 est pertinente pour Apexxnar, car Apexxnar contient tous les composants (conjugués polysaccharidiques et excipients) de Prevenar 13. Ces événements ont été rapportés volontairement par une population de taille incertaine. Par conséquent, il n'est pas possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir, pour tous les événements, une relation de cause à effet avec l'exposition au vaccin. **Tableau 2. Effets indésirables de Prevenar 13 rapportés au cours de l'expérience post-commercialisation :** *Affections du système immunitaire* **: Fréquence indéterminée : Réaction anaphylactique/ anaphylactoïde, y compris choc.** *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : **Fréquence indéterminée : Érythème polymorphe.** *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* **: Fréquence indéterminée : Dermatite au site de vaccination.** Événements rapportés spontanément au cours de l'expérience post-commercialisation de Prevenar 13 ; par conséquent, les fréquences n'ont pas pu être estimées à partir des données disponibles et sont considérées comme indéterminées. Informations supplémentaires concernant les populations particulières dans les études avec Prevenar 13 : Les participants âgés de ≥ 18 ans infectés par le VIH présentent des fréquences d'effets indésirables similaires à celles du tableau 1, à l'exception de la fièvre (5 % à 18 %) et des vomissements (8 % à 12 %) qui ont été très fréquents et des nausées (< 1 % à 3 %) qui ont été fréquentes. Les participants âgés de ≥ 18 ans ayant subi une GCSH présentent des fréquences d'effets indésirables similaires à celles du tableau 1, à l'exception de la fièvre (4 % à 15 %), des vomissements (6 % à 21 %) et de la diarrhée (25 % à 36 %) qui ont été très fréquents. 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* : l'Agence Fédérale des médicaments et des produits de Santé - Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles (site internet: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@afmps.be). *Luxembourg*: Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, Rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm (site internet: https:// guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html; e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/21/1612/001 à 006. **DÉLIVRANCE :** Sur prescription médicale. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : 14 février 2022. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 09/2022.

Portraits d'acteurs.

APEXXNAR® ▼
Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (20-valent, adsorbed)

Pfizer

APEXXNAR® (PCV 20), le nouveau vaccin anti-pneumococcique conjugué pour les adultes :[1-3]

- Protège vos patients contre **20 sérotypes** de *Streptococcus pneumoniae* en une seule dose
- Développé sur base de l'**expérience clinique** de Pfizer avec Prevenar 13™
- **Recommandé** par le Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses pour vos patients à risque

*En accord avec les recommandations luxembourgeoises du Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses relatives à la vaccination contre le pneumocoque. Modification de la Convention publiée le 10/10/2022. https://legilux.public.lu/eli/etat/leg/conv/2022/09/28/a510/jo

Références :

1. Apexxnar (Vaccin pneumococcique polyosidique conjugué 20-valent). Résumé des caractéristiques du produit. https://basededonneesdesmedicaments.be/usage-humain
2. Prevenar 13. Résumé des caractéristiques du produit. https://basededonneesdesmedicaments.be/usage-humain
3. Recommandations pour la vaccination contre le pneumocoque pour les populations à risque ou âgées de 65 ans et plus - 2022/09 – par le Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses : https://sante.public.lu/dam-assets/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/infection-pneumocoques/csmi-recommandation-vaccination-pcv-personnes-agees-ou-a-risque.pdf

221156 - 10/2022

ple et niveau(x) atteint(s), extension (osseuse, épidurale, paravertébrale), complications neurologiques ou infectieuses (abcès). Il aura pour premier objectif d'identifier le germe responsable avant l'initiation de l'antibiothérapie.

Au niveau biologique, une augmentation des marqueurs inflammatoires sanguins (75-98%) sont caractéristiques de l'évolution aiguë alors qu'ils peuvent être quasi normaux lors d'une évolution chronique.

La CRP est augmentée dans 90-98% des cas, l'hyperleucocytose neutrophilique est plus inconstante. Chez le patient opéré, une ré-augmentation de la CRP après phase de diminution ou normalisation (qui a généralement lieu entre le 6e et le 14e jour post-opératoire) doit alerter.

Les sérologies bactériennes n'ont pas d'intérêt sauf dans le contexte particulier de brucellose (éleveur).

L'imagerie est une étape indispensable. Bien que le gold standard pour confirmer le diagnostic soit l'IRM avec injection de gadolinium, *la radiographie standard (Rx)* reste l'examen de première intention et doit être systématiquement réalisée. Elle a une faible sensibilité et une faible spécificité.

Elle est souvent normale au cours des premières semaines (ce qui ne peut exclure le diagnostic). Elle sera cependant utile au diagnostic différentiel, à l'évaluation de la destruction vertébrale et au suivi de la progression de la maladie (la condensation des plateaux étant un critère fiable de guérison de l'infection).

L'IRM (plan sagittal et axial ± coronal, séquences T1, T2, en saturation de graisse, avec injection de contraste) a une sensibilité de 92% et une spécificité de 96%, ce qui en fait la méthode la plus performante, bien qu'elle ait certaines limites.

Chez un quart des patients, les images sont atypiques, les lésions sont parfois discrètes si l'examen est très précoce (< 5 jours) ou si le patient est sous Ab. La distinction entre les remaniements habituels liés à une chirurgie du rachis et le début d'une infection est parfois complexe.

Un *CT-scanner* sera réalisé en alternative à l'IRM en cas de contre-indication. Les signes sont plus précoces qu'en Rx (50% d'anomalies dans les 2 premières semaines). Le scanner à contraste amélioré peut mieux diagnostiquer les abcès paravertébraux que l'IRM; le scanner est aussi utile pour guider la biopsie à l'aiguille fine ou la mise en place d'un drain d'abcès.

Identifier le germe

Trois paires d'*hémocultures* (aérobies/anaérobies) seront toujours prélevées, à des sites différents, à plusieurs heures d'intervalle et avant l'initiation d'Ab, idéalement lors d'un pic fébrile pour optimaliser la sensibilité.

Leur rendement est de 50% pour les germes pyogènes en l'absence de fièvre. L'agent pathogène sera identifié dans 25-59% des hémocultures, jusqu'à 70% si le patient n'a pas reçu d'Ab.

La *ponction-biopsie disco-vertébrale* (PBDV) sera envisagée d'emblée et devrait être systématiquement réa-

> «La SPd est une infection relativement rare qui se rencontre chez l'adulte et chez l'enfant. Son incidence est de l'ordre de 5-6/100.000 patients-années, plus importante au-delà de 70 ans.»

lisée si les hémocultures sont négatives à 48h.

Sous contrôle scanner, elle prélèvera 5 à 6 échantillons, dans des conditions d'asepsie stricte, et se terminera par l'aspiration du liquide de rinçage de l'espace discal. Les prélèvements seront adressés en bactériologie, mycologie, histologie et pour d'éventuels tests PCR (patient sous Ab).

Les hémocultures seront répétées d'office au plus tard 4h après la biopsie. La PBDV sous scanner réalisée avant Ab permet d'identifier le germe dans 70% des cas. La culture doit être prolongée 3 semaines. Si le germe n'est toujours pas identifié, une 2e PBDV voire une *biopsie chirurgicale* peut être envisagée.

En cas d'atteinte hématogène, la **recherche du foyer primaire** fait partie intégrante du bilan: des prélèvements multisites sont réalisés: bactériologie urinaire, frottis de plaie ou d'abcès, recherche de pneumonie, d'endocardite bactérienne…

Même si tous les prélèvements sont négatifs, le diagnostic ne peut être exclu; il faudra penser alors aux mycobactéries.

Le **diagnostic différentiel** concerne toutes les causes de rachialgie, allant de l'arthrose jusqu'à la tumeur vertébrale en passant par les spondylarthropathies inflammatoires.

Bactériologie

La spondylodiscite est généralement une infection mono-bactérienne mais peut être polymicrobienne notamment en cas de sepsis abdominal primitif.

En Europe, plus de 50% des cas sont causés par *Staphylococcus aureus (S.aureus)* alors qu'au niveau mondial *Mycobacterium tuberculosis (BK)* est dominant, *Brucella spp* n'étant pas rare dans les régions endémiques.

Les entérobactéries sont quant à elles responsables de 7-33% des cas, parmi lesquelles *Escherichia Coli, Proteus spp, Klebsiella spp* et *Enterobacter spp* sont le plus souvent rapportées; elles sont associées aux infections urinaires et à l'âge avancé.

D'autres bacilles Gram négatif, des streptocoques ainsi que des germes anaérobies peuvent être impliqués.

Lors d'une infection post-chirurgicale, on retrouve aussi des staphylocoques à coagulase négative et des *Cutibacterium acnes* surtout lorsque du matériel d'ostéosynthèse a été implanté.

Les mycobactéries non BK ou les champignons sont plus rares et décrits principalement chez les immunodéprimés ou chez les porteurs d'un cathéter à demeure.

Traitement

L'objectif du traitement est prioritairement l'élimination de l'infection mais il concerne aussi l'antalgie et la stabilisation du segment atteint. La prise en charge est d'office pluridisciplinaire en hospitalisation.

L'antibiothérapie empirique n'est pas une bonne option et doit être évitée: il est indispensable d'investir dans la recherche du germe impliqué.

La seule exception à cette règle est le patient en choc septique ou très immunodéficient chez qui une antibiothérapie probabiliste sera débutée d'emblée après les hémocultures.

L'établissement d'un consensus thérapeutique est rendu difficile par l'hétérogénéité de la gravité de l'infection (qui dépend du germe mais aussi du patient) ainsi que par la diversité des résultats des études cliniques.

Il existe cependant un consensus sur le fait que les Ab empiriques ne devraient être initiés qu'une fois l'agent pathogène identifié. Il n'y a pas de consensus sur la durée ou les modalités de l'antibiothérapie ciblée (variant de 6 semaines à 3 mois selon les publications, par voie parentérale prolongée ou relai oral précoce).

Selon l'étude rétrospective de Bernard et al[1], il semblerait qu'un traitement de 6 semaines (intraveineux pendant une période médiane de 14 jours avec relai oral dans cette étude) ne soit pas inférieur à un traitement de 12 semaines en terme de taux de guérison à 1 an, sans que des sous-groupes qui nécessiteraient un traitement plus long n'aient pu être définis. Il y avait cependant des preuves que l'âge avancé (> 75 ans) et *S. aureus* sont des facteurs de risque d'échec de l'antibiothérapie.

Une autre étude rétrospective[2] a corrélé le succès du traitement à sa

durée et a identifié des facteurs de risque de récidive: infection à MRSA (methicilline-resistant *S. aureus*), abcès paravertébral ou abcès du psoas non drainé et insuffisance rénale sévère

Les lignes directrices de l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA)[3] considèrent adéquat un traitement de 6 semaines chez la plupart des patients avec SPd aspécifique et proposent un traitement oral comme alternative possible au traitement parentéral si l'Ab a une bonne biodisponibilité orale.

En cas de germe inconnu, un Ab couvrant les pathogènes les plus courants doit être administré tout en tenant compte de la pénétration osseuse.

La BAPCOC (*Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee*) recommande un traitement de 42 jours.

En cas de récidive, en présence d'un abcès non drainable, chez le patient immunodéprimé et chez les patients avec implant au niveau de la colonne, la durée recommandée est de 12 semaines[4].

La spondylodiscite brucelleuse ou tuberculeuse nécessite un traitement adapté d'au moins 6 mois.

L'antalgie fait partie intégrante du traitement. On aura recours aux antalgiques classiques dont les morphiniques.

Une orthèse inclinable peut soulager le segment affecté. Aucun corset ne stabilise une déformation en amont de D9. De plus, il est difficile d'en faire porter aux patients obèses, en mauvaise santé et à la peau fragile.

L'alitement prolongé n'est plus recommandé: la verticalisation sera précoce, dès que la douleur le permet, tout en garantissant la sécurité neurologique.

En cas d'abcès du psoas, le drainage percutané de l'abcès (guidé par échographie ou scanner) est un complément utile.

Une indication chirurgicale sera posée dans les cas suivants:

- Echec d'identification du germe (biopsie chirurgicale ± débridement, geste de drainage, de stabilisation…).
- Déficit neurologique (partiel ou complet) par compression médullaire ou de la queue de cheval.
- Abcès paravertébral > 2,5 cm (avec ou sans déficit neurologique).
- Empyème intra-spinal.
- Instabilité rachidienne: cyphose segmentaire (> 15°), effondrement du corps vertébral > 50%, translation > 5 mm.
- Etat septique, échec du traitement conservateur (bactériémie soutenue malgré une antibiothérapie adaptée).

Suivi

Une surveillance clinique (notamment neurologique) et biologique est indispensable, quotidienne au début. On considère que la diminution de la CRP de 50% indique que l'Ab est efficace.

La répétition de l'IRM n'est utile qu'en l'absence d'amélioration clinique ou d'apparition de signes neurologiques ou encore si la Rx montre des signes d'aggravation. Elle peut en effet parfois donner une fausse impression d'évolution péjorative chez un patient en voie de guérison.

Pronostic

Chez les patients fragiles, la mortalité reste élevée, de l'ordre de 10%.

Un syndrome neurologique déficitaire lié à la déformation ou aux abcès péridauraux a un pronostic très sombre s'il est complet alors qu'il récupère souvent s'il est partiel

Que faut-il retenir?

La spondylodiscite est une infection grave, grevée de mortalité. Le clinicien s'aidera des *red flags* de lombalgie afin de poser un diagnostic précoce.

Tout sera mis en œuvre pour identifier le germe responsable avant l'initiation d'une antibiothérapie ciblée prolongée. ■

> «L'antalgie fait partie intégrante du traitement. On aura recours aux antalgiques classiques dont les morphiniques.»

Références et sources:
(1) Bernard L, Dinh A, Ghout I, et al. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. Lancet 2015;385:875-82.
(2) Park KH, Cho OH, Lee JH, et al. Optimal duration of antibiotic therapy in patients with hematogenous vertebral osteomyelitis at low risk and high risk of recurrence. Clin Infect Dis. 2016;62:1262–1269.
(3) Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, et al. Infectious Diseases Society of America (IDSA): clinical practice for the diagnosis and therapy of native vertebral osteomyelitis in adults. Clin Infect Dis. 2015;61:26–46
(4) Recommandations de traitements anti-infectieux en milieu hospitalier SBIMC 2017 V_01 – Consulté le 24/11/22
Herren C, Jung N, Pishnamaz M, Breuninger M, Siewe J, Sobottke R. Spondylodiscitis: Diagnosis and Treatment Options. Dtsch Arztebl Int. 2017 Dec 25;114(51-52):875-882. doi: 10.3238/arztebl.2017.0875. PMID: 29321098; PMCID: PMC5769318.

taltz™
(ixekizumab)

olumiant®
(baricitinib) tablets

PP-LI-BE-0010 - January 2022

Infections urinaires: la pyélonéphrite aiguë

L'arbre urinaire représente le deuxième site le plus fréquent d'infections bactériennes après l'arbre respiratoire. Les tableaux cliniques varient nettement dans leur symptomatologie et leur gravité en fonction du terrain du patient et du site anatomique atteint.

Dr Isabelle Catala

L'arbre urinaire est physiologiquement stérile, en dehors de l'urètre distal qui est colonisé par la flore périnéale. C'est à partir de la flore urétrale, et par voie ascendante, que l'arbre urinaire est le plus souvent colonisé. Plus rarement, on décrit des pyélonéphrites d'origine hématogène en particulier en cas de bactériémie (notamment à staphylocoque ou à *Candida*).

Les infections urinaires masculines sont favorisées par l'existence d'un obstacle sous-urétral responsable d'une mauvaise vidange vésicale : hyperplasie bénigne de prostate (HBP), cancer de la prostate ou sténose urétrale.

Quelles bactéries?

Sur le plan bactériologique *Escherichia coli* est au premier rang avec 60 à 80% des germes identifiés, toutes formes cliniques confondues. Il est retrouvé dans 70 à 95% des cystites simples et 85 à 90% des pyélonéphrites aiguës. Depuis une dizaine d'années, des résistances bactériennes, variables selon les tableaux cliniques et le terrain, sont décrites dans les colonisations à *E. coli*: amoxicilline 45%, triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) 23%, fluoroquinolone 10 à 25%.

La résistance de *E. coli* aux céphalosporines de 3e génération (C3G) injectables progresse dans les infections urinaires communautaires. Elle est actuellement proche de 5% avec une grande variabilité selon la présentation clinique, le terrain et la région. La production d'une bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) est le principal mécanisme de résistance.

Les autres germes les plus fréquemment retrouvés sont les entérocoques, les staphylocoques et le *pseudomonas.* Le risque de résistance est majoré en cas d'antibiothérapie récente (< 6 mois) ou de voyage dans une zone endémique, en particulier pour les fluoroquinolones.

Dans quel cas suspecter une résistance aux fluoroquinolones?

- Antibiothérapie récente (< de 3 mois).
- Hospitalisation récente (< de 3 mois).
- Traitement par fluoroquinolones datant de moins de 6 mois.

Dans ces trois cas, la prise en charge repose sur l'administration de fluoroquinolones et d'une dose de ceftriaxone ou d'aminosides.

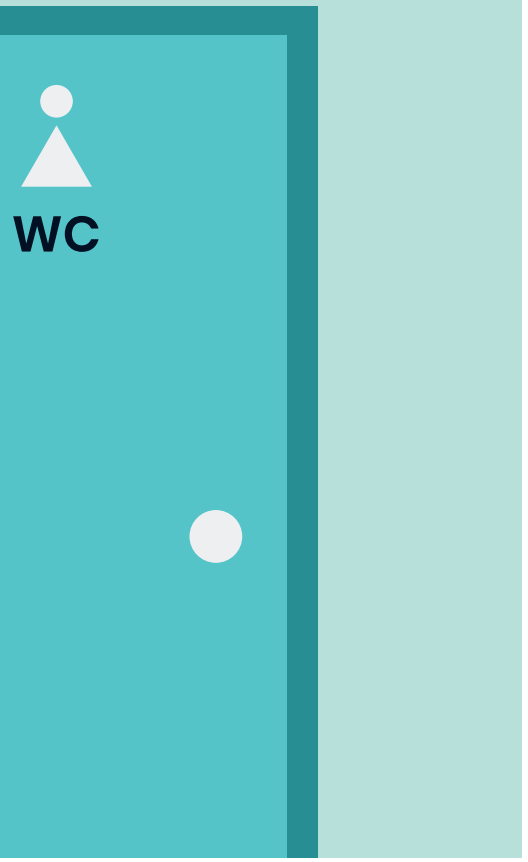
«La présence de bactéries dans les urines se traduit par des signes cliniques vésicaux: brûlures mictionnelles, pollakiurie et/ou présence d'urines troubles ou hématuriques.»

Comment diagnostiquer une pyélonéphrite?

La présence de bactéries dans les urines se traduit par des signes cliniques vésicaux: brûlures mictionnelles, pollakiurie et/ou présence d'urines troubles ou hématuriques. Lorsque l'urine infectée remonte vers le rein, il s'associe aux signes vésicaux un syndrome infectieux qui témoigne d'une atteinte parenchymateuse rénale: fièvre et frissons inconstants qui sont évocateurs d'une bactériémie.

Les symptômes les plus habituels d'une pyélonéphrite aiguë sont des douleurs de la fosse lombaire ou de l'angle costo-lombaire, unilatérales, irradiant vers le pubis et les organes génitaux externes, spontanées ou provoquées par la percussion, parfois associées à des signes digestifs (douleurs, vomissements, diarrhées).

La bandelette urinaire (BU) oriente vers un diagnostic d'infection urinaire lorsqu'elle révèle la présence de leucocytes et de nitrites. Chez la



femme symptomatique, l'absence simultanée de leucocytes et de nitrites présente une très bonne valeur prédictive négative (VPN > 95%) en l'absence d'immunodépression grave. Une BU négative doit faire rechercher un autre diagnostic. Chez l'homme, une BU positive pour les leucocytes et/ou les nitrites est dotée d'une bonne valeur prédictive positive (VPP > 90%). En revanche, une BU négative ne permet pas d'éliminer une infection urinaire.

Il convient de noter que certains germes sont dépourvus de nitrate réductase: cocci Gram + (staphylocoque, streptocoque, entérocoque), BGN aérobie (*Pseudomonas, Acinetobacter*). Certains régimes pauvres en légumes ou riches en vitamine C perturbent le résultat des bandelettes.

L'examen cytobactériologique des urines (ECBU) doit être réalisé dans des conditions parfaites de recueil (toilette antiseptique), et l'analyse au laboratoire doit être idéalement immédiate (sinon conservation possible 12 heures à 4 °C). L'ECBU comprend un examen direct, une mise en culture et un antibiogramme le cas échéant.

Le seuil de bactériurie significatif dépend de l'espèce bactérienne en cause et du sexe du patient: *E. coli, S. saprophyticus* 10^3 UFC/mL Hommes et femmes, Entérobactéries autres que *E. coli*, entérocoque, *Corynebacterium urealyticum, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus seuil* 10^3 UFC/mL pour les hommes et 104 UFC/mL pour les femmes.

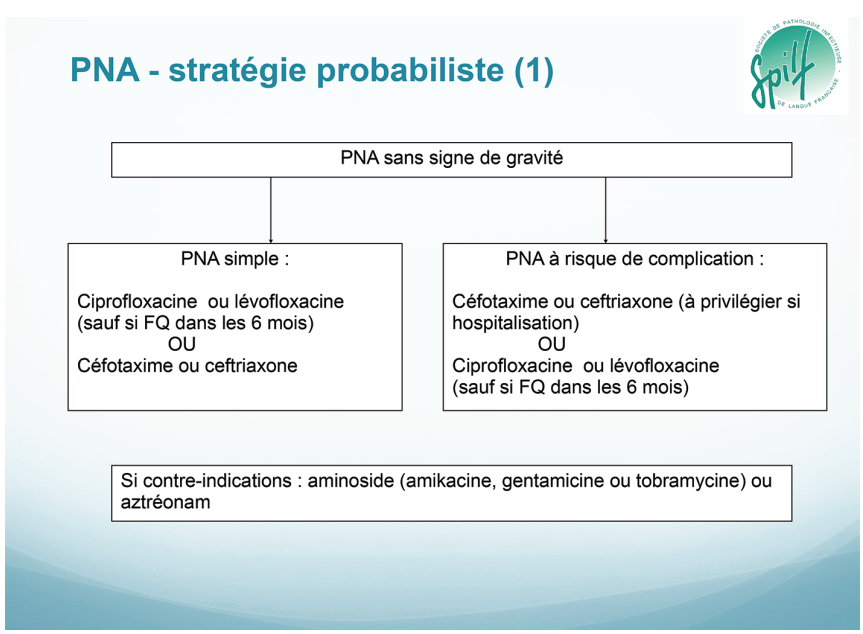
Quelle stratégie thérapeutique?

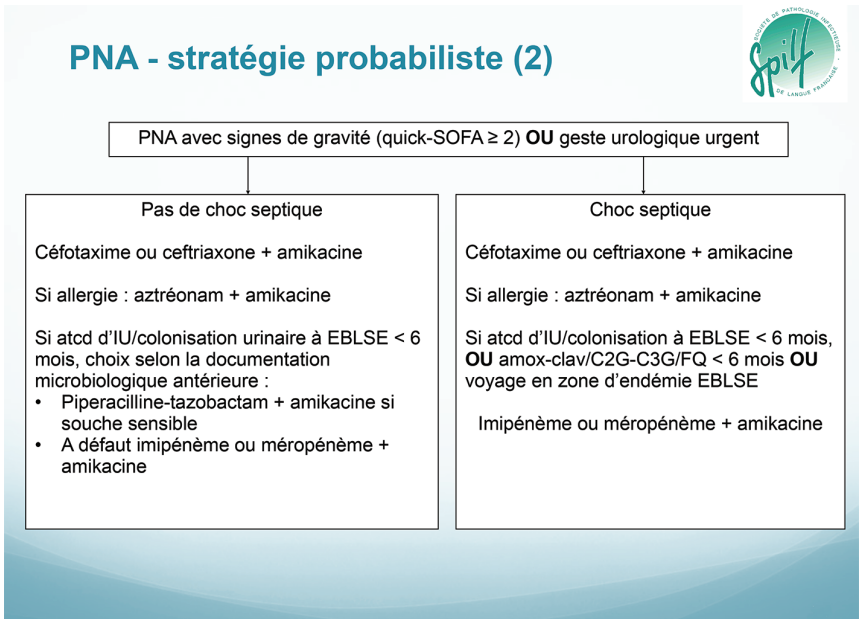
Elle est conditionnée par l'histoire naturelle et les risques évolutifs de chaque situation. Le choix de l'antibiothérapie repose sur l'efficacité, la tolérance, mais aussi sur le risque écologique individuel et collectif.

-> Pyélonéphrite aiguë simple (aucun facteur de risque de complication)

Le traitement est fondé sur une antibiothérapie en deux temps: un traitement probabiliste mis en place dès la prise en charge et en l'attente de l'ECBU, puis dans un second temps, un traitement adapté à l'ECBU (traitement de relais).

- Un **traitement probabiliste** en attendant l'antibiogramme (débuté immédiatement après réalisation de l'ECBU) est indiqué: **en première intention** et en l'absence de traitement par quinolone dans les 6 mois précédents, une fluoroquinolone par voie orale est de mise (ciprofloxacine: 500 mg 2 fois par jour ou lévofloxacine: 500 mg par jour). En deuxième **intention** ou en cas de prise de fluoroquinolones dans les 6 mois, il est possible de prescrire des céphalosporines de 3e génération par voie parentérale: ceftriaxone (IM, IV) (1 g par jour ou 2 g par jour si signes de gravité ou patient obèse: IMC > 30).
- **Le traitement de relais** prend en compte la notion de désescalade (molécule active avec le spectre le plus étroit). Par ordre de préférence la HAS conseille l'amoxicilline (1 g 3 fois par jour pendant **10 jours**), le cotrimoxazole (800 mg/160 mg 2 fois par jour pendant **10 jours**), l'association amoxicilline-acide clavulanique (1 g 3 fois par jour pendant **10 jours**), la ciprofloxacine (500 mg 2 fois par jour ou lévofloxacine





500 mg 1 fois par jour ou ofloxacine 200 mg 2 fois par jour pendant **7 jours**), le céfixime (200 mg 2 fois par jour pendant **10 jours**) ou la ceftriaxone (1 g à 2 g par jour pendant **7 jours**).

Une réévaluation clinique doit être systématique à 72 h, afin d'adapter le traitement à l'ECBU. En cas d'évolution clinique défavorable, le traitement sera adapté aux premiers résultats d'ECBU et un nouvel examen des urines sera prescrit.

-> Pyélonéphrite aiguë à risque de complication, sans signe de gravité

L'existence d'au moins un facteur de risque de complication doit inciter à une surveillance rapprochée voire à une hospitalisation. La réalisation d'une BU - et en cas de positivité - d'un ECBU doit être associée à un bilan biologique (CRP, créatinine). Un uroscanner est indiqué, le plus souvent en urgence, et au plus tard dans les 24 heures. En cas de contre-indication, une échographie rénale peut être proposée.

Le traitement antibiotique, probabiliste ou de relais est comparable à celui de la pyélonéphrite simple, sans signe de gravité, pour une durée de 10 jours si l'évolution est rapidement favorable. Une réévaluation clinique à 72 heures est impérative sans ECBU de contrôle si l'évolution est favorable.

> «L'existence d'au moins un facteur de risque de complication doit inciter à une surveillance rapprochée voire à une hospitalisation.»

Quelles sont les situations à risque de complications?

- Incapacité à prendre le traitement per os (nausées, vomissements).
- Age supérieur à 75 ans ou supérieur à 65 ans avec au moins 3 critères de Fried (perte de poids involontaire au cours de la dernière année, vitesse de marche lente, faible endurance, faiblesse/fatigue, activité physique réduite).
- Échec du traitement per os.
- Sepsis.
- Immunodépression.
- Diabète non équilibré.
- Grossesse.
- Doutes sur la compliance.
- Pathologies sous-jacentes.
- Douleurs sévères.
- Obstacle sur les voies urinaires connu, abcès rénal/phlegmon périrénal ou malformation de l'appareil urinaire connue, pyonéphrose.
- Acte urologique récent.
- Insuffisance rénale chronique sévère (clairance <30 ml/min).

Quelle imagerie pour les pyélonéphrites aiguës?

Patient hospitalisé:
imagerie systématique.

Patient ambulatoire:
- Pyélonéphrite hyperalgique: échographie dans les 48 h.
- Deuxième épisode de pyélonéphrite: échographie dans la semaine.
- Insuffisance rénale: obstacle sur les voies urinaires: échographie ou uroscanner.
- Si fièvre après plus de 48 h d'antibiotique ou évolution défavorable à 72 : uroscanner.

Choix et durée de l'antibiothérapie: Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme. HAS France 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722827/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-cystite-aigue-simple-a-risque-de-complication-ou-recidivante-de-la-femme

SPILF. Infections urinaires recos 2017. https://www.infectiologie.com/fr/actualites/infections-urinaires-recos-2017_-n.html

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

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

Les maîtres du détournement: comment la leucémie désarme les défenses de l'organisme

De microscopiques vésicules libérées par les tumeurs leucémiques et leurs cellules environnantes s'avèrent essentielles pour bloquer la défense de l'organisme contre le cancer.

Une étude menée par le groupe *Tumor Stroma Interactions* du *Luxembourg Institute of Health* a découvert que des vésicules microscopiques libérées par les tumeurs et leurs cellules environnantes chez des souris atteintes de leucémie lymphoïde chronique détournent une branche spécifique du système immunitaire de l'organisme et l'empêchent de détruire les cellules cancéreuses. Cette découverte, publiée dans *Blood Cancer Discovery,* une revue de l'*American Association for Cancer Research*, offre une explication primordiale de la manière dont les cancers désarment le système immunitaire et pourrait constituer une nouvelle voie pour le traitement de la leucémie et d'autres cancers.

Le cancer est sans doute la maladie la plus susceptible de nous toucher, et l'une des plus difficiles à soigner ou à traiter. L'une des raisons de cette résilience est que, contrairement à la plupart des autres maladies, les cancers peuvent échapper à notre système immunitaire et même l'empêcher de fonctionner efficacement. C'est particulièrement vrai pour les cancers du sang, comme la leucémie lymphoïde chronique, qui sont hautement immunosuppressifs. Mais comment désactivent-ils le système immunitaire de l'organisme ? Comme pour tout ce qui concerne le cancer, le mécanisme est multiforme et les chercheurs tentent d'assembler les pièces du puzzle depuis des années.

Le groupe de recherche T*umor Stroma Interactions* (TSI), dirigé par les docteurs Jérôme Paggetti et Etienne Moussay, au *Luxembourg Institute of Health* (LIH), ont découvert une pièce majeure de ce puzzle. Ils ont révélé que des «sacs» microscopiques, appelés, en anglais, *«small extracellular vesicles»* (sEV en abrégé), libérés dans le microenvironnement tumoral (la région entourant la tumeur) chez des souris atteintes de leucémie lymphoïde chronique (LLC), sont directement responsables de l'inhibition d'un composant spécifique du système immunitaire de l'organisme, appelé lymphocytes T CD8+, qui joue un rôle important dans la destruction des cancers.

Bien que le rôle des sEV dans la promotion de la LLC a précédemment été démontré, les sEV utilisés dans ces études étaient principalement générés dans des cultures cellulaires ou *«in vitro»*, ce qui ne reflétait pas nécessairement la situation dans le corps vivant. Aujourd'hui, les scientifiques du *Department of Cancer Research* du LIH ont isolé les sEV directement dans le microenvironnement tumoral de souris atteintes de LLC afin d'examiner comment ils favorisent la croissance et la progression du cancer.

«Dans le microenvironnement tumoral, les cellules cancéreuses ne sont pas les seules à libérer des sEV. Ce que nous avons isolé du microenvironnement de la leucémie représente un cocktail de sEV similaire à celui que nous pourrions observer dans la vie réelle. L'étude de ces sEV fournira des indices importants sur ce qui se passe réellement lorsque la leucémie s'installe,» explique le Dr Paggetti, co-directeur de l'équipe TSI et l'un des chercheurs principaux de cette étude.

Les chercheurs ont découvert que ces vésicules leucémiques ont une «empreinte» distincte, constituée de protéines de surface et de molécules spécifiques, qui les aide à supprimer

la réponse immunitaire. Ils ont également constaté que les vésicules leucémiques sont internalisés par les cellules impliquées dans le système immunitaire. De plus, les molécules transportées par les sEV leucémiques altèrent de manière préférentielle les cellules T CD8+, les rendant «épuisées» et incapables de déclencher une réponse immunitaire. «*Les sEV présentes dans le microenvironnement de la leucémie s'infiltrent dans les cellules immunitaires et les désarment de l'intérieur*», souligne le Dr Moussay, co-directeur de l'équipe TSI.

Afin de mieux comprendre l'impact des sEV *in vivo*, l'équipe TSI a généré des souris porteuses d'une mutation les empêchant de libérer des sEV. L'absence de sEV a considérablement retardé le développement et la progression de la leucémie chez ces souris. De plus, la progression typique de la leucémie a été rétablie lorsque les sEV ont été réintroduits chez les mêmes souris ou lorsque ces cellules tumorales mutées ont été transférées à d'autres souris dépourvues de cellules T CD8+.

«*Nos résultats montrent sans équivoque que le développement et la progression de la leucémie lymphoïde chronique dépendent de l'interaction entre les sEV et les cellules T CD8+. Cette découverte a un énorme potentiel pour changer le cours des futurs traitements du cancer et la façon dont nous abordons la recherche sur le cancer*», résume le Dr Ernesto Gargiulo, auteur principal de l'étude.

L'équipe a également cherché à savoir si les sEV leucémiques pouvaient servir de marqueurs de l'évolution de la maladie chez les patients atteints de LLC. Ils ont établi que l'expression élevée des gènes liés à la biogénèse des sEV était corrélée à une forme plus agressive de la maladie, avec un pronostic et un taux de survie inférieurs.

«*Le potentiel des sEV à servir également de marqueurs de la maladie pourrait conduire à l'avenir à tester les gènes liés aux sEV chez les patients atteints de leucémie afin d'affiner le pronostic et de déterminer un traitement approprié*», a conclu le Dr Paggetti. ■

Cette étude importante a été publiée le 15.09.2022 dans Blood Cancer Discovery, une revue de l'American Association for Cancer Research. L'article complet se trouve en accès libre sous le titre «Extracellular vesicles secretion by leukemia cells in vivo promotes CLL progression by hampering antitumor T-cell responses» [10.1158/2643-3230.BCD-22-0029].

LUXEMBOURG INSTITUTE OF HEALTH

Contacts scientifiques:
Jérôme Paggetti
Head of Tumor–Stroma Interactions Group
Department of Cancer Research
Luxembourg Institute of Health
E-mail: Jerome.Paggetti@lih.lu

Etienne Moussay
Head of Tumor–Stroma Interactions Group
Department of Cancer Research
Luxembourg Institute of Health
E-mail: Etienne.Moussay@lih.lu

Jeffray et sa scie

Séverin Pineau (†1619) de Chartres, ami d'Ambroise Paré, avait observé que la symphyse s'ouvrait spontanément lors de certains accouchements. L'idée naquit d'imiter la nature en ouvrant la symphyse par un acte chirurgical - en 1597 Pineau préconisa la symphyséotomie (M. Dumont, La longue et laborieuse naissance de la symphyséotomie ou de Séverin Pineau à Jean-René Sigault, dans: J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod., 1989, chap.18, p.11-21).

Dr Henri Kugener

En se basant sur l'observation de Pineau, Jean René Sigault (~1738-1780) de Dijon évoqua à nouveau la section opérative de la symphyse par synchondrotomie dans des accouchements difficiles (Académie royale de chirurgie, Paris, décembre 1768).

En 1777 il pratiqua cette opération - un coup de bistouri séparant la symphyse cartilagineuse - sur une femme qui avait mis au monde 4 enfants tous morts. La femme survécut à la symphyséotomie tout comme son enfant.

Dans la foulure de ce succès huit cas de symphysiotomie furent décrits de 1777 à 1779, parmi elles l'opération que Karl Kasper Siebold (1736-1807) pratiqua à Würzburg le 4 février 1778 (*Carl Caspar Siebold, Von der Durchschneidung der Schaambeine,* Würzb. 1778).

Bistouri inutile

La pelviotomie, à l'opposé de la symphyséotomie, ne coupe pas le cartilage mais les os du bassin - l'os pubien et le joint de sa branche ischiopubienne avec l'os ischium.

James Jeffray (1759-1848).

Un bistouri ne sert strictement à rien dans cette entreprise, ni une scie ordinaire.

L'invention d'une scie à chaînons se passa dans les années 1783-1785 - la première illustration se retrouvant dans l'ouvrage de l'Ecossais John Aitken (†1790) *Principles of Midwifery or Puerperal Medicine* paru en 1785.

> «L'expérience donna naissance au mythe selon lequel Jeffray et Ure auraient tenté de ramener le cadavre à la vie.»

En fait Aitken utilisait son instrument dans les salles de dissection. Obstétricien, Il eut l'idée d'élargir le bassin étroit par la coupure des deux branches de l'os pelvien (Sachs, J.J. (Hrsg.): *Ill, Tagesgeschichte aus Greifswald. Allgemeine Medicinische Central-Zeitung* 11 (1842), p.65-67), une approche que Friedrich Benjamin Osiander (1759-1822) considérait comme un «délire» - une allusion au suicide de Aitken, qui, dans une attaque de fureur maniaque, s'était ouvert une artère fémorale.

„Anm. 6. Aitken nennt die dazu erforderliche Säge eine lebendige, so wie er auch einen 'living lever' angegeben

John Aitken (+1790).

Gennaro Galbiati (1776-1844).

hat. Er schneidet damit das ganze Schambein am Ende beider horizontalen und absteigenden Äste aus, und will hernach der Knochen nicht wieder in die alten Fugen hinein, sondern über die feststehenden Enden heilen, um so bei folgenden Geburten für den Durchgang des Kopfes Raum genug zu lassen. Osiander meint, Aitken habe dergleichen in einer Anwandlung von Delirium niedergeschrieben" (E.C.J. v. Siebold, Abbildungen aus dem Gesammtgebiet der theoretisch-praktischen Geburtshülfe, Reutlingen 1836 p.239).

Pelviotomie

Gennaro Galbiati (1776-1844) de Naples reprit l'idée de la pelviotomie

> «La pelviotomie, à l'opposé de la symphyséotomie, ne coupe pas le cartilage mais les os du bassin - l'os pubien et le joint de sa branche ischiopubienne avec l'os ischium.»

en 1824 (*La pelviotomia. Ragguaglio di una nuova operazione di chirurgia che può con vantaggio sostituirsi alla cesarea*, Naples 1832) et la pratiqua (sans succès) en 1832 après qu'elle fût vivement recommandée par R.C. Pitois (De la Bi-pubiotomie, Strasbourg 1831).

Utilisation en chirurgie

La primauté de l'utilisation en chirurgie générale revient au chirurgien écossais James Jeffray (1759-1848), professeur d'Anatomie à l'Université de Glasgow, qui, tout en s'inspirant de l'instrument de Aitken, l'adapta à la chirurgie générale. Un homme impliqué dans des scandales à plusieurs reprises:

Vers 1813 il était victime de l'agitation publique du «résurrectionnisme» - le fait que les étudiants et professeurs se procuraient des cadavres dans les cimetières pour la dissection dans les écoles de médecine.

Les fenêtres de sa maison furent brisées par une foule convaincue qu'il avait été impliqué dans le vol du corps d'une jeune femme.

Le cadavre volé fut découvert (avec cinq autres) dans la salle de dissection de l'école de médecine indépendante dans la College Street - démontrant que Jeffray n'était pas impliqué dans cette affaire.

En 1818, il participa, ensemble avec le Dr Andrew Ure (1778-1857), à la célèbre dissection publique du corps d'un meurtrier exécuté par pendaison. Ure relia le corps à une pile voltaïque et fit passer un courant électrique à travers le cadavre.

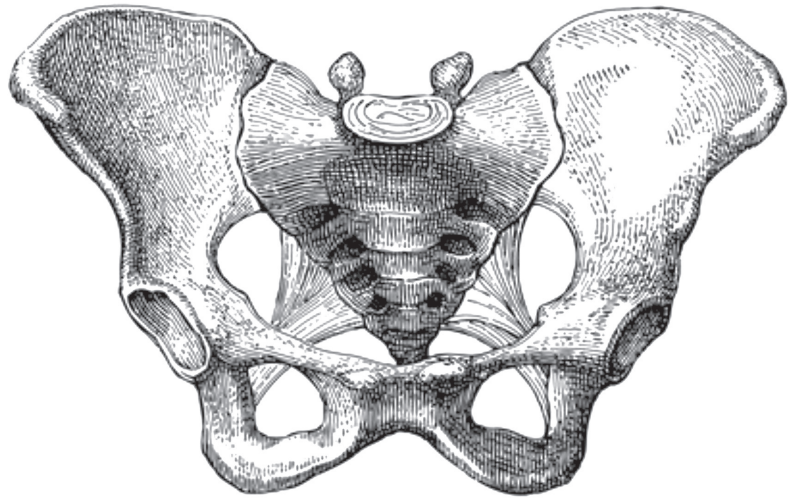
L'expérience donna naissance au mythe selon lequel Jeffray et Ure auraient tenté de ramener le cadavre à la vie.

La vérité banale était qu'ils avaient l'intention d'étudier l'effet des impulsions électriques sur le système nerveux humain.

En 1821, la Faculté lui ordonna de fermer un magasin dans le parc du

BIPRESSIL®
Bisoprolol fumarate I Perindopril arginine
SERVIER
moved by you

> «Les premiers modèles avaient des poignées en ébène ou en ivoire remplacées plus tard par des poignées en métal.»



Collège qu'il avait ouvert sans autorisation pour y vendre du jambon et du fromage.

Scie à chaînons de Jeffray

La scie à chaînons que Jeffray présenta vers 1830 ne servait initialement pas à élargir le bassin, mais à réséquer des parties osseuses atteintes d'une pathologie quelconque. Elle était constituée d'une chaîne articulée terminée par deux poignées.

Les premiers modèles avaient des poignées en ébène ou en ivoire remplacées plus tard par des poignées en métal. L'une d'elles était amovible et pouvait être remplacée par une aiguille courbe que le chirurgien faisait passer sous la peau.

Une fois l'os contourné, on enlevait l'aiguille pour la remplacer par la poignée. Un mouvement alternatif de va-et-vient suffisait pour scier l'os en préservant les faisceaux vasculaires et nerveux.

Scie de Aitken et Jeffray, longue de 30 cm, fixée respectivement à deux manches en métal, prouvant qu'elle date du 20e siècle quand tous les instruments devaient pouvoir être stérilisés dans des autoclaves et poupinelles.

«Dans quelques cas de nécrose ou de caries partielles à la main ou au pied, par exemple aux os du métacarpe et du métatarse, il est important d'aller séparer la partie malade, au milieu des tissus voisins que la maladie n'a pas encore atteints; mais il est évident que les scies dont nous avons parlé jusqu'ici seraient d'un emploi tout à fait impossible. C'est dans le but de répondre à cette difficulté que Jeffray a eu le premier l'idée de la scie à chainette, dont on ne saurait trop louer l'utilité dans maintes circonstances difficiles. Cette scie consiste en une sorte de chaîne de montre, dont les maillons sont armés de dents sur l'un de leurs bords, et son ensemble représente une série de petites scies articulées les unes à la suite des autres. Chaque extrémité de cet instrument est munie d'un petit manche transversal, à l'aide duquel il peut être mis en mouvement. Comme on le devine facilement, il est d'une flexibilité extrême» (Dictionnaire de médecine et de Chirurgie pratique, Tome 14, p. 555, Paris 1835).

Meilleur marché

La chaîne-scie était chère et fut peu à peu remplacée par la scie-fil de Gigli, dont le fil métallique coupant était à «usage unique», donc bien meilleur marché. ■

▼ 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.

Erleada	Prix ex-usine excl. TVA
112 x 60 mg comp.	€ 2925,56

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Erleada 60 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg d'apalutamide. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimé pelliculé légèrement jaunâtre à vert grisâtre, de forme oblongue (16,7 mm de long x 8,7 mm de large), avec l'inscription « AR 60 » imprimée sur une face. **Indications thérapeutiques :** Erleada est indiqué : • dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique. • dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT). **Posologie et mode d'administration :** Le traitement par apalutamide doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement du cancer de la prostate. Posologie : La dose recommandée est de 240 mg (quatre comprimés de 60 mg) en une seule prise quotidienne par voie orale. La castration médicale par analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRHa) doit être maintenue pendant la durée du traitement chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale. Si le patient oublie de prendre une dose, il doit la prendre dès que possible le jour même, et reprendre le schéma normal le lendemain. Le patient ne doit pas prendre de comprimés supplémentaires pour compenser la dose oubliée. Si une toxicité de grade ≥ 3 ou un effet indésirable intolérable est éprouvé par un patient, plutôt que d'arrêter définitivement le traitement, l'administration doit être suspendue jusqu'à amélioration des symptômes à un grade ≤ 1 ou au grade d'origine, puis doit être reprise à la même dose ou à une dose réduite (180 mg ou 120 mg), si nécessaire. Pour connaître les effets indésirables les plus fréquents, voir rubrique Effets Indésirables. *Populations particulières : Sujets âgés :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. *Insuffisance rénale :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère car l'apalutamide n'a pas été étudié dans cette population. Si le traitement est initié, les patients doivent être surveillés pour les effets indésirables mentionnés à la rubrique Effets indésirables et la dose réduite comme indiqué à la rubrique Posologie et mode d'administration. *Insuffisance hépatique :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh, respectivement) à l'instauration du traitement. Erleada n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère car aucune donnée n'est disponible dans cette population, et l'apalutamide est principalement éliminé par voie hépatique. *Population pédiatrique :* Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'apalutamide dans la population pédiatrique. Mode d'administration : Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers et peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Femmes enceintes ou susceptibles de l'être. **Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables les plus fréquents sont : fatigue (26 %), éruption cutanée (26 % tous grades confondus et 6 % de grade 3 ou 4), hypertension (22 %), bouffée de chaleur (18 %), arthralgie (17 %), diarrhée (16 %), chute (13 %) et poids diminué (13 %). Les autres effets indésirables importants incluent fractures (11 %) et hypothyroïdie (8 %). Tableau récapitulatif des effets indésirables : Les effets indésirables rapportés pendant les études cliniques sont classés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Tableau 1 : Effets indésirables identifiés lors des études cliniques : Classe de Systèmes d'Organes :** Effet indésirable et *fréquence*[a]. **Affections endocriniennes :** *Fréquent :* hypothyroïdie[b]. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** *Très fréquent :* appétit diminué. *Fréquent :* hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie. **Affections du système nerveux :** *Fréquent :* dysgueusie, anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire[c]. *Peu fréquent :* convulsions[d]. **Affections cardiaques :** *Fréquent :* cardiopathie ischémique[e]. *Fréquence indéterminée :* Allongement de l'intervalle QT. **Affections vasculaires :** *Très fréquent :* bouffée de chaleur, hypertension. **Affections gastrointestinales :** *Très fréquent :* diarrhée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** *Très fréquent :* éruption cutanée[f]. *Fréquent :* prurit, alopécie. *Fréquence indéterminée :* syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique[a, h]. **Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** *Très fréquent :* fractures[i], arthralgie. *Fréquent :* spasme musculaire. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** *Très fréquent :* fatigue. **Investigations :** *Très fréquent :* perte de poids. **Lésions, intoxications et complications d'interventions :** *Très fréquent :* chutes. [a] *Les fréquences indiquées des effets indésirables se basent sur la période de suivi contrôlée vs placebo des études cliniques;* [b] *Inclut hypothyroïdie, augmentation de la thyréostimuline sanguine, diminution de la thyroxine, thyroïdite auto-immune, diminution de la thyroxine libre, diminution de la triiodothyronine;* [c] *Inclut accident ischémique transitoire, accident cérébrovasculaire, trouble cérébrovasculaire, accident ischémique cérébral, artériosclérose carotidienne, sténose carotidienne, hémiparésie, infarctus lacunaire, accident vasculaire cérébral lacunaire, infarctus cérébral thrombotique, encéphalopathie vasculaire, infarctus cérébelleux, infarctus cérébral et ischémie cérébrale;* [d] *Inclut morsure de langue;* [e] *Inclut angine de poitrine, angor instable, infarctus du myocarde, infarctus du myocarde aigü, occlusion artérielle coronaire, sténose artérielle coronaire, syndrome coronaire aigü, athérosclérose de l'artère coronaire, épreuve d'effort cardiaque anormale, troponine augmentée, ischémie myocardique;* [f] *Voir « Éruption cutanée » à la rubrique « Description d'une sélection d'effets indésirables »;* [g] *Effet indésirable observé post-commercialisation;* [h] *Voir résumé des caractéristiques du produit;* [i] *Inclut fracture des côtes, fracture vertébrale lombaire, fracture rachidienne par compression, fracture rachidienne, fracture du pied, fracture de la hanche, fracture de l'humérus, fracture vertébrale thoracique, fracture du membre supérieur, fracture du sacrum, fracture de la main, fracture du pubis, fracture acétabulaire, fracture de la cheville, fracture par compression, fracture du cartilage costal, fracture des os du visage, fracture du membre inférieur, fracture ostéoporotique, fracture du poignet, fracture avulsion, fracture du péroné, fracture du coccyx, fracture du bassin, fracture du radius, fracture du sternum, fracture de fatigue, fracture de stress, fracture traumatique, fracture des vertèbres cervicales, fracture du col du fémur, fracture du tibia. Voir ci-dessous.* Description d'une sélection d'effets indésirables : *Éruption cutanée :* L'éruption cutanée associée à l'apalutamide était le plus souvent décrite comme maculaire ou maculopapuleuse. L'éruption cutanée inclut : éruption, éruption maculopapuleuse, éruption généralisée, urticaire, éruption prurigineuse, éruption maculaire, conjonctivite, érythème polymorphe, éruption papuleuse, desquamation cutanée, éruption génitale, éruption érythémateuse, stomatite, éruption d'origine médicamenteuse, ulcération buccale, éruption pustuleuse, cloque, papule, pemphigoïde bulleuse, érosion cutanée, dermatite et éruption vésiculaire. Des effets indésirables d'éruption cutanée ont été rapportés chez 26 % des patients traités par apalutamide. Des éruptions cutanées de grade 3 (définies comme couvrant une surface corporelle [SC] > 30 %) ont été rapportées chez 6 % des patients traités par apalutamide. Le nombre de jours médian avant l'apparition de l'éruption cutanée était de 83 jours. Chez soixante-dix-huit pourcent des patients, l'éruption s'est résolue dans un délai médian de 78 jours. Les médicaments utilisés ont inclus les corticoïdes topiques, les antihistaminiques oraux et 19 % des patients ont reçu des corticoïdes systémiques. Parmi les patients ayant présenté une éruption cutanée, le traitement a été interrompu chez 28 % d'entre eux et la dose réduite chez 14 % d'entre eux. L'éruption cutanée est réapparue chez 59 % des patients ayant eu une interruption de traitement. Le traitement par apalutamide a été arrêté chez 7 % des patients ayant présenté une éruption cutanée. *Chutes et fractures :* Dans l'étude ARN-509-003, des fractures ont été rapportées chez 11,7 % des patients traités par apalutamide et 6,5 % des patients traités par placebo. La moitié des patients a subi une chute dans les 7 jours précédant l'événement de fracture dans les deux groupes de traitement. Des chutes ont été rapportées chez 15,6 % des patients traités par apalutamide *versus* 9,0 % des patients recevant le placebo. *Cardiopathie ischémique et anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire :* Dans une étude randomisée chez des patients atteints de nmCRPC (SPARTAN), une cardiopathie ischémique est survenue chez 4% des patients traités par apalutamide et 3% des patients ayant reçu le placebo. Dans une étude randomisée chez des patients atteints de mHSPC (TITAN), une cardiopathie ischémique est survenue chez 4% des patients traités par apalutamide et 2% des patients ayant reçu le placebo. Au cours des études SPARTAN et TITAN, 6 patients (0,5 %) traités par apalutamide et 2 patients (0,2 %) ayant reçu le placebo sont décédés d'une cardiopathie ischémique. Dans l'étude SPARTAN, avec une exposition médiane de 32,9 mois pour l'apalutamide et de 11,5 mois pour le placebo, des anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire sont survenues chez 4 % des patients traités par apalutamide et 1 % des patients ayant reçu le placebo (voir ci-dessus). Dans l'étude TITAN, des anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire sont survenues en une proportion similaire chez les patients des groupes apalutamide (1,5 %) et placebo (1,5 %). Au cours des études SPARTAN et TITAN, 2 patients traités par apalutamide (0,2 %) sont décédés d'une anomalie ischémique du système cérébrovasculaire et aucun patient ayant reçu le placebo n'est décédé des suites de cette anomalie. *Hypothyroïdie :* Une hypothyroïdie a été rapportée chez 8 % des patients traités par apalutamide et 2 % des patients sous placebo, selon les évaluations de la thyréostimuline (TSH) tous les 4 mois. Aucun événement indésirable de grade 3 ou 4 n'a été observé. Une hypothyroïdie s'est produite chez 30 % des patients recevant déjà une hormonothérapie thyroïdienne de substitution dans le bras apalutamide et chez 3 % des patients dans le bras placebo. Chez les patients ne recevant pas d'hormonothérapie thyroïdienne de substitution, une hypothyroïdie s'est produite chez 7 % des patients traités par apalutamide et chez 2 % des patients recevant le placebo. L'hormonothérapie thyroïdienne de substitution, lorsqu'elle est cliniquement indiquée, doit être instaurée ou ajustée à la dose. 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 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 :** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/18/1342/001; EU/1/18/1342/002; EU/1/18/1342/003. **MODE DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIERE APPROBATION DU TEXTE :** 10/02/2022. *Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.*

Références : 1. ERLEADA (apalutamide) summary of product characteristics. **2.** Small EJ, et al. Annals of Oncology 2019 Nov 1;30(11)-1820 **3.** Smith, et al. Eur. Urol. 2021; 79(1): 150-158 **4.** Chi KN, et al N Engl J Med. 2019; 381(1):13-24 **5.** Chi KN, et al. JCO 2021; 39(20): 2294-2303

Téléphone : 0800 - 93 377 (BE) / 800 29 504 (LUX) • **E-mail :** janssen@jacbe.jnj.com • **Internet :** www.janssen.com/belgium

©Janssen-Cilag – CP-290880 – Approval date: 05-2022 – vu/er Luc Van Oevelen, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beerse

Janssen-Cilag NV

Janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

Val d'Isère, nouvelle saison

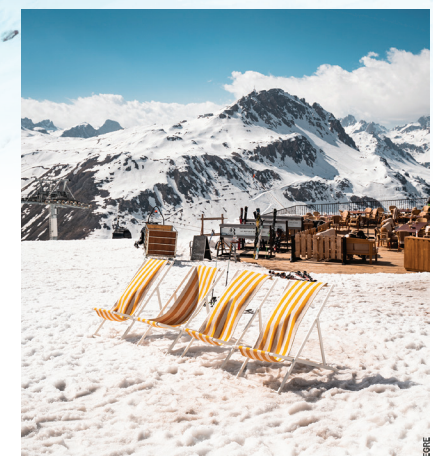
Val d'Isère est prêt à accueillir les vacanciers en quête d'air pur et de découvertes sportives dans son village authentique à 1.850 m d'altitude jusqu'au 1er mai 2023. La station propose cette année encore un programme complet d'activités culturelles, sportives et de bien-être pour tous.

Le domaine skiable

Avec ses 300 km de pistes desservies par 76 remontées mécaniques, son domaine partagé avec Tignes s'étend de 1.550 à 3.450 m d'altitude. Les skieurs confirmés se mesurent à la mythique *Face de Bellevarde* et se délectent des hors-pistes incontournables tandis que les débutants font leurs premières gammes en haut du massif de Solaise, sur un espace spécialement pensé. Labélisée *Famille Plus,* Val d'Isère est une destination familiale avec ses forfaits gratuits jusqu'au 8e anniversaire et un tarif enfants de 8 à 18 ans. Sur Solaise et Bellevarde, les jeunes débutants bénéficient en altitude de leurs propres espaces ludiques *Val Kids*, pour apprendre la glisse en s'amusant.
Si Val d'Isère possède l'un des meilleurs domaines skiables au monde, c'est parce que la neige y est garantie de novembre à mai. Situé à 1.850 m d'altitude, le village bénéficie d'un microclimat grâce à la proximité de la frontière italienne. Les retours d'Est, phénomènes météorologiques, sont fréquents à cette localisation où des nuages chargés de neige débordent de la frontière assurant un enneigement naturel optimal. Parmi les investissements de pointe, on retrouve *l'Atelier de la Neige* qui permet un apport en neige de culture, notamment en début de saison et pour les grandes compétitions.

1er Club Med Exclusive Collection au cœur des Alpes

Le Club Med de Val d'Isère devient le tout premier *Resort Exclusive Collection* situé à la montagne. Totalement revisité, le Resort de 215 chambres Deluxes et Suites redéfini le luxe: plus expérientiel, humain et responsable, mêlant intimité, émotion et bien-être dans un écrin d'exception. La décoration traduit l'âme du village avec des matières naturelles pour apporter authenticité, équilibre et confort. Les espaces communs célèbrent l'héritage sportif, culturel et naturel de Val d'Isère.



Le restaurant principal *Le Bellevarde* propose une expérience scénarisée avec des corners dont une boulangerie, une étale de marché et un *healthy corner.* Sa terrasse s'orne d'arbres à fondue, d'un coin grillades pour un rituel convivial et gourmand.

Le restaurant *Les Millésimes* propose un itinéraire autour de la gastronomie locale, sa cave est l'un des plus beaux secrets du Resort. Pour l'ambiance festive, les bars *La Légende* et *Le Chalet* s'animent de musique live et performances artistiques.

L'expérience bien-être se poursuit avec un programme exclusif de yoga permettant de se ressourcer pleinement tout au long du séjour. Reconstruit sur l'existant, la nouvelle infrastructure écoconçue est certifiée *Breeam* et vise l'obtention de la certification *Green Globe* pour la gestion quotidienne du

Club Med Val d'Isère. Le programme *Happy to Care* pour un tourisme responsable sera développé afin de faire du Club Med Val d'Isère la figure de proue en matière de tourisme respectueux de la nature et du vivant.

Deux nouveaux chalets Hip Hideouts

Hip Hideouts ouvre deux nouvelles propriétés avec services dans le village accueillant 10 personnes chacune: *Chalet Cala Slopeside* au cœur de Val d'Isère et le *Chalet Loup* dans le hameau préservé du Fornet.

Depuis 2010, *Hip Hideouts* développe son art de recevoir haut de gamme et contemporain sur Val d'Isère. Seize adresses d'exception sont référencées aujourd'hui en chalets ou penthouses avec services d'excellence proposés par une équipe internationale recrutée pour leur savoir-faire.

Déjeuners sur la pistes: les avalins ouvrent deux adresses

Le restaurant *Edelweiss* fête ses 20 ans cet hiver et ouvre une seconde table sur la piste Mangard au Fornet: *René*. Hommage familial, ce nouveau restaurant mitoyen accueille les skieurs dans une toute autre atmosphère avec sa cuisine ouverte autour du four à braise, sa salle entièrement vitrée dominant la vallée et son panorama unique.
Côté Bellevarde, le restaurant *L'Empreinte Avaline* propose un snack de 60 places ainsi qu'une belle terrasse de 100 places et un restaurant bistronomique de 150 places avec ses grandes baies vitrées. Le lieu s'intègre dans son paysage avec de la pierre de Val et du schiste provenant d'un pierrier voisin.
Forts de leurs 20 ans d'enseignement à l'ESF de Val d'Isère et issus d'une famille de restaurateurs, Julien et Claudia proposent une cuisine de qualité.

Sortie speed-riding

L'école de ski et d'aventure Evolution 2 propose des demi-journées de *speed-riding* en biplace avec un moniteur grâce à de nouvelles voiles de biplace pour cette pratique. Le terrain de Val d'Isère est particulièrement adapté aux initiations et aux vols biplaces notamment sur des secteurs d'altitude comme Grand Pré. Evolution 2 est la seule école sur Val d'Isère à proposer du *speed-riding* et du biplace. ■

Chalet Cala Slopeside

Spectacle

Disney sur glace, la grande aventure

Les spectacles sur glace sont véritablement magnifiques. Pour les enfants bien entendu mais en général, les adultes y trouvent leur compte également car ils retrouvent leurs âmes d'enfants le temps du spectacle.
Rejoignez Mickey et ses amis dans le spectacle Disney sur Glace *La Grande Aventure!*
Vous pourrez explorer le royaume des esprits colorés de Coco, partir en mer avec Vaïana, regarder Belle dans le ciel lorsque le lustre enchanté prend vie, et chanter avec Elsa.
Vos enfants vont créer des souvenirs avec Aladdin, Toy Story et La Petite Sirène, et participer à une véritable fête! Les chorégraphies sont sensationnelles, les costumes magnifiques: vous allez en prendre plein les yeux.
Cela serait un très joli cadeau de Noël à offrir à vos enfants pour faire une chouette sortie familiale.

Le mardi 3 janvier 2023 à 19h30 et le mercredi 4 janvier à 14h et 17h30 au Galaxie d'Amnéville - www.galaxie.com

Humour

Jérôme Niel

Ce mec est fou. Oui… et on adore sa folie! Avec le bon douzième degré nécessaire bien entendu. L'humoriste 2.0 a déjà su séduire des millions d'internautes avec ses tutos de l'absurde sur sa chaîne YouTube, ou encore lors de ses nombreuses apparitions sur Canal+.

Désormais, il se produit sur les planches avec son spectacle *Jérôme Niel*: un savant mélange entre Albert Dupontel, Jim Carrey, The Rock et Marguerite Yourcenar (légion d'honneur en 86)… Âmes sensibles, s'abstenir car Niel n'y va jamais avec le dos de la cuillère et pas par 4 chemins non plus!

Vendredi 3 mars 2023 au CHAPITO du Casino 2OOO - Ouverture des portes 19h30 - Spectacle à 20h30 - TARIF: A partir de 34 euros - www.casino2000.lu

Exposition

Sung Tieu

Dans son travail, Sung Tieu utilise différents médiums pour produire des expositions qui s'appuient sur des recherches approfondies. Mêlant sculpture, dessin, texte et son, l'artiste s'intéresse aux notions de gouvernance, de responsabilité civique et de justice à travers le prisme des mécanismes de contrôle social. En convoquant l'histoire de l'art, en particulier le minimalisme et son adoption de la grille comme élément structurant, elle met en évidence les répercussions idéologiques dans le design industriel et l'architecture, et la prévalence de l'abstraction comme principe d'organisation.

On y trouve *Civic Floor*, un nouveau corpus de sculptures et d'œuvres murales, accompagnées d'une installation sonore. Puis nous pouvons admirer une série de sept sculptures en acier qui renvoie à quatre types d'architecture carcérale, de la prison «radiale» apparue au XIX^{e} siècle à la «nouvelle génération» de prisons qui a émergé dans les années 1990. Pour la suite, il faudra vous déplacer pour tout découvrir.

Jusqu'au 5 février 2023 au Mudam Luxembourg - www.mudam.lu

©Mareike Tocha | Mudam Luxembourg

Fighting cancer is a joint effort

Supporting, treating and accompanying patients in order to improve their quality of life requires collaboration. Just as patients don't face cancer alone, doctors should also be able to count on others.

Pierre Fabre Oncology is playing a pioneering role in this regard: we offer doctors, nurses, pharmacists and patients custom-tailored innovation, information and assistance. And we do so at every stage: during treatment, in a support capacity or preventively. Fighting cancer is a joint effort. **We're in this together.**

Pierre Fabre
Oncology

Taking care, living better

Discover how we're innovating for a better life with cancer.
Scan the code or surf to
www.pierrefabre-oncologie.be

BELUX-20220086_01.22

Quel vin sur la table de Noël?

Le temps des fêtes et des célébrations est synonyme de grandes tablées et de bonne chère. Et qui dit bon repas, dit bon vin. Trouver l'accord parfait peut parfois se révéler aussi compliqué que d'élaborer le plan de table. C'est pourquoi nous vous proposons quelques conseils pour arroser la table des fêtes à la perfection.

Charles Hadrien

Commençons par rappeler les commandements des accords mets et vins pour un repas de fête. A l'apéritif, un bon vin mousseux, champagne ou crémant, est une valeur sûre. On préférera toujours un brut ou, pour les amateurs, un brut intégral. Les demi-sec et extra-dry sont à réserver pour la fin de repas, car leur sucrosité risque d'alourdir le palais et de masquer les arômes du repas.

Dans la suite du festin, les blancs précèdent en principe les rouges. L'idée centrale est d'aller du vin le plus léger au plus puissant. Pour ce faire, on tient compte du cépage, de la région, de l'âge du vin et de l'éventuel élevage en fût. Ainsi, un jeune Fixin (Bourgogne) précède un vieux Châteauneuf-du-Pape (Côtes du Rhône).

On n'oublie pas non plus de proposer de l'eau avec chaque vin, afin de permettre aux convives de se rincer le palais, de s'hydrater… et d'éviter une consommation excessive d'alcool!

> «A l'apéritif, un bon vin mousseux, champagne ou crémant, est une valeur sûre.»

En fin de repas, plusieurs options s'offrent à vous. Un vin de dessert, de type Sauternes ou Coteaux du Layon, remplira admirablement sa mission.

Pour un dessert chocolaté, on vous conseille un Rasteau ou un vin muté, par exemple un Porto. Un champagne rosé se mariera à merveille avec un dessert aux fruits rouges. Si l'on souhaite terminer le repas sur une piste plus légère, un cidre ou un poiré peut également convenir.

Les règles sont faites pour être enfreintes

Voilà pour les recommandations classiques: vous ne commettrez aucune faute en les suivant. Toutefois, il ne faut pas hésiter à sortir des sentiers battus, voire à carrément s'affranchir de ces directives! Quelques suggestions…

Malgré la météo hivernale, pourquoi ne pas surprendre les invités en intercalant un rosé entre le dernier blanc et le premier rouge? Pour un maximum

d'arômes, il vaut mieux privilégier un rosé de saignée. On les reconnaît à leur couleur plus prononcée. Ainsi, un Bandol rosé peut s'envisager avec des préparations de la mer, par exemple des crustacés sautés.

Pour l'apéritif, on vous propose trois idées. Tout d'abord, on peut simplement pimper son mousseux en y déposant quelques fruits rouges préalablement congelés.

Ensuite, pourquoi ne pas proposer aux invités un Portonic? Un tiers de porto blanc ou rosé, deux tiers de tonic et quelques gouttes de citron. Un apéritif plein de peps qui changera la vision du Porto «vieillot»…

Enfin, les vignerons de Sauternes proposent d'oser le vin doux en apéritif. Servez le vin, ajoutez quelques gros glaçons, un zeste de citron ou de l'écorce d'orange et… dégustez!

L'innovation peut aussi venir de l'étranger. Même si la France reste la référence de nos tables de fêtes, les autres pays ont des vins de qualité à offrir. Et l'on peut aussi tenter un «cocorico» de fierté nationale, en proposant uniquement des vins luxembourgeois (voir encadré). En Italie, optez pour un Franciacorta plutôt qu'un Prosecco pour remplacer un Champagne.

Un beau gibier aux fruits prévu pour le plat de résistance? On vous conseille alors un Amarone, puissant et voluptueux. En Espagne, un Rioja gran reserva fera merveille également. Ne le prenez pas trop jeune, pour que l'élevage en barrique, souvent soutenu, ait le temps de s'arrondir.

Pour les vins blancs également, on peut aussi puiser de l'inspiration hors Europe. Le chenin d'Afrique du Sud est de réputation solide et s'accordera généralement très bien avec du saumon. Pour les coquilles Saint-Jacques, un sauvignon blanc de Nouvelle-Zélande est une idée qui tient la route.

Quelques conseils de l'achat jusqu'au jour J

La préparation de la table des fêtes commence au magasin. Si vous optez pour des vins d'un certain âge, attention à la manière dont ceux-ci ont été conservés!

Une belle bouteille exposée à la verticale depuis des mois au soleil et aux variations de température risque de ne pas être à la hauteur des attentes…

Une fois à la maison, on évite de conserver les mousseux au réfrigérateur durant plusieurs jours avant la dégustation. Les vibrations de celui-ci ne sont pas les meilleures amies des bulles, que l'on espère nombreuses dans le verre.

Le jour du réveillon, pensez à anticiper la température de service. On placera la bouteille de mousseux dans un seau avec de la glace, mais certainement pas au congélateur!

La température de service des vins varie ensuite selon leur style. Ainsi, un vin blanc gras et riche se boit à une température 2-3 degrés plus haute qu'un blanc sec classique (12-14° contre 10-12°). Pour les vins rouges d'un certain âge, il est recommandé de les aérer environ une heure avant de les déguster afin que leurs arômes se déploient pleinement.

L'idéal est bien sûr de les carafer. A votre santé! ■

Honneur aux vins luxembourgeois!

Parce que le Luxembourg regorge de vignerons talentueux, nous ne résistons pas à la tentation de vous suggérer quelques bouteilles qui feront le bonheur de la tablée. Pour l'apéritif, votre serviteur vous propose un crémant «36» du domaine Cep d'Or (env. 12 euros). Comme son nom l'indique, il a bénéficié d'un élevage de 36 mois. Une belle durée, sachant qu'elle correspond à la durée minimale d'élevage requise pour un champagne millésimé. Pour un budget plus important (env. 25 euros), vous pouvez vous diriger vers le domaine Kox et son crémant cuvée «privilège», vieilli sept ans sur lattes.

Côté vin blanc, on déguste leur Riesling «privilège» (env. 20 euros). Les amateurs de Chardonnay opteront quant à eux pour celui de la maison Sunnen Hoffmann, en version biologique (env. 17 euros). En rouge, pourquoi ne pas tester le Pinot noir de chez Kox, élevé en barrique à la manière d'un Bourgogne (env. 20 euros) ou celui du domaine Aly Duhr (env. 20 euros)? Pour le dessert, retour au Cep d'Or, où l'Auxerrois est sublimé dans une version en vendanges tardives (env. 23 euros).

JANVIER 2023

Du samedi 14 janvier à 09h
au samedi 25 novembre à 17h
FORMATION EN SOINS PALLIATIFS ET ACCOMPAGNEMENT DE FIN DE VIE POUR MÉDECINS GÉNÉRALISTES

Lieu: Haus Omega, 80 rue de Hamm, 1713 Luxembourg
Modératrice: Dr Hélène Sarramagnan, Service formation Omega 90
Info: www.alformec.lu / www.omega90.lu

Du jeudi 26 janvier à 10h au
vendredi 27 janvier à 15h
PRECISION MEDICINE IN PARKINSON'S DISEASE - EN

Orateurs: TBD
Lieu: Maison du Savoir, 2 avenue de l'Université, L-4365 Esch-sur-Alzette
Info: www.lih.lu/fr/evenements

Mardi 31 janvier de 19h à 20h30
CONFÉRENCES MÉDICALES ORTHOLUX

Thème: Gestion des lésions massives de la coiffe des rotateurs et des épaules pseudoparalytiques : résultat à court et long terme des reconstructions capsulaires supérieures avec convergence des marges
Orateur: Dr Christophe Duysens
Lieu: Auditoire de l'Hôpital Kirchberg
Info: www.hopitauxschuman.lu

FÉVRIER 2023

Samedi 4 février
MATINÉE GUIDELINES

Lieu: Cercle Cité, 3 rue Genistre, Luxembourg-ville
Info: www.slcardio.lu

SOCIETE LUXEMBOURGEOISE DE CARDIOLOGIE

Du jeudi 16 au vendredi 17 février de 9h à 18h
2ND HRS LUXEMBOURG SYMPOSIUM

Thème: Minimally Invasive Thoracic Surgery
Lieu: Auditoire de l'Hôpital Kirchberg
Info: www.hopitauxschuman.lu

Mardi 28 février de 19h à 20h30
CONFÉRENCES MÉDICALES ORTHOLUX

Thème: Total Shoulder Replacement: From 3D planning to robotic assisted surgery
Orateur: Dr Yves Salentini
Lieu: Auditoire de l'Hôpital Kirchberg
Info: www.hopitauxschuman.lu

MARS 2023

Samedi 25 mars de 08h à 17h
JOURNÉE DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Orateurs: Dr Aubart, Dr Danièle Choucroun, Prof. Benoît Bolant, Intermediate Life Support, Dr Laurence de Montjoye, Dr Azzolin, Dr de la Fuente Isabel
Lieu: Mondorf, Luxembourg
Info: www.alformec.lu

alformec Association Luxembourgeoise pour la Formation Médicale Continue

---

AVRIL 2023

Samedi 22 avril de 08h30 à 13h
JOURNÉE DE SANTÉ MENTALE

Info: www.alformec.lu

alformec Association Luxembourgeoise pour la Formation Médicale Continue

---

Vous avez un événement ou une conférence à annoncer ? Envoyez toutes les informations sans plus attendre à: agenda@semper.lu

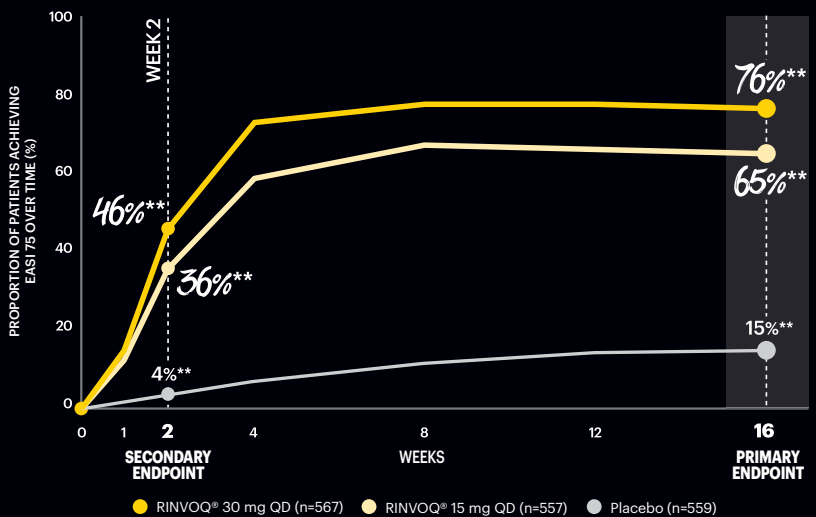
RINVOQ® upadacitinib

RINVOQ® is indicated for the treatment of moderate to severe *ATOPIC DERMATITIS* in adults and adolescents 12 years and older, who are candidates for systemic therapy.[1]

RAPID SKIN CLEARANCE RATES AND ITCH RELIEF[1,2]

RINVOQ® RAPID SKIN CLEARANCE WITH **EASI 75,** AS EARLY WEEK 2[1,2]

Integrated analysis of MEASURE UP 1 & 2 monotherapy studies*[1,2]



Results at Week 16 continued to be maintained through Week 52 with RINVOQ® 15 mg or 30 mg.[1]

ITCH RELIEF (<4 POINTS REDUCTION IN WORST PRURITUS NRS) AS SOON AS *DAY 1 & 2*

secondary endpoints

after treatment initiation for RINVOQ® 30 mg (12%† & 8%‡) vs placebo (4% & 1%) and RINVOQ® 15 mg (16%‡ & 12%‡) vs placebo (3%), in MEASURE UP 1 & 2, respectively.[1,2]

†p=0.0003 vs placebo, multiplicity-controlled analysis ITT (NRI-C).
‡p<0.0001 vs placebo, multiplicity-controlled analysis ITT (NRI-C).

FIND OUT MORE
ABOUT HOW RINVOQ® CAN HELP YOUR PATIENTS
www.abbviepro.com/be/en/immunology/dermatology/products/rinvoq-ad

**p<0.001 vs placebo ITT (NRI-C) (placebo-controlled population).[1,2]
STUDY DESIGN: *Integrated summary of efficacy of two Phase 3, randomized, placebo-controlled studies of 847 (MEASURE UP 1) and 836 (MEASURE UP 2) adult and adolescent (≥12 years of age) patients with moderate to severe AD. Patients were randomized 1:1:1 to RINVOQ® 15 mg (n=281 and 276) or 30 mg (n=285 and 282) QD monotherapy, or placebo (n=281 and 278). At Week 16, patients entered a blinded extension with no placebo control and patients were aware they were on treatment but blinded to dose. Co-primary endpoints were EASI 75 & vIGA-AD 0/1 at Week 16, ITT [NRI-C].[1,2] **ABBREVIATIONS: AD:** atopic dermatitis; **EASI:** eczema activity and severity index; **ITT:** intent-to-treat population; **NRI-C:** non-responder imputation incorporating multiple imputations to handle missing data due to coronavirus disease 2019 (COVID-19); **NRS:** numerical rating scale; **QD:** once daily ; **vIGA-AD 0/1:** validated Investigator's Global Assessment for atopic dermatitis 0 or 1 response. **REFERENCES: 1.** RINVOQ® (upadacitinib) Summary of Product Characteristics – Latest version. **2.** Simpson EL, et al. Poster presented at the Dermatology Education Foundation (DEF) Essential Resource Meeting (DERM2021), 5-8 August 2021.

▽ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 of the SmPC for how to report adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets / RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets: Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 15 mg of upadacitinib / RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets: Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 30 mg of upadacitinib. For the full list of excipients, see section 6.1 of the SmPC. **PHARMACEUTICAL FORM**: RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets: Prolonged-release tablet. Purple 14 x 8 mm, oblong biconvex prolonged-release tablets imprinted on one side with 'a15' / RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets: Red 14 x 8 mm, oblong biconvex prolonged-release tablets imprinted on one side with 'a30'. **Therapeutic indications:** Rheumatoid arthritis: RINVOQ is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). RINVOQ may be used as monotherapy or in combination with methotrexate. Psoriatic arthritis: RINVOQ is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more DMARDs. RINVOQ may be used as monotherapy or in combination with methotrexate. Ankylosing spondylitis: RINVOQ is indicated for the treatment of active ankylosing spondylitis in adult patients who have responded inadequately to conventional therapy. Atopic dermatitis: RINVOQ is indicated for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adults and adolescents 12 years and older who are candidates for systemic therapy. **Posology and method of administration:** Treatment with upadacitinib should be initiated and supervised by physicians experienced in the diagnosis and treatment of conditions for which upadacitinib is indicated. Posology: Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: The recommended dose of upadacitinib is 15 mg once daily. Consideration should be given to discontinuing treatment in patients with ankylosing spondylitis who have shown no clinical response after 16 weeks of treatment. Some patients with initial partial response may subsequently improve with continued treatment beyond 16 weeks. Atopic dermatitis: *Adults*: The recommended dose of upadacitinib is 15 mg or 30 mg once daily based on individual patient presentation. • A dose of 30 mg once daily may be appropriate for patients with high disease burden. • A dose of 30 mg once daily may be appropriate for patients with an inadequate response to 15 mg once daily. • The lowest effective dose for maintenance should be considered. For patients ≥ 65 years of age, the recommended dose is 15 mg once daily. *Adolescents (from 12 to 17 years of age)*: The recommended dose of upadacitinib is 15 mg once daily for adolescents weighing at least 30 kg. *Concomitant topical therapies*: Upadacitinib can be used with or without topical corticosteroids. Topical calcineurin inhibitors may be used for sensitive areas such as the face, neck, and intertriginous and genital areas. Consideration should be given to discontinuing upadacitinib treatment in any patient who shows no evidence of therapeutic benefit after 12 weeks of treatment. Dose initiation: Treatment should not be initiated in patients with an absolute lymphocyte count (ALC) that is < 0.5 x 10^9 cells/L, an absolute neutrophil count (ANC) that is < 1 x 10^9 cells/L or who have haemoglobin (Hb) levels that are < 8 g/dL (see sections 4.4 and 4.8 of the SmPC). *Dose interruption*: Treatment should be interrupted if a patient develops a serious infection until the infection is controlled. Interruption of dosing may be needed for management of laboratory abnormalities as described in Table 1. **Table Laboratory measures and monitoring guidance** (Laboratory measure/ Action /Monitoring guidance)**:** • *Absolute Neutrophil Count (ANC)* / Treatment should be interrupted if ANC is < 1 x 10^9 cells/L and may be restarted once ANC returns above this value / Evaluate at baseline and then no later than 12 weeks after initiation of treatment. Thereafter evaluate according to individual patient management. • *Absolute Lymphocyte Count (ALC)* / Treatment should be interrupted if ALC is < 0.5 x 10^9 cells/L and may be restarted once ALC returns above this value / Evaluate at baseline and thereafter according to routine patient management. • *Haemoglobin (Hb)* / Treatment should be interrupted if Hb is < 8 g/dL and may be restarted once Hb returns above this value / Evaluate at baseline and thereafter according to routine patient management. • *Hepatic transaminases* / Treatment should be temporarily interrupted if drug-induced liver injury is suspected / Evaluate at baseline and thereafter according to routine patient management. • *Lipids* / Patients should be managed according to international clinical guidelines for hyperlipidaemia / 12 weeks after initiation of treatment and thereafter according to international clinical guidelines for hyperlipidaemia. Special populations: Elderly: For atopic dermatitis, doses higher than 15 mg once daily are not recommended in patients aged 65 years and older (see Section 4.8 of the SmPC). There are limited data in patients aged 75 years and older. *Renal impairment:* No dose adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment. There are limited data on the use of upadacitinib in subjects with severe renal impairment (see section 5.2 of the SmPC). Upadacitinib 15 mg once daily should be used with caution in patients with severe renal impairment. Upadacitinib 30 mg once daily is not recommended for patients with severe renal impairment. The use of upadacitinib has not been studied in subjects with end stage renal disease. *Hepatic impairment:* No dose adjustment is required in patients with mild (Child-Pugh A) or moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment (see section 5.2 of the SmPC). Upadacitinib should not be used in patients with severe (Child-Pugh C) hepatic impairment (see section 4.3 of the SmPC). Paediatric population: The safety and efficacy of RINVOQ in children with atopic dermatitis below the age of 12 years have not been established. No data are available. No clinical exposure data are available in adolescents < 40 kg (see section 5.2 of the SmPC). The safety and efficacy of RINVOQ in children and adolescents with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis aged 0 to less than 18 years have not yet been established. No data are available. Method of administration: RINVOQ is to be taken orally once daily with or without food and may be taken at any time of the day. Tablets should be swallowed whole and should not be split, crushed, or chewed in order to ensure the entire dose is delivered correctly. **Contraindications**: Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the SmPC. Active tuberculosis (TB) or active serious infections (see section 4.4 of the SmPC). Severe hepatic impairment (see section 4.2 of the SmPC). Pregnancy (see section 4.6 of the SmPC). **Undesirable effects**: Summary of the safety profile: In the placebo-controlled clinical trials for rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis, the most commonly reported adverse reactions (≥ 2% of patients in at least one of the indications with the highest rate among indications presented) with upadacitinib 15 mg were upper respiratory tract infections (19.5%), blood creatine phosphokinase (CPK) increased (8.6%), alanine transaminase increased (4.3%), bronchitis (3.9%), nausea (3.5%), cough (2.2%), aspartate transaminase increased (2.2%), and hypercholesterolaemia (2.2%). In the placebo-controlled atopic dermatitis clinical trials, the most commonly reported adverse reactions (≥ 2% of patients) with upadacitinib 15 mg or 30 mg were upper respiratory tract infection (25.4%), acne (15.1%), herpes simplex (8.4%), headache (6.3%), CPK increased (5.5%), cough (3.2%), folliculitis (3.2%), abdominal pain (2.9%), nausea (2.7%), neutropenia (2.3%), pyrexia (2.1%), and influenza (2.1%). The most common serious adverse reactions were serious infections (see section 4.4 of the SmPC). The safety profile of upadacitinib with long-term treatment was generally similar to the safety profile during the placebo-controlled period across indications. Tabulated list of adverse reactions: The following list of adverse reactions is based on experience from clinical studies. The frequency of adverse reactions listed below is defined using the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100). The frequencies in Table 2 are based on the higher of the rates for adverse reactions reported with RINVOQ 15 mg in rheumatologic disease and atopic dermatitis clinical trials, or RINVOQ 30 mg in atopic dermatitis clinical trials. When notable differences in frequency were observed between indications, these are presented in the footnotes below the table. **Table Adverse reactions:** • *Infections and infestations:* Very common: Upper respiratory tract infections (URTI)[a] - Common: Bronchitis[a], Herpes zoster, Herpes simplex[a], Folliculitis, Influenza - Uncommon: Pneumonia, Oral candidiasis, diverticulitis. • *Blood and lymphatic system disorders:* Common: Anaemia, Neutropaenia. • *Metabolism and nutrition disorders:* Common: Hypercholesterolaemia[a] – Uncommon: Hypertriglyceridaemia. • *Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:* Common: Cough. • *Gastrointestinal disorders:* Common: Abdominal pain[a], Nausea. • *Skin and subcutaneous tissue disorders:* Very Common: Acne[a] Common: Urticaria[a] • *General disorders and administration site conditions:* Common: Fatigue, Pyrexia • *Investigations:* Common: Blood CPK increased, ALT increased [b], AST increased[b], Weight increased. • *Nervous system disorders:* Common: Headache. [a] Presented as grouped term - [b] In atopic dermatitis trials, the frequency of bronchitis, hypercholesterolaemia, ALT increased, and AST increased was uncommon - In rheumatologic disease trials, the frequency was common for acne and uncommon for urticaria. **Description of selected adverse reactions:** *Rheumatoid arthritis*: *Infections*: In placebo-controlled clinical studies with background DMARDs, the frequency of infection over 12/14 weeks in the upadacitinib 15 mg group was 27.4% compared to 20.9% in the placebo group. In methotrexate (MTX)-controlled studies, the frequency of infection over 12/14 weeks in the upadacitinib 15 mg monotherapy group was 19.5% compared to 24.0% in the MTX group. The overall long-term rate of infections for the upadacitinib 15 mg group across all five Phase 3 clinical studies (2,630 patients) was 93.7 events per 100 patient-years. In placebo-controlled clinical studies with background DMARDs, the frequency of serious infection over 12/14 weeks in the upadacitinib 15 mg group was 1.2% compared to 0.6% in the placebo group. In MTX-controlled studies, the frequency of serious infection over 12/14 weeks in the upadacitinib 15 mg monotherapy group was 0.6% compared to 0.4% in the MTX group. The overall long-term rate of serious infections for the upadacitinib 15 mg group across all five Phase 3 clinical studies was 3.8 events per 100 patient-years. The most common serious infection was pneumonia. The rate of serious infections remained stable with long-term exposure. ***Opportunistic infections (excluding tuberculosis)***: In placebo-controlled clinical studies with background DMARDs, the frequency of opportunistic infections over 12/14 weeks in the upadacitinib 15 mg group was 0.5% compared to 0.3% in the placebo group. In MTX-controlled studies, there were no cases of opportunistic infection over 12/14 weeks in the upadacitinib 15 mg monotherapy group and 0.2% in the MTX group. The overall long-term rate of opportunistic infections for the upadacitinib 15 mg group across all five Phase 3 clinical studies was 0.6 events per 100 patient-years. The long-term rate of herpes zoster for the upadacitinib 15 mg group across all five Phase 3 clinical studies was 3.7 events per 100 patient-years. Most of the herpes zoster events involved a single dermatome and were non-serious. ***Hepatic transaminase elevations***: In placebo-controlled studies with background DMARDs, for up to 12/14 weeks, alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) elevations ≥ 3 x upper limit of normal (ULN) in at least one measurement were observed in 2.1% and 1.5% of patients treated with upadacitinib 15 mg, compared to 1.5% and 0.7%, respectively, of patients treated with placebo. Most cases of hepatic transaminase elevations were asymptomatic and transient. In MTX-controlled studies, for up to 12/14 weeks, ALT and AST elevations ≥ 3 x ULN in at least one measurement were observed in 0.8% and 0.4% of patients treated with upadacitinib 15 mg, compared to 1.9% and 0.9%, respectively, of patients treated with MTX. The pattern and incidence of elevation in ALT/AST remained stable over time including in long term extension studies. ***Lipid elevations***: Upadacitinib 15 mg treatment was associated with increases in lipid parameters including total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol and HDL cholesterol. There was no change in the LDL/HDL ratio. Elevations were observed at 2 to 4 weeks of treatment and remained stable with longer-term treatment. Among patients in the controlled studies with baseline values below the specified limits, the following frequencies of patients were observed to shift to above the specified limits on at least one occasion during 12/14 weeks (including patients who had an isolated elevated value): Total cholesterol ≥ 5.17 mmol/L (200 mg/dL): 62% vs. 31%, in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively. LDL cholesterol ≥ 3.36 mmol/L (130 mg/dL): 42% vs. 19%, in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively. HDL cholesterol ≥ 1.03 mmol/L (40 mg/dL): 89% vs. 61%, in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively. Triglycerides ≥ 2.26 mmol/L (200 mg/dL): 25% vs. 15%, in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively. ***Creatine phosphokinase***: In placebo-controlled studies with background DMARDs, for up to 12/14 weeks, increases in CPK values were observed. CPK elevations > 5 x upper limit of normal (ULN) were reported in 1.0% and 0.3% of patients over 12/14 weeks in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively. Most elevations > 5 x ULN were transient and did not require treatment discontinuation. Mean CPK values increased by 4 weeks with a mean increase of 60 U/L at 12 weeks and then remained stable at an increased value thereafter including with extended therapy. ***Neutropaenia***: In placebo-controlled studies with background DMARDs, for up to 12/14 weeks, decreases in neutrophil counts below 1 x 10^9 cells/L in at least one measurement occurred in 1.1% and < 0.1% of patients in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively. In clinical studies, treatment was interrupted in response to ANC < 1 x 10^9 cells (see section 4.2 of the SmPC). Mean neutrophil counts decreased over 4 to 8 weeks. The decreases in neutrophil counts remained stable at a lower value than baseline over time including with extended therapy. *Psoriatic arthritis*: Overall, the safety profile observed in patients with active psoriatic arthritis treated with upadacitinib 15 mg was consistent with the safety profile observed in patients with rheumatoid arthritis. A higher rate of serious infections (2.6 events per 100 patient years and 1.3 events per 100 patient years, respectively) and hepatic transaminase elevations (ALT elevations Grade 3 and higher rates 1.4% and 0.4%, respectively) was observed in patients treated with upadacitinib in combination with MTX therapy compared to patients treated with monotherapy. *Ankylosing spondylitis*: Overall, the safety profile observed in patients with active ankylosing spondylitis treated with upadacitinib 15 mg was consistent with the safety profile observed in patients with rheumatoid arthritis. No new safety findings were identified. *Atopic dermatitis*: *Infections:* In the placebo-controlled period of the clinical studies, the frequency of infection over 16 weeks in the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 39% and 43% compared to 30% in the placebo group, respectively. The long-term rate of infections for the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 98.5 and 109.6 events per 100 patient-years, respectively. In placebo-controlled clinical studies, the frequency of serious infection over 16 weeks in the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 0.8% and 0.4% compared to 0.6% in the placebo group, respectively. The long-term rate of serious infections for the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 2.3 and 2.8 events per 100 patient-years, respectively. *Opportunistic infections (excluding tuberculosis):* In the placebo-controlled period of the clinical studies, all opportunistic infections (excluding TB and herpes zoster) reported were eczema *herpeticum*. The frequency of eczema *herpeticum* over 16 weeks in the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 0.7% and 0.8% compared to 0.4% in the placebo group, respectively. The long-term rate of eczema *herpeticum* for the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 1.6 and 1.8 events per 100 patient-years, respectively. One case of esophageal candidiasis was reported with upadacitinib 30 mg. The long-term rate of herpes zoster for the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 3.5 and 5.2 events per 100 patient-years, respectively. Most of the herpes zoster events involved a single dermatome and were non-serious. *Laboratory abnormalities:* Dose-dependent changes in ALT increased and/or AST increased (≥ 3 x ULN), lipid parameters, CPK values (> 5 x ULN), and neutropenia (ANC < 1 x 10^9 cells/L) associated with upadacitinib treatment were similar to what was observed in the rheumatologic disease clinical studies. Small increases in LDL cholesterol were observed after week 16 in atopic dermatitis studies. Elderly: Based on limited data in atopic dermatitis patients aged 65 years and older, there was a higher rate of overall adverse reactions-with the upadacitinib 30 mg dose compared to the 15 mg dose. Paediatric population: A total of 343 adolescents aged 12 to 17 years with atopic dermatitis were treated in the Phase 3 studies, of which 167 were exposed to 15 mg. The safety profile for upadacitinib 15 mg in adolescents was similar to that in adults. The safety and efficacy of the 30 mg dose in adolescents are still being investigated. Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in the SmPC. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/1/19/1404/001 - EU/1/19/1404/005. **On prescription. DATE OF REVISION OF THE TEXT**: 12/2021. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

AbbVie sa/nv - BE-RNQD-210070 (v1.0) – Jan 2022.

abbvie

n°150 Semper

VOUS ÊTES FORMIDABLES!

Nous étions près de 120 pour fêter le 150e numéro de *Semper Luxembourg* chez Namur, Artisan de Saveurs.
Merci à tous les participants pour leur joie, leur bonne humeur et leur intérêt pour nos projets.
Merci à nos orateurs, Anna Chioti, Sonia Franck, Jerry Kieffer. Patrick Tabouring et Lisa Gambhir.

Merci à Fernand Pauly pour l'hommage à Henri Kugener et à sa passion… et un projet de plus.
Merci à Fernand Neumann pour ses clins d'oeil musicaux.
Merci à notre équipe de choc, Sandrine, Christine, Micheline et Arnaud.
Enfin, merci à Georges Clement et à l'équipe de HANFF Global Health Solutions pour le soutien inconditionnel.

HANFF
GLOBAL HEALTH SOLUTIONS

Flash
Edito
Eric
Bonheur
Histoire
Prévention
Support aux sociétés savantes
Services connectés
Abécédaire
Santé
Focus
Françoise
Profession
Satisfaction
Actu
Sérénité
Meeting
Recherche
Cas clinique
Semper Academy
Regulatory
Billet
Prospérité
Evasion
Roseline
Agenda
Nathalie
Amour
Communication
Urgences
Accueil
Sandrine
Semper Club
Micheline
Santé publique
Interview
People
Congress
Cartoon
Sorties
Amitié
Information
Arnaud
Psychiatrie
Dépistage
Christine
Sensibilisation des patients
Connexion entre acteurs de la santé
Tour d'horizon
Relation médecin patient

2023

Meilleurs Voeux

N°152 DÉCEMBRE 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
Dr C. Biéva, Dr A.M. Bilas, Dr I. Catala, C. Hadrien, Dr H. Kugener

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

PEFC PEFC/07-31-248 Certifié PEFC Ce produit est issu de forêts gérées durablement et de sources contrôlées. www.pefc.be

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.

PROS, LA FLEXIBILITÉ EST VOTRE QUOTIDIEN ? NOUS AUSSI

Nos conseillers se déplacent chez vous pour vous proposer un service au meilleur prix !

RDV SUR **TANGO.LU**
OU AU **27 777 377**

- Centrale téléphonique à 9,90€/mois htva
- Abonnements mobiles pour l'international
- Tango Fibre Bizz

tango

(tango.lu)

XELJANZ®

(tofacitinib citrate)

210528 - May 2021

Pfizer