

Bienvenue, le symposium va bientôt démarrer

33^{ème} congrès de l'ANLLF 2020

Traitement des formes très actives de SEP-R : quoi de neuf pour le neurologue libéral ?

Modérateur : Pierre Labauge (Montpellier)

Jeudi 24 septembre 2020
de 17:30 à 18:15

**Un traitement à effet
rémanent : quels bénéfices
pour le patient ?**

Xavier Ayrignac
(Montpellier)

**En pratique : comment
prescrire ce traitement
et suivre son patient ?**

Laurent Guilloton
(Mornant)

Traitements de reconstitution immunitaire

Dr Xavier Ayrignac Neurologue

CHU de Montpellier

MAVENCLAD® est indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM).

En l'absence de données comparatives avec les traitements actuels de la SEP-R très active (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab et ocrelizumab) et en raison d'une connaissance encore limitée sur sa sécurité d'utilisation, la Commission de transparence du 27 Mai 2020 préconise de réserver l'utilisation de MAVENCLAD® (cladribine) chez les patients en échec ou inéligibles à ces alternatives thérapeutiques.

Le Dr Xavier Ayrignac déclare:

- Avoir reçu des financements pour la participation à des congrès de la part de Biogen, Genzyme/Sanofi, Merck, Novartis, Roche et Teva
- Avoir reçu des honoraires comme consultant de la part de Biogen, Genzyme/Sanofi, Merck, Novartis et Roche.
- Avoir reçu des dons pour des projets de recherche de la part de Biogen, Genzyme/Sanofi et Merck.

Traitement de reconstitution immunitaire?

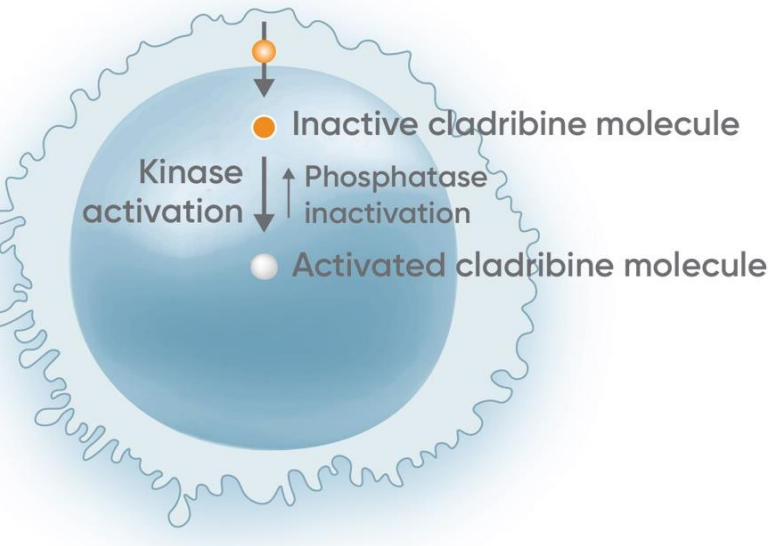
- **Traitement séquentiel**
- **Réduction transitoire des fonctions immunitaires**
- **Reconstitution / modifications QUALITATIVES du système immunitaire**
- **Possibilité de retraitement si reprise d'activité**

Traitement	Concept	application	types	Efficacité	Risque EIG	Risque de rebond	Si reprise d'activité
I-modulateur/ suppresseur	I-modulation, I-suppression permanente	Traitement continu	IFN- β , GA, Teriflunomide NTZ	variable	Faible mais majoration avec le temps	Possible Ou Probable	SWITCH
reconstitution immunitaire	Courte I-suppression → reconstitution immunitaire	Traitement séquentiel	ALTZ, CLDB, AHSCT	Très efficace	Immédiat avec décroissance	Peu probable	Retraitement ???

De quels traitements de reconstitution immunitaire disposons-nous?

ALEMTUZUMAB

CLADRIBINE



Traitement sélectif

Alemtuzumab Drug may Reverse Physical Disability in Patients with Multiple Sclerosis



Alemtuzumab

- Improved Thinking Skills
- Reduced Tremors

Anti-CD20???

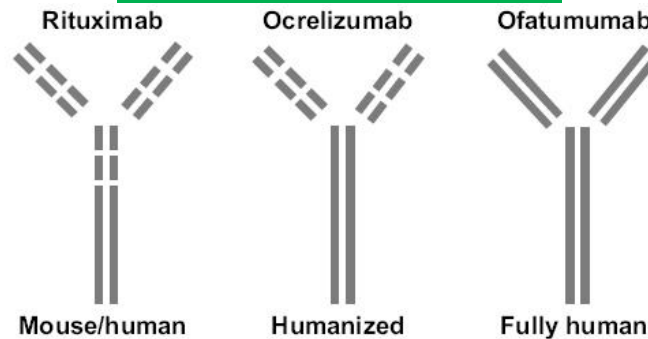
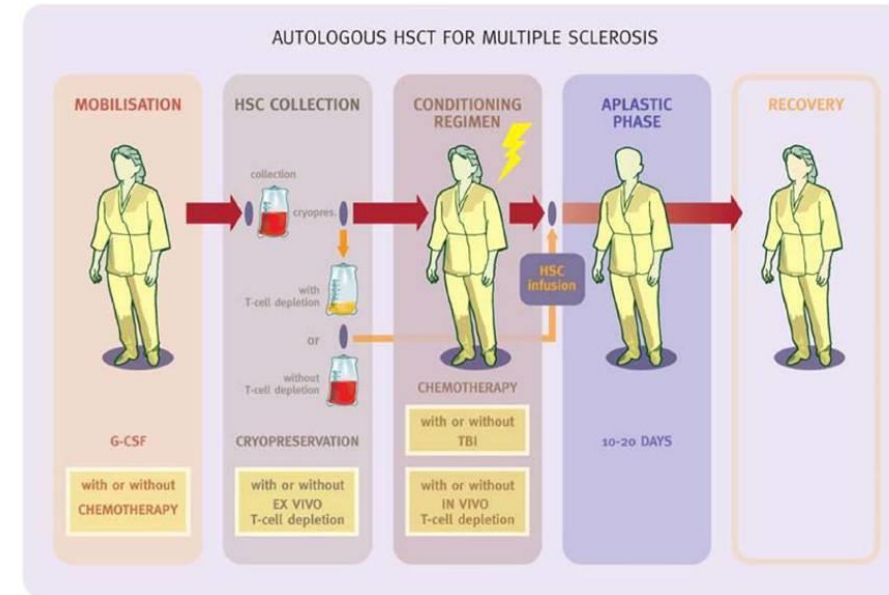


Figure 1 Representation of the three anti-CD20 monoclonal antibodies: rituximab, ocrelizumab, and ofatumumab.

Autogreffes de cellules souches



Traitements de reconstitution immunitaire?

Pour

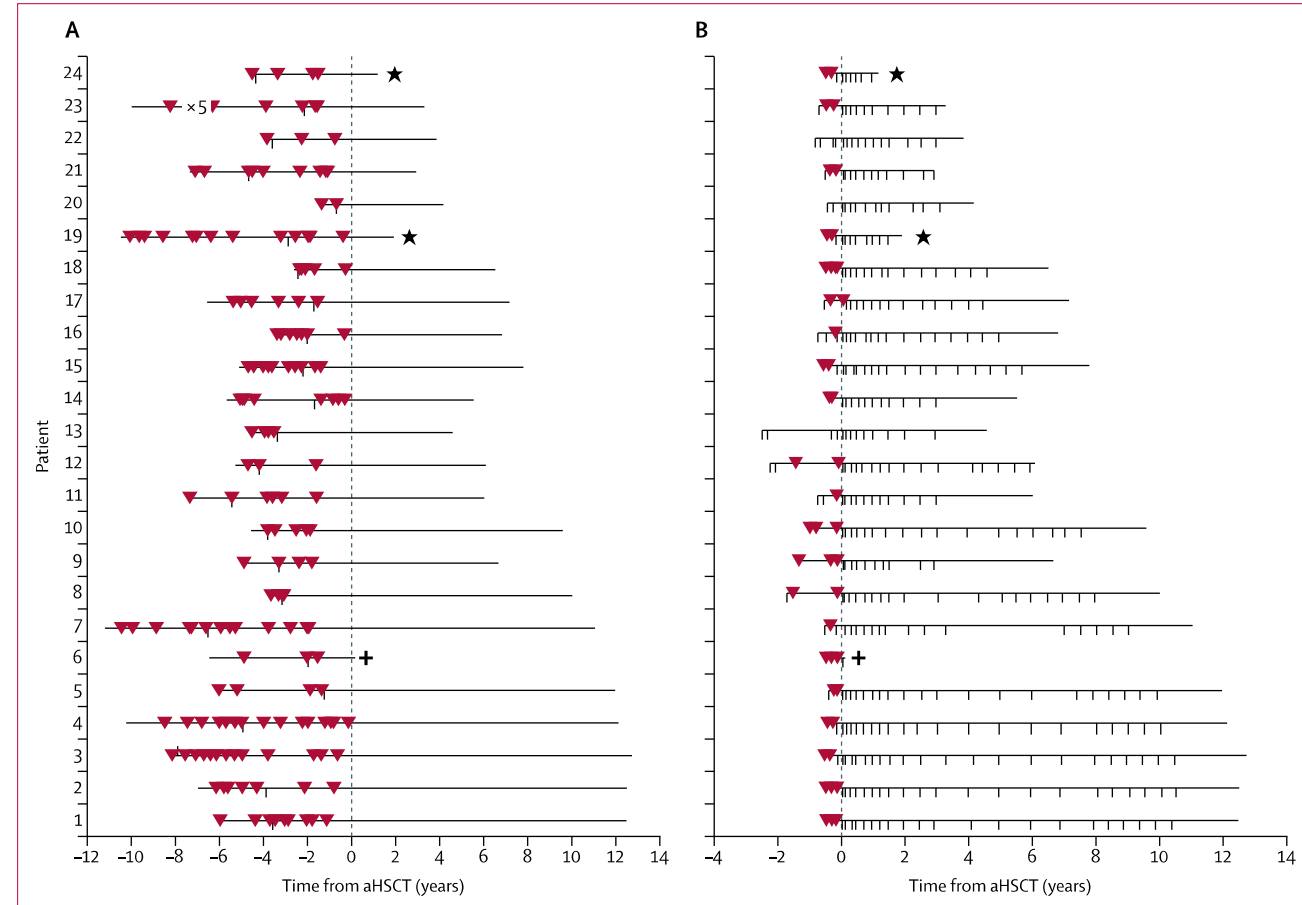
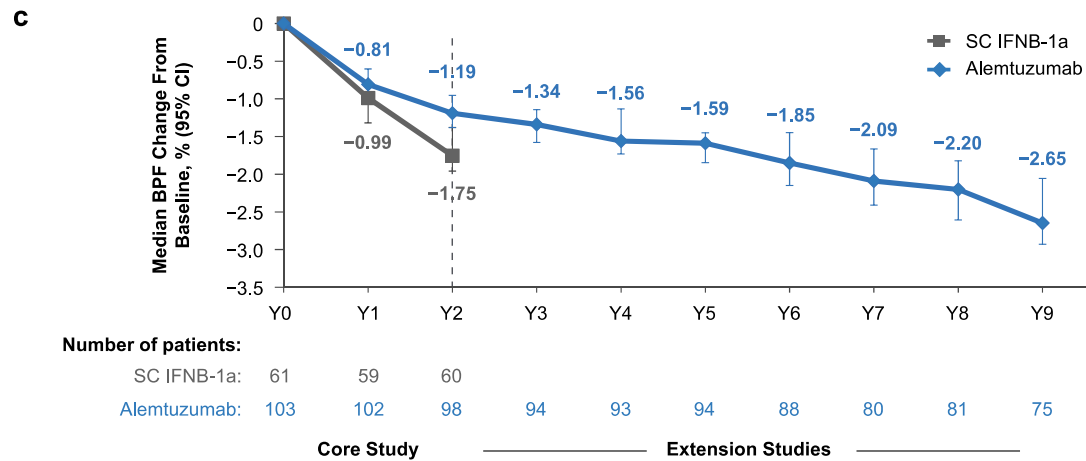
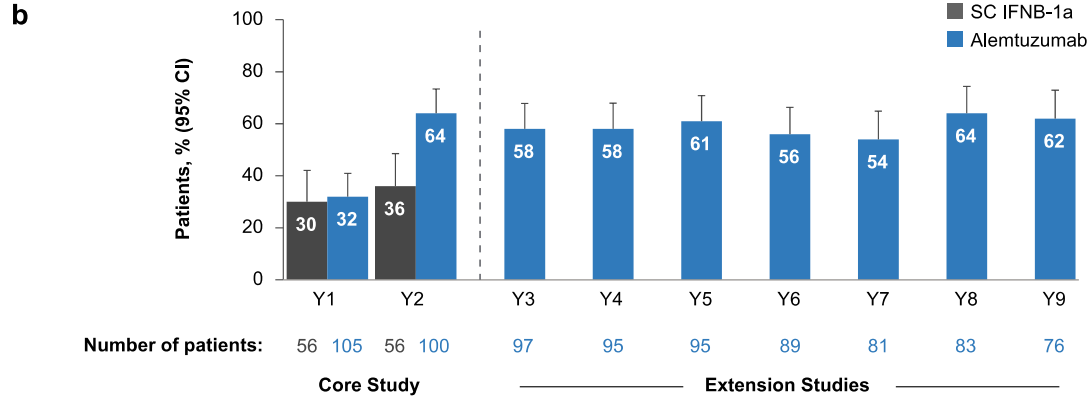
- Traitements séquentiels
- Efficacité
- Effet rémanent
- Rémission?
- Grossesse ???
- Vaccinations

Contre

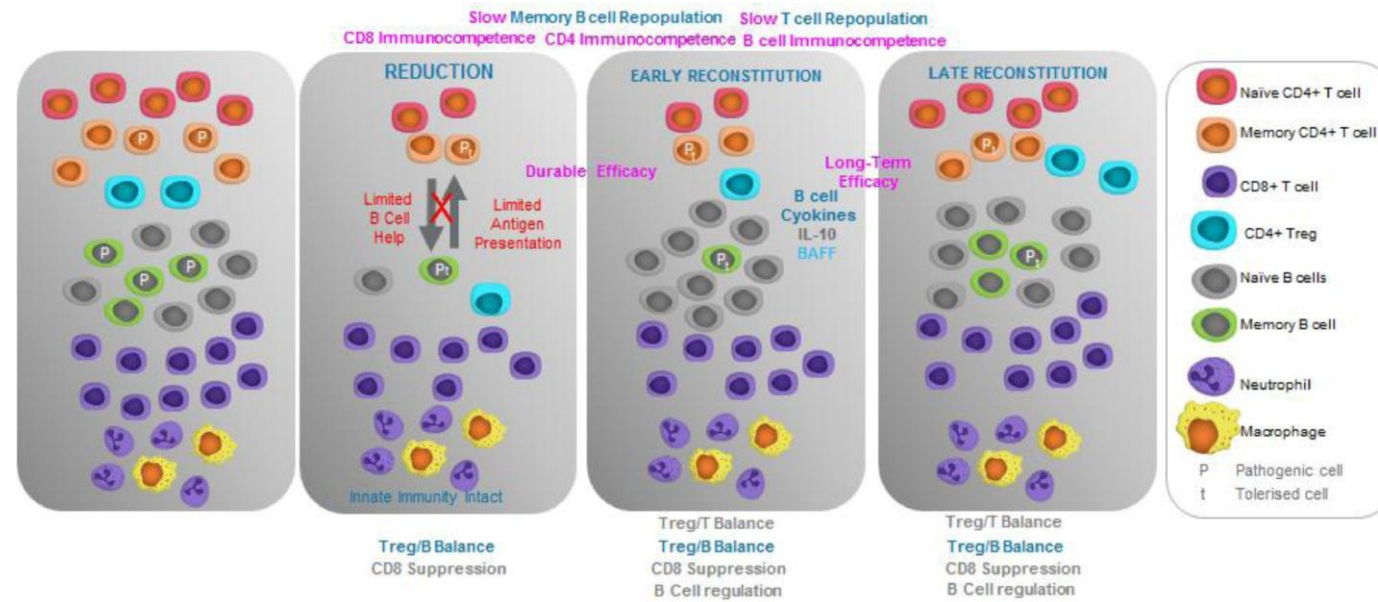
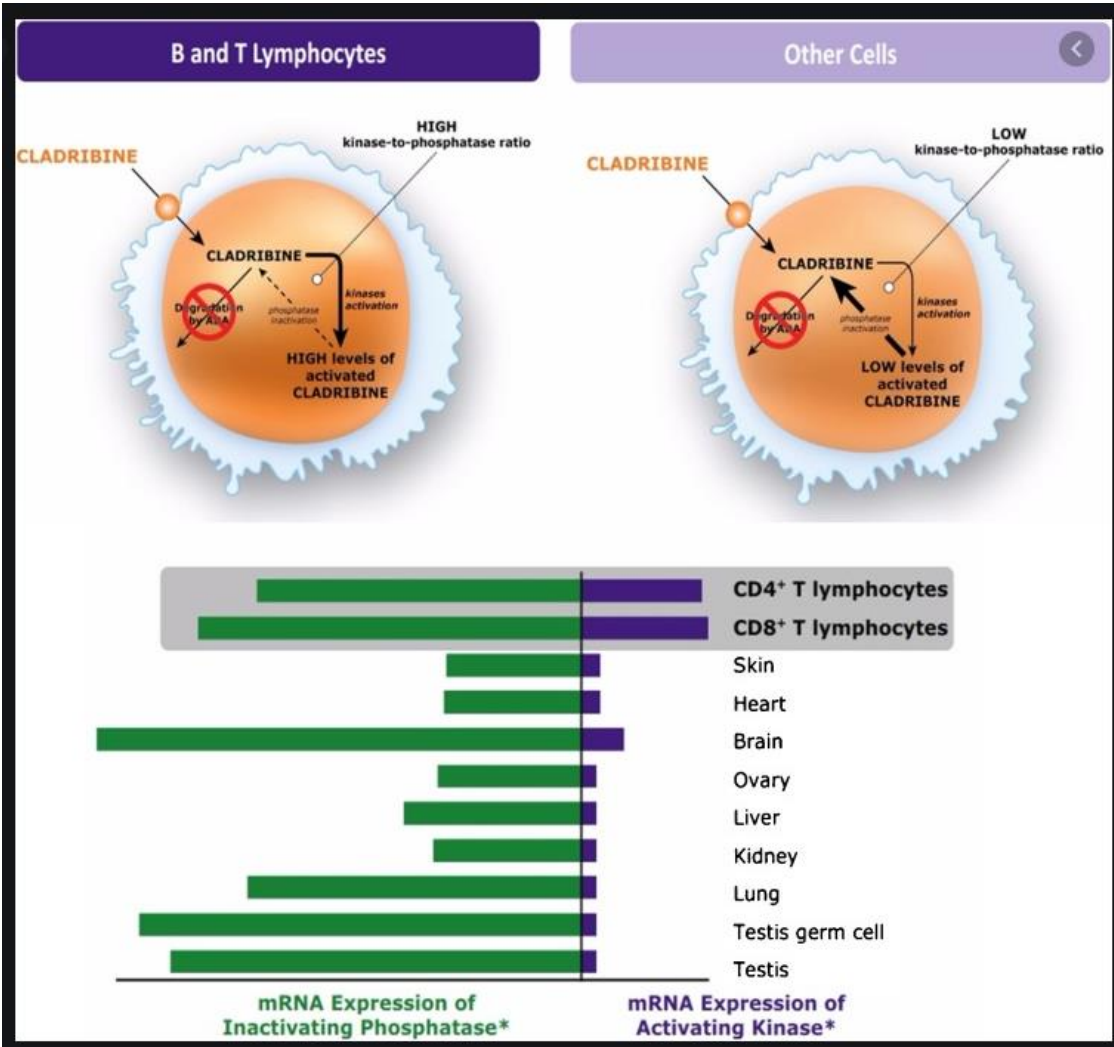
- Risque???
- Effet rémanent
- Biomarqueurs pour le suivi?
- PEC reprise activité?
 - Wait & See
 - Retraitement
 - Switch

Pourquoi des traitements de reconstitution immunitaire?

Rémission?



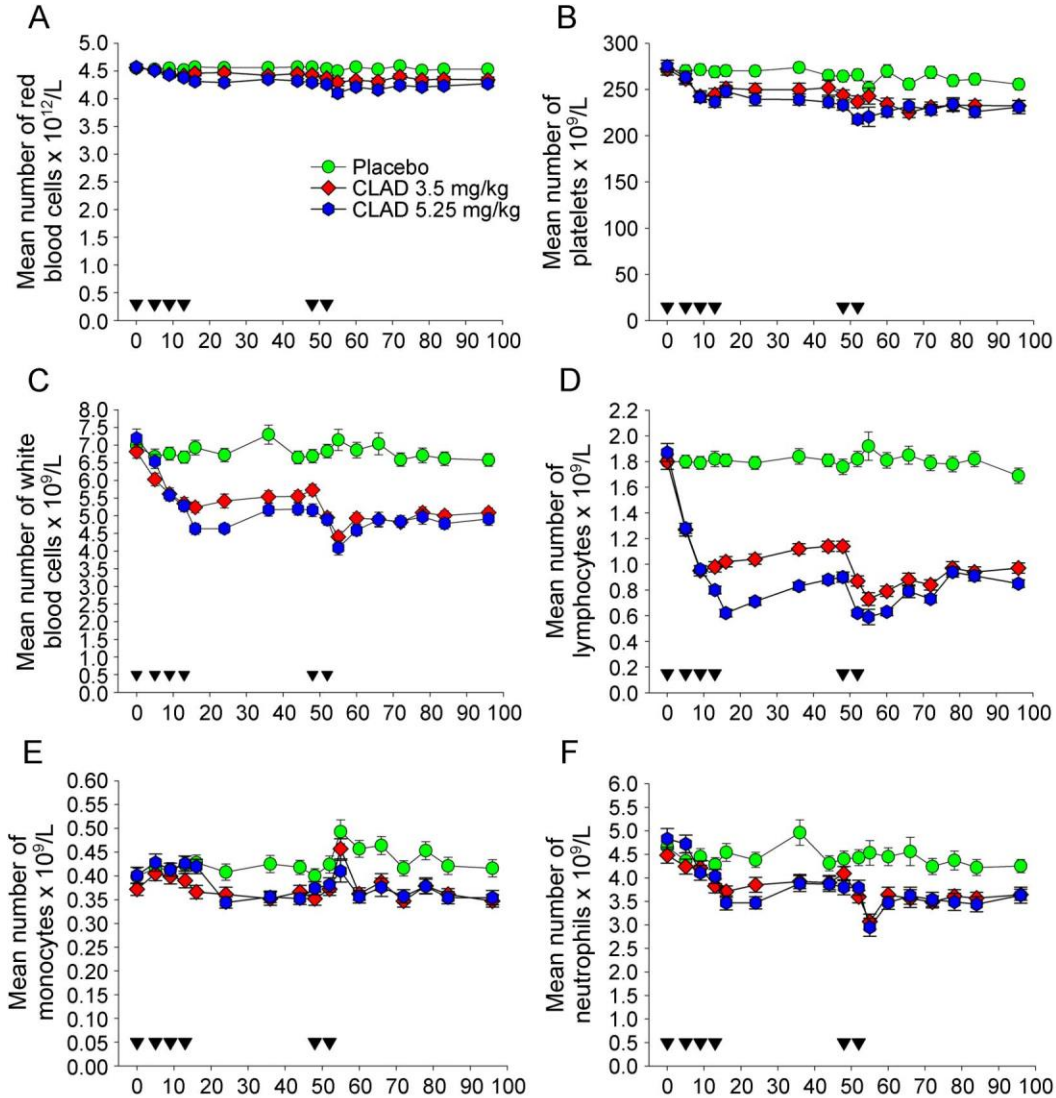
La Cladribine...



La Cladribine...

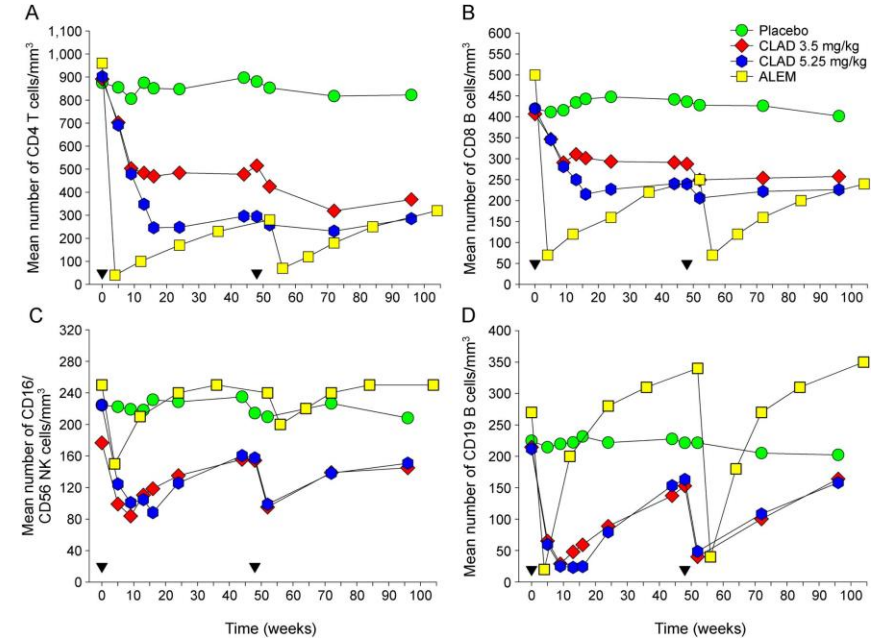
Peu d'effet sur l'immunité innée

Figure 1 Cladribine targets mainly lymphocytes

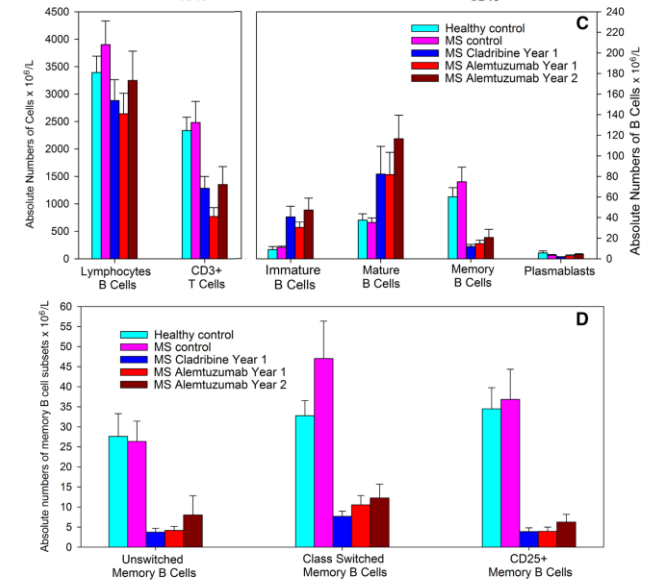


Déplétion prédominant sur les Cellules B

Figure 4 Depletion of lymphocyte subsets following alemtuzumab and cladribine treatment



Notamment les lymphocytes B mémoires



CLARITY: Méthodologie

Critères d'inclusion :

- Patients présentant une forme récurrente-rémittente de sclérose en plaques (critères McDonald 2001)
- Lésions évocatrices de SEP à l'IRM (critères de Fazekas)
- ≥ 1 poussée(s) pendant les 12 mois précédant l'entrée dans l'étude
- Score ≤ 5.5 sur l'échelle EDSS

Critère principal :

Taux Annualisé de Poussées (TAP) à 2 ans**

Critères secondaires :

Proportion de patients sans poussée

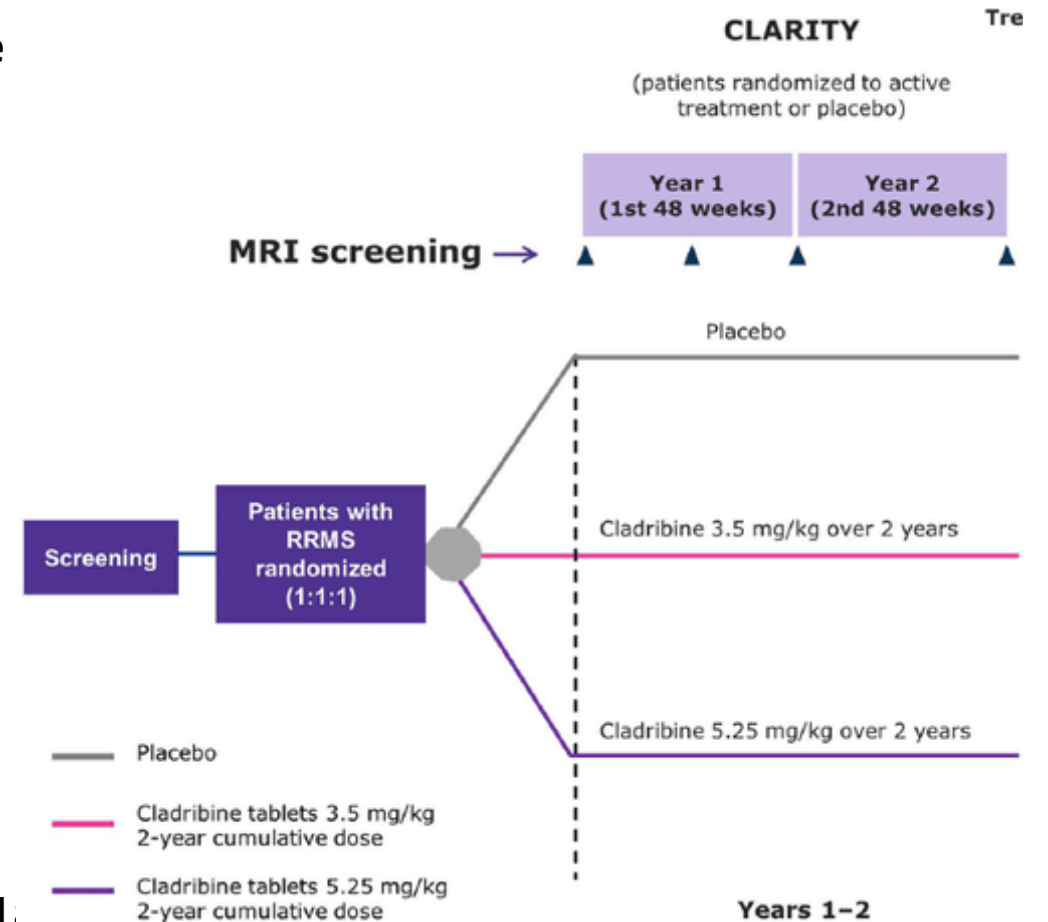
Délai avant progression du handicap confirmée à 3 mois***

Délai avant première poussée

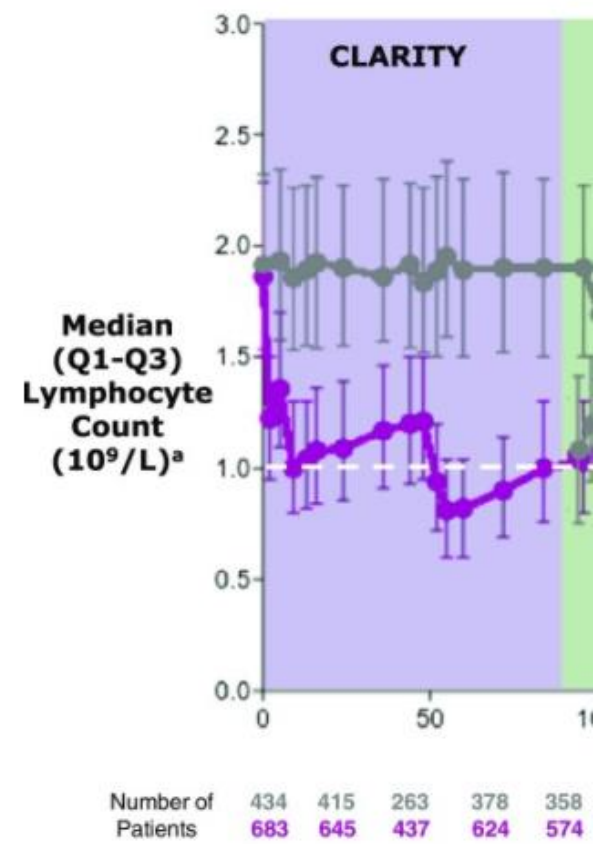
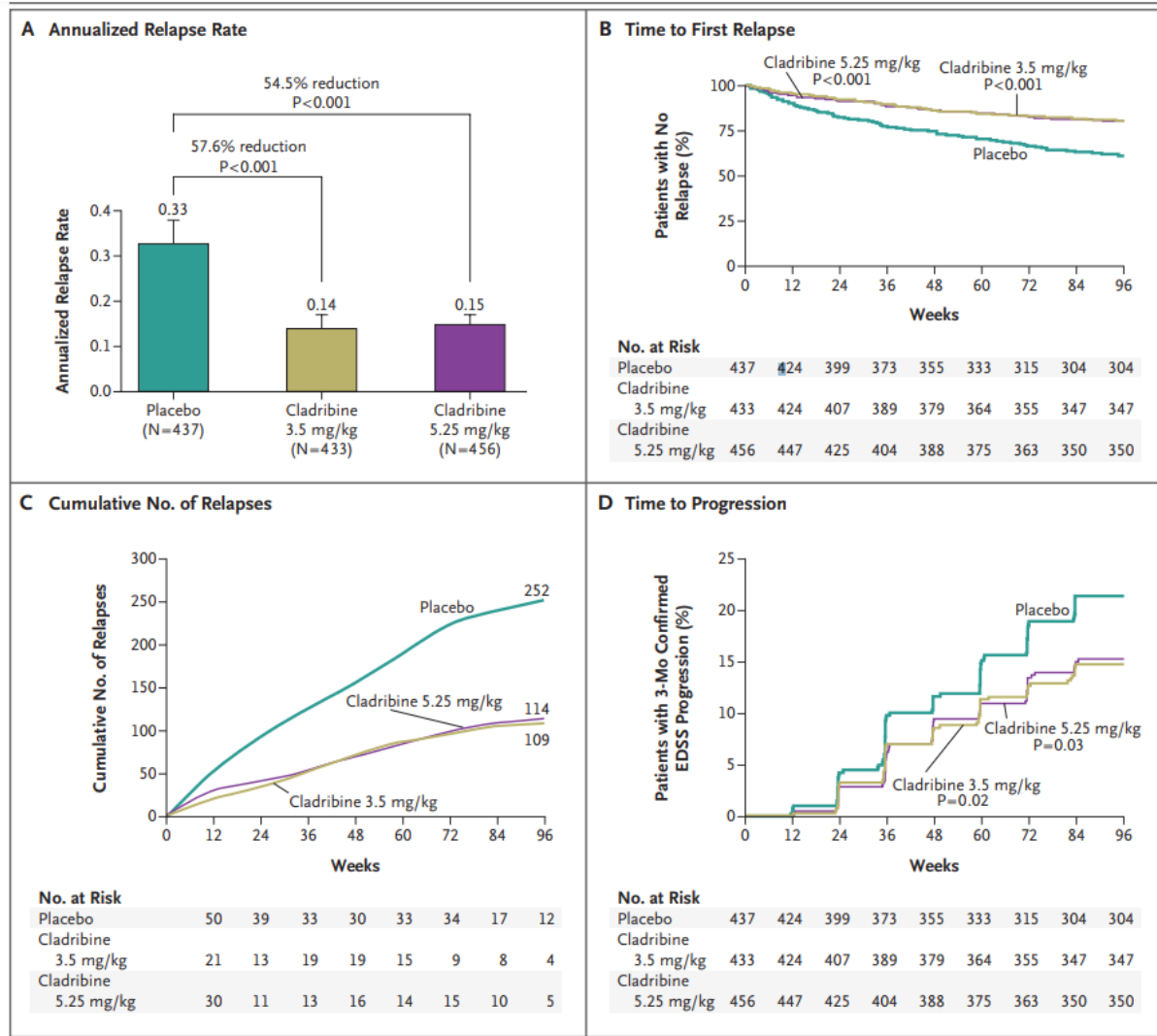
Proportion de patients ayant reçu un traitement de secours par IFN- β -1

Nombre moyen de lésions Gd+ en T1 et de lésions actives en T2

Nombre moyen de lésions combinées uniques à l'IRM



CLARITY: Résultats.

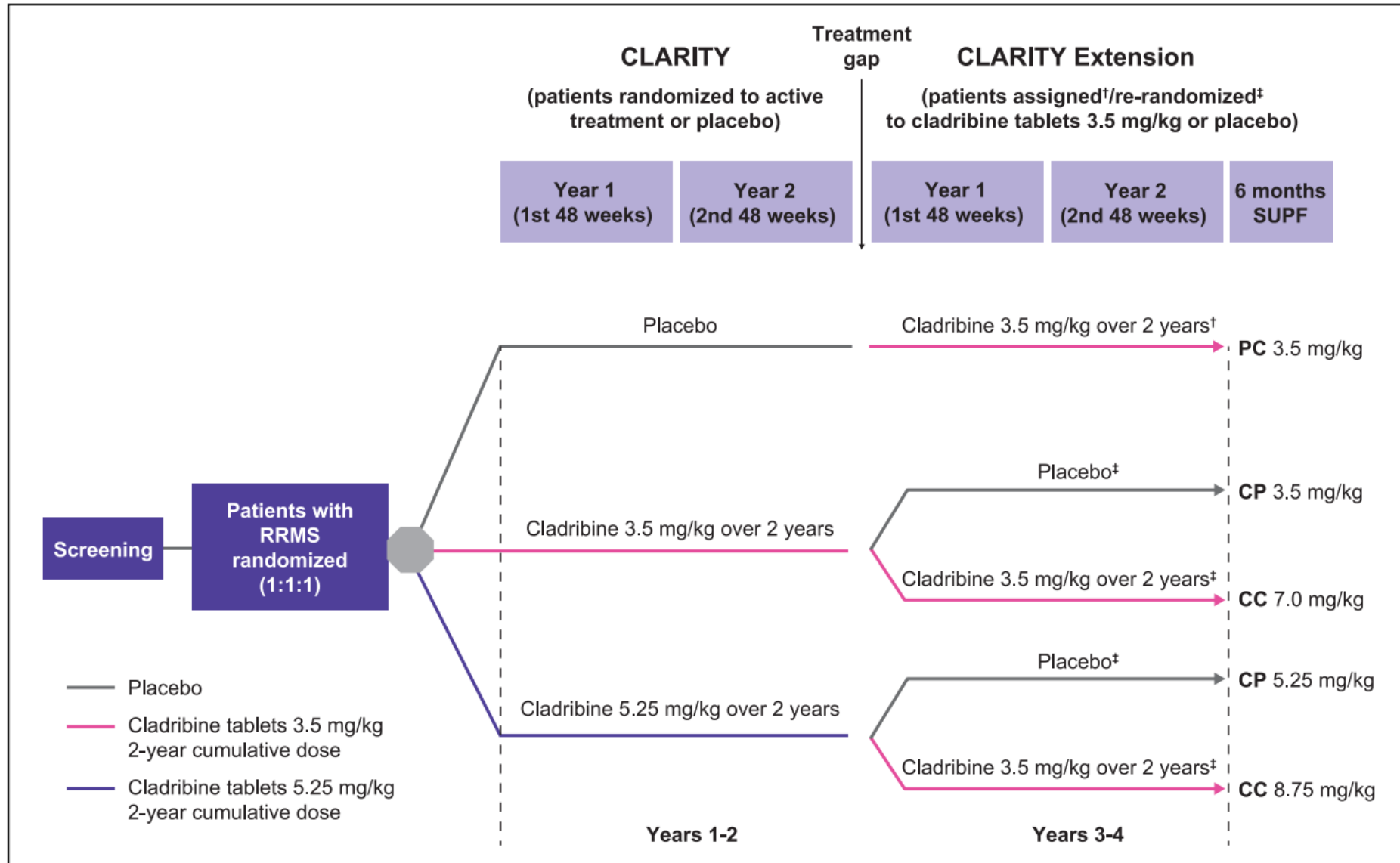


^aPooled data from CLARITY, CLARITY EXT, and PREMI

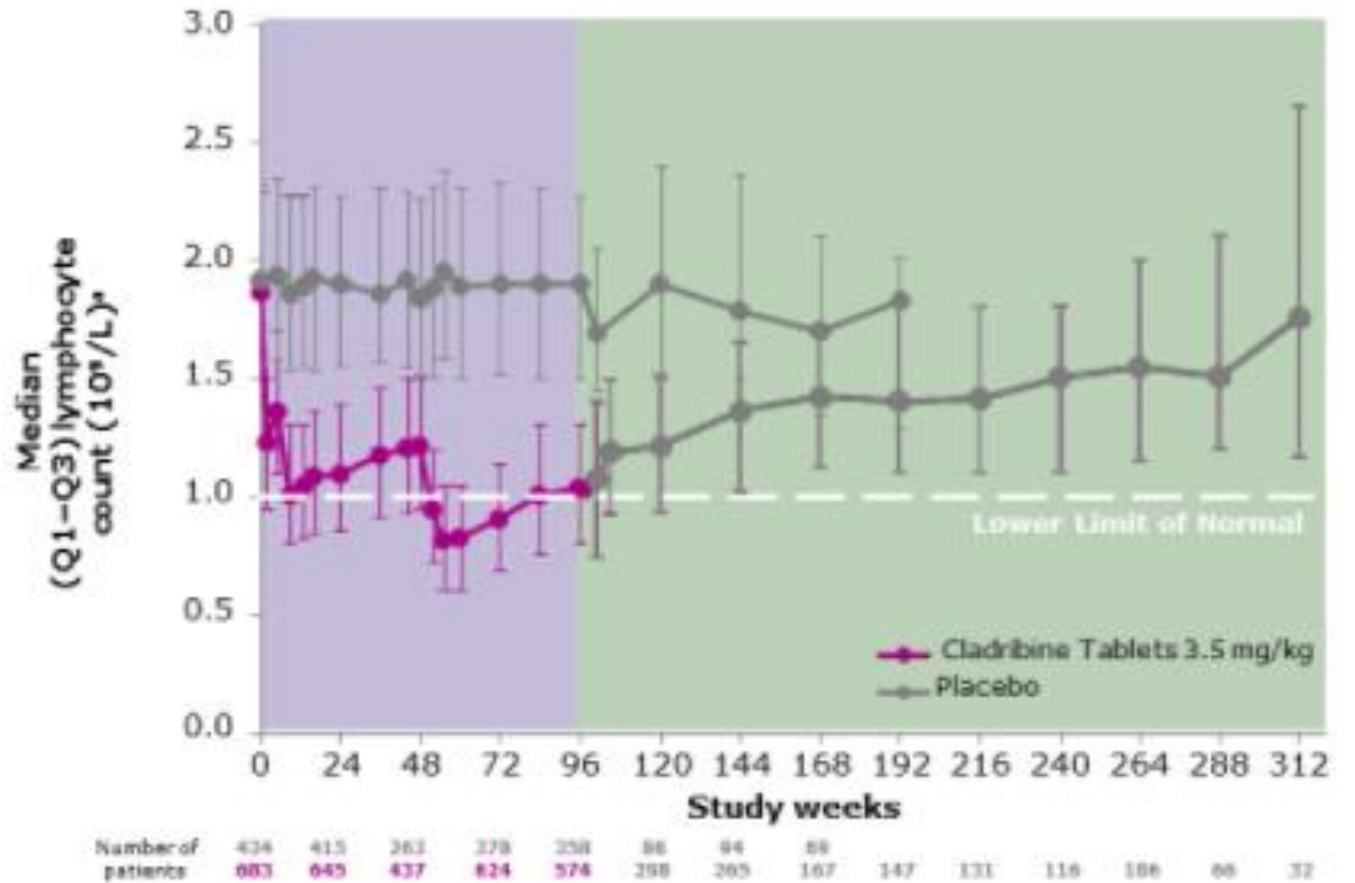
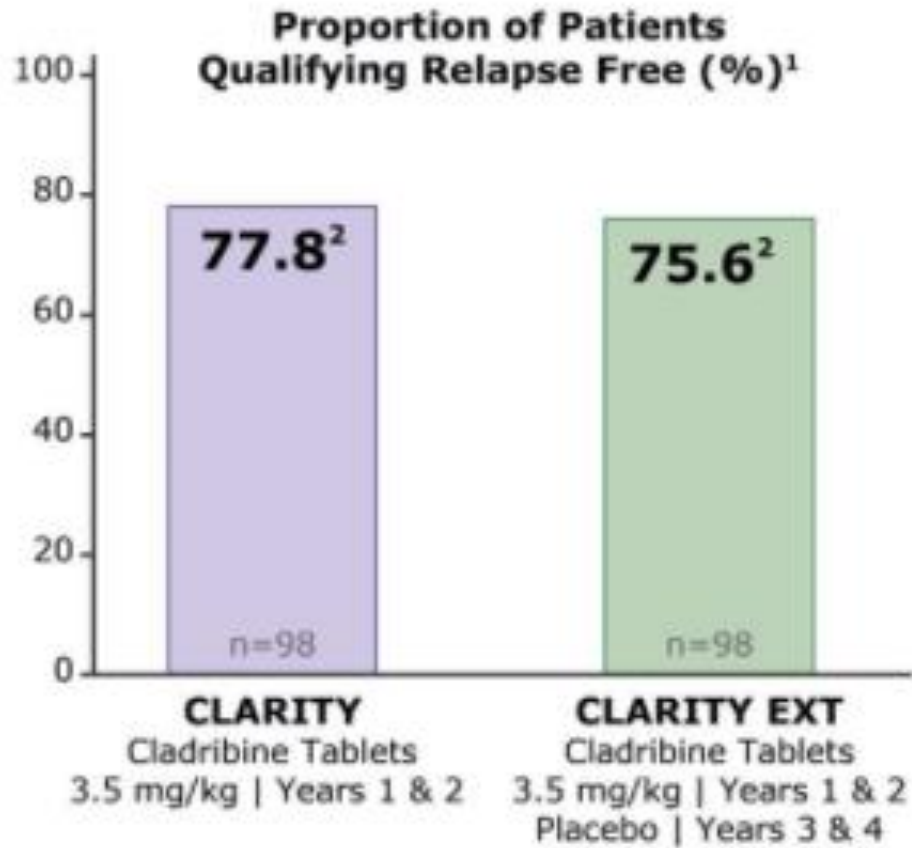
Figure 1. Efficacy Outcome Measures Relating to Relapse and Progression of Disability during the 96-Week Study Period (Intention-to-Treat Population).

Shown are the annualized rates of relapse (Panel A), Kaplan–Meier curves of the time to the first relapse (Panel B), the cumulative number of relapses over time (Panel C), and Kaplan–Meier curves of the time to 3-month sustained progression of disability, according to scores on the Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Panel D). In Panel A, the T bars represent 95% confidence intervals. P values that are shown in Panels B and D are for hazard ratios and 95% confidence intervals during the 96-week period, as estimated with the

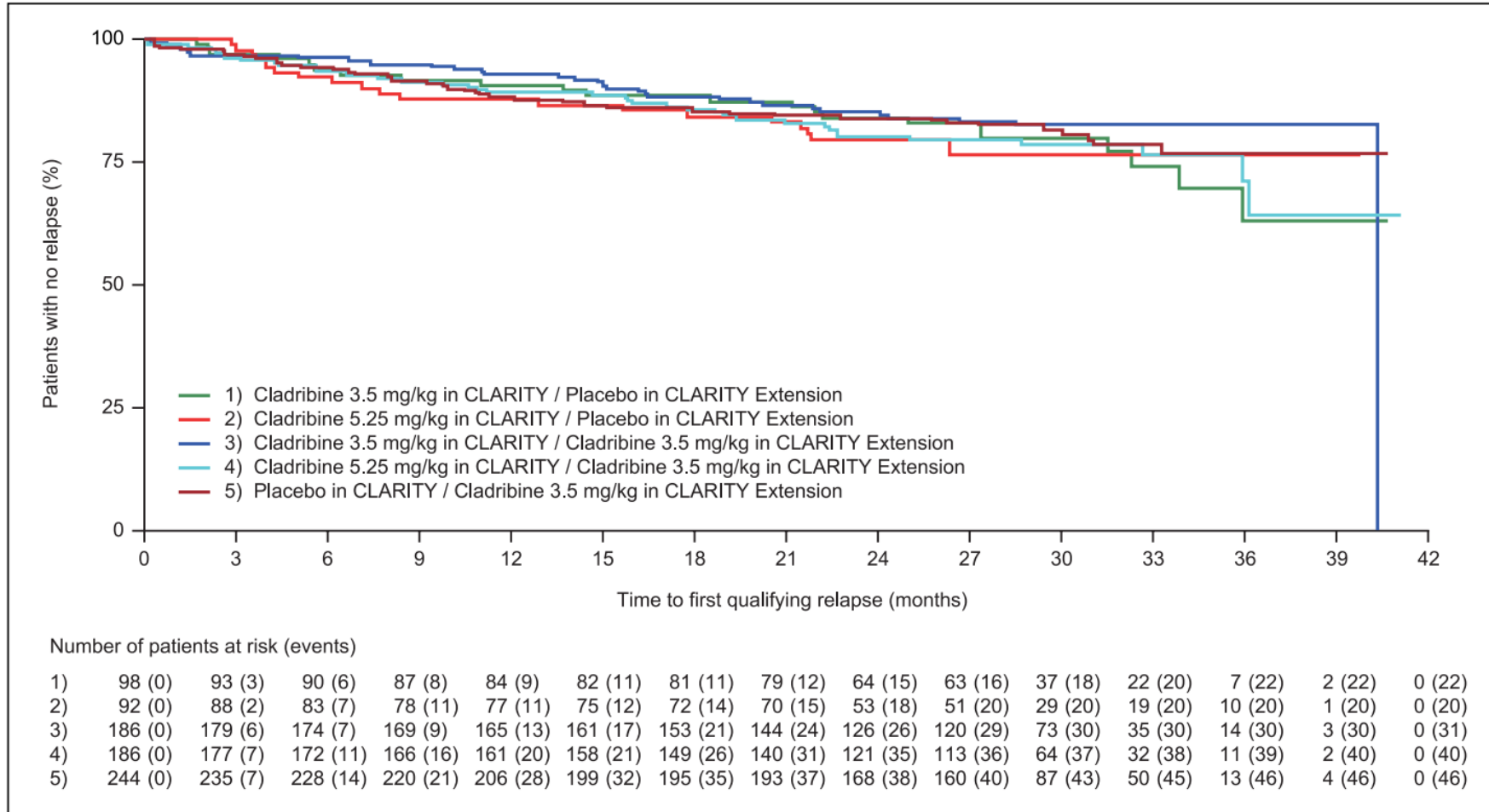
Etude CLARITY Extension.



Etude CLARITY Extension.

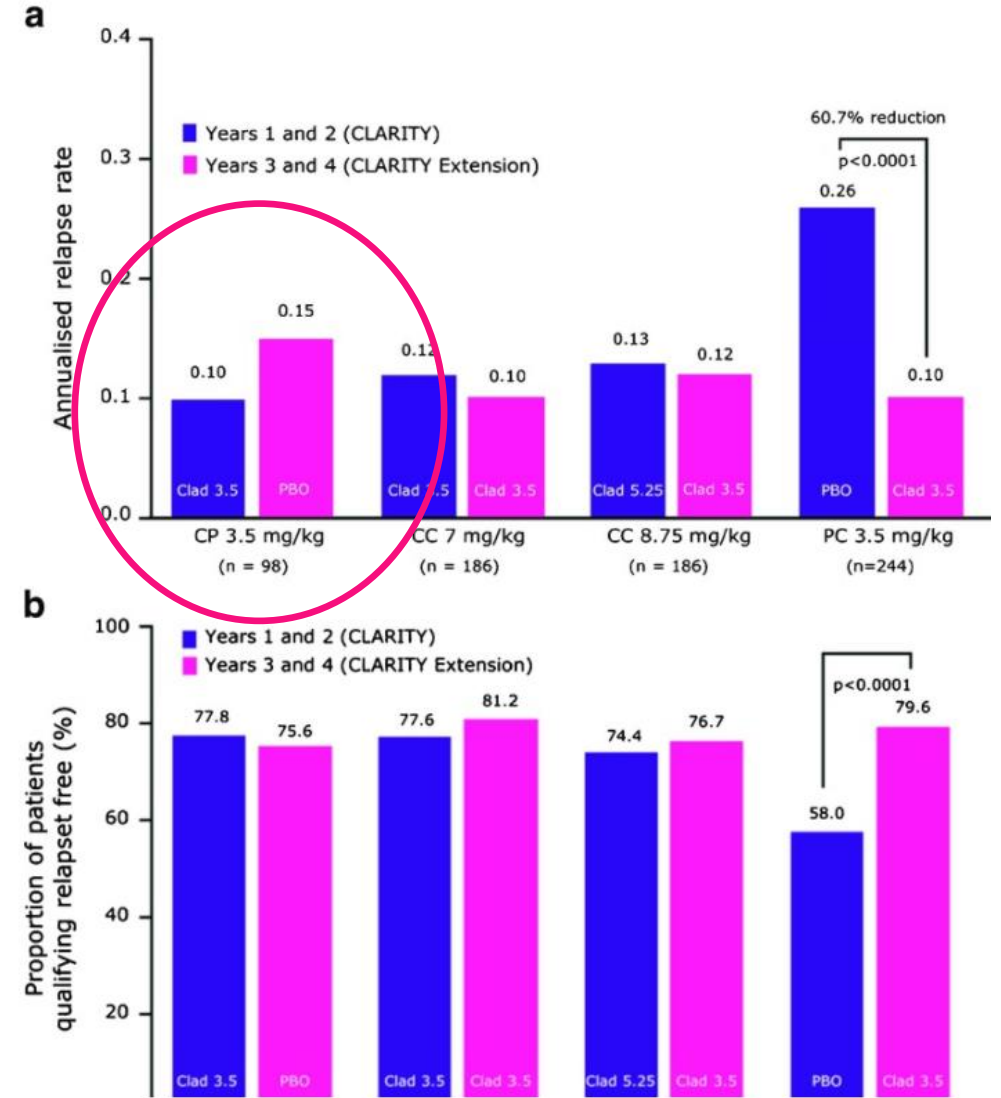
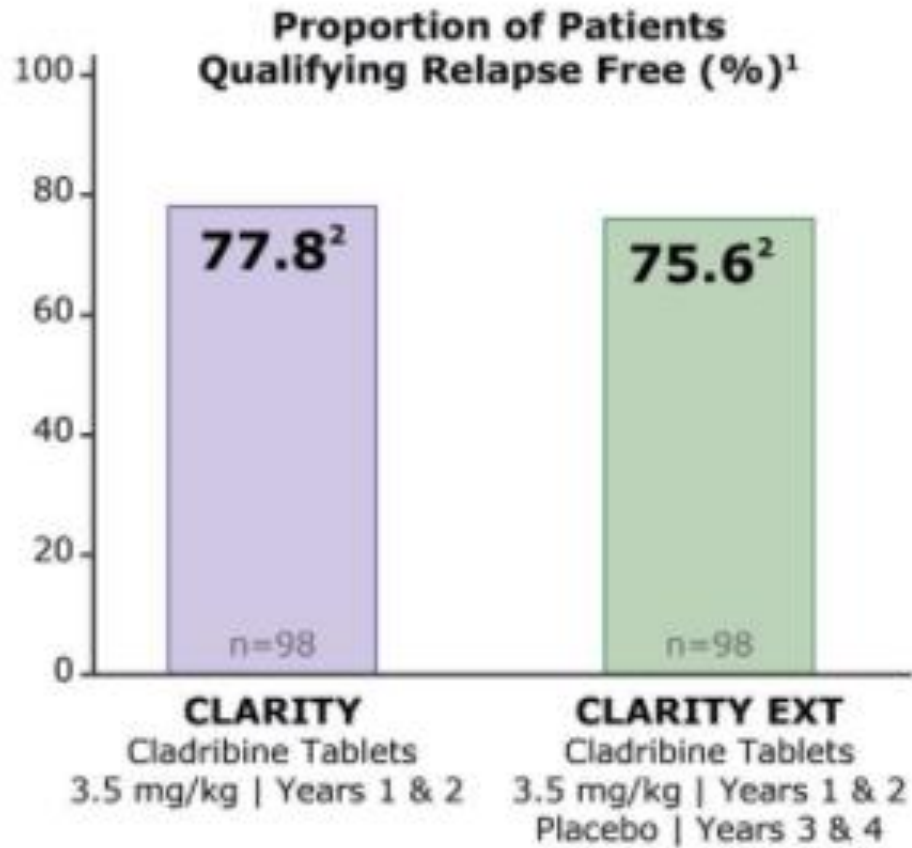


Etude CLARITY Extension.



Etude CLARITY Extension.

Fig. 2



Etude CLARITY Extension.

Table 3. Mean number of T1 gadolinium-enhanced and active T2 lesions/patient/scan and proportion of patients with no T1 gadolinium-enhanced or active T2 lesions at the end of CLARITY Extension.

Characteristic	CP 3.5 mg/kg (n = 98)	CP 5.25 mg/kg (n = 92)	CC 7.0 mg/kg (n = 186)	CC 8.75 mg/kg (n = 186)	PC 3.5 mg/kg (n = 244)
n (missing)	95 (3)	90 (2)	178 (8)	180 (6)	236 (8)
Mean number of T1 Gd+ lesions/patient/scan, n (SD)	0.28 (0.87)	0.29 (1.14)	0.03 (0.08)	0.17 (1.04)	0.07 (0.38)
Patients with no T1 Gd+ lesions, n (%)	65 (73.0)	65 (80.2)	144 (88.9)	152 (89.9)	188 (85.1)
Mean number of active T2 lesions/patient/scan, n (SD)	1.42 (3.64)	1.44 (2.40)	0.88 (1.63)	1.13 (2.78)	1.07 (1.84)
Patients with no active T2 lesions, n (%)	32 (34.4)	24 (27.6)	64 (37.6)	76 (43.7)	91 (40.1)

CC 7.0 mg/kg, cladribine 3.5 mg/kg in CLARITY/cladribine 3.5 mg/kg in CLARITY Extension; CC 8.75 mg/kg, cladribine 5.25 mg/kg in CLARITY/cladribine 3.5 mg/kg CLARITY Extension; CP 3.5 mg/kg, cladribine 3.5 mg/kg in CLARITY/placebo in CLARITY Extension; CP 5.25 mg/kg, cladribine 5.25 mg/kg in CLARITY/placebo in CLARITY Extension; PC 3.5 mg/kg, placebo in CLARITY/cladribine 3.5 mg/kg in CLARITY Extension; Gd+, gadolinium enhanced; SD, standard deviation.

Etude CLARITY : seulement 3,5 % des patients ont arrêté le traitement à cause d'un évènement indésirable

L'incidence des EI les plus fréquemment rapportés sous MAVENCLAD® a été comparable avec le groupe placebo, sauf pour la lymphopénie

	MAVENCLAD® (n=430)	PLACEBO (n=435)
PATIENTS, n (%)		
TOUS EI	347 (80,7)	319 (73,3)
EI LES PLUS FRÉQUEMMENT RAPPORTÉS*		
CÉPHALÉE	104 (24,2)	75 (17,2)
LYMPHOPÉNIE**	93 (21,6)	8 (1,8)
RHINO-PHARYNGITE	62 (14,4)	56 (12,9)
IVRS	54 (12,6)	42 (9,7)
NAUSÉE	41 (9,5)	31 (7,1)
EI AYANT ENTRAÎNÉ L'INTERRUPTION DU TRAITEMENT†	15 (3,5)	9 (2,1)
EI AYANT ENTRAÎNÉ LA SORTIE DE L'ÉTUDE	5 (1,2)	5 (1,1)
EI GRAVES	36 (8,4)	28 (6,4)
DÉCÈS†	2 (0,5)	2 (0,5)

L'incidence générale des effets indésirables graves était comparable entre les deux groupes

	MAVENCLAD® (n=430)	PLACEBO (n=435)
PATIENTS, n (%)		
TOUS ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES GRAVES (EIG)	36 (8,4)	28 (6,4)
EIG OBSERVÉS CHEZ > 1 %* DES PATIENTS ET ÉTANT DIFFÉRENTS D'UN GROUPE À L'AUTRE**		
TUMEURS BÉNIGNES, MALIGNES† ET NON PRÉCISÉES (INCLUANT KYSTES ET POLYPPES)	6 (1,4)	0
AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES	4 (0,9)	2 (0,5)
LÉSIONS, INTOXICATIONS ET COMPLICATIONS LIÉES AUX PROCÉDURES	9 (2,1)	2 (0,5)
EIG LES PLUS COURANTS†† ÉTANT DIFFÉRENTS D'UN GROUPE À L'AUTRE**		
LEIOMYOME UTÉRIN	3 (0,7)	0
LYMPHOPÉNIE	3 (0,7)	0

Et dans la vraie vie?

Table 3. Adverse Events of Special Interest (Serious and Non-serious) in the Monotherapy Oral Cohort from the Clinical Program and the Analysis of Post-approval Data

	Monotherapy Oral Cohort Cladribine Tablets 3.5 mg/kg (N=923)		Post-approval Cladribine Tablets (N=8,419) [‡]	
	n	AE rate (crude incidence)	n	AE rate (crude incidence)
Severe lymphopenia	24	0.03	9 [§]	0.001
Herpes zoster	28	0.03	71	0.008
Tuberculosis	2 [†]	0.002	1	0.0001
Severe infections	29	0.03	61 [§]	0.007
PML	0	0	0	0
Opportunistic infections*	10	0.01	7	0.0008
Malignancies	10	0.01	13	0.002
Teratogenicity	0	0	0	0

MAVENCLAD® : profil de tolérance dans la SEP

Les effets indésirables mentionnés dans la liste ci-dessous sont issus des données groupées des différentes études cliniques dans la SEP, avec cladribine comprimés 3,5 mg/kg en monothérapie.

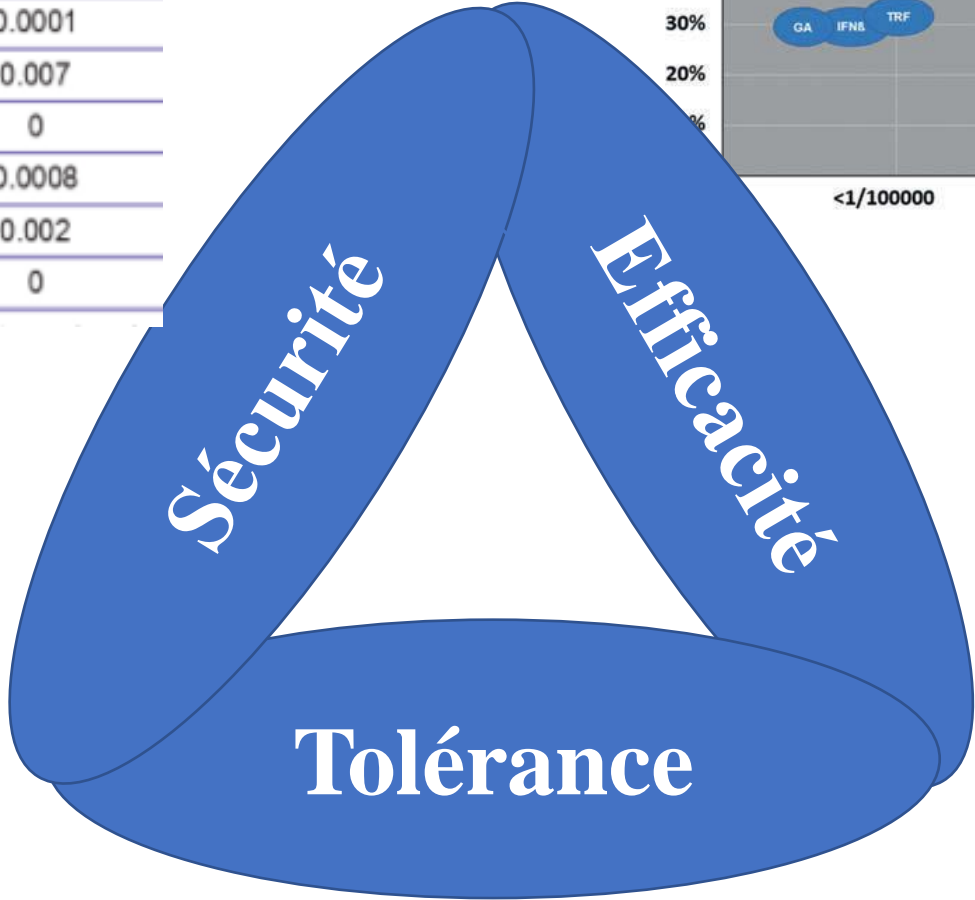
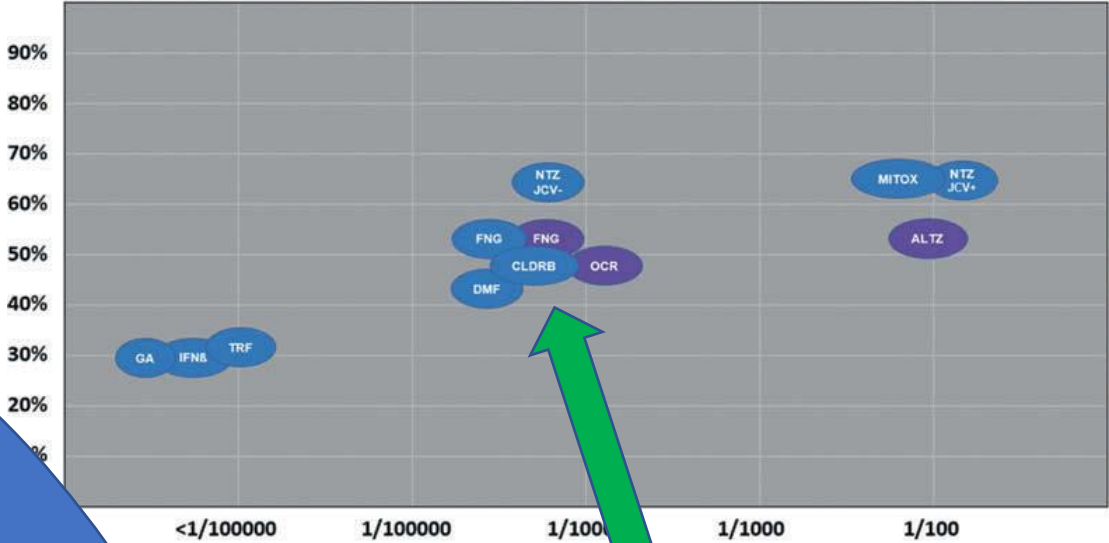
Les données de sécurité issues de ces études portent sur 923 patients.

	TRÈS FRÉQUENT (≥ 1/10)	FRÉQUENT (≥ 1/100, < 1/10)	PEU FRÉQUENT (≥ 1/1000, < 1/100)	RARE (≥ 1/10000, < 1/1000)	TRÈS RARE (< 1/10000)
INFECTIONS ET INFESTATIONS		Herpès labial, zona touchant un dermatome			Tuberculose
AFFECTIONS HÉMATOLOGIQUES ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE	Lymphopénie	Baisse du nombre de polynucléaires neutrophiles			
AFFECTIONS DE LA PEAU ET DU TISSU CUTANÉ		Eruption cutanée, alopécie			

L'incidence du zona a été accrue chez les patients sous cladribine. Si le taux de lymphocytes chute en dessous de 200 cellules/mm³, une prophylaxie anti-herpétique devra être envisagée

Et donc la cladribine...

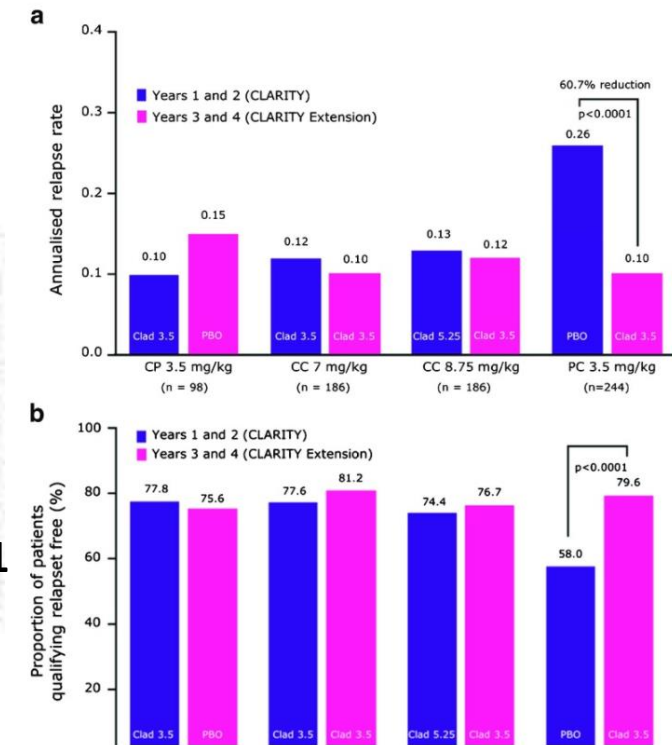
Post-approval Cladribine Tablets (N=8,419) [‡]		
	n	AE rate (crude incidence)
Severe lymphopenia	9 [§]	0.001
Herpes zoster	71	0.008
Tuberculosis	1	0.0001
Severe infections	61 [§]	0.007
PML	0	0
Opportunistic infections*	7	0.0008
Malignancies	13	0.002
Teratogenicity	0	0



Et donc la cladribine...

Questions en suspens?

- Grossesse?
- Sécurité au long cours
- Gestion de la reprise d'activité?



Mavenclad en pratique:

- Deux questions :
 - Comment prescrire ce traitement
 - Comment suivre son patient
- Données sur efficacité et tolérance

Laurent Guilloton, Mornant

Liens d'intérêt

L'auteur déclare avoir des liens d'intérêt avec les laboratoires

Conférence: Novartis, Merck, Teva

Board : Novartis, Merck

Prises en charges : Novartis, Merck, Teva, Sanofi, Biogen

RAPPEL sur l'étude CLARITY: Méthodologie

Objectif :

- Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de cladribine comprimés (3,5 mg/kg et 5,25 mg/kg* de poids corporel) versus placebo

Design de l'étude :

- Etude de phase III, internationale, multicentrique, randomisée 1:1:1 (n=1326), en double aveugle, contrôlée versus placebo.

Critères d'inclusion :

- Patients présentant une forme récurrente-rémittente de sclérose en plaques (critères McDonald 2001)
- Lésions évocatrices de SEP à l'IRM (critères de Fazekas)
- ≥ 1 poussée(s) pendant les 12 mois précédant l'entrée dans l'étude
- Score ≤ 5.5 sur l'échelle EDSS

Critère principal :

Taux Annualisé de Poussées (TAP) à 2 ans**

Critères secondaires :

Proportion de patients sans poussée / Délai avant progression du handicap confirmée à 3 mois*** / Délai avant première poussée
Proportion de patients ayant reçu un traitement de secours par interféron bêta-1a / Nombre moyen de lésions Gd+ en T1 et de lésions actives en T2 / Nombre moyen de lésions combinées uniques à l'IRM

* Le dosage à 5.25mg/kg n'a pas fait l'objet d'une demande d'AMM ; par conséquent les résultats de ce bras de l'étude ne seront pas présentés.

** Une poussée a été définie comme : une augmentation de 2 points sur ≥ 1 système(s) fonctionnel(s) de l'échelle EDSS ou une augmentation de 1 point sur ≥ 2 systèmes fonctionnels de l'échelle EDSS (à l'exclusion de troubles urinaires, gastroentérologiques et cognitifs), le tout en l'absence de fièvre, sur une durée d'au moins 24h, après une période de stabilité ou d'amélioration clinique d'au moins 30 jours.

*** La progression du handicap a été définie comme une augmentation confirmée à 3 mois d'au moins 1 point du score EDSS par rapport à l'inclusion (ou d'au moins 1.5 points chez les patients présentant un score EDSS initial de 0).

Analyse post-hoc chez un sous-groupe de patients CLARITY

Avec une maladie très active et traités par **MAVENCLAD**[®] à la dose cumulée recommandée de 3,5 mg/kg:

PATIENTS SOUS TRAITEMENT DE FOND
ayant présenté au cours de l'année précédente :

1 poussée et au moins 1 lésion Gd+ en T1
ou
1 poussée et au moins 9 lésions en T2
ou
2 poussées ou plus

PATIENTS NAÏFS DE TRAITEMENT
ayant présenté au cours de l'année précédente :

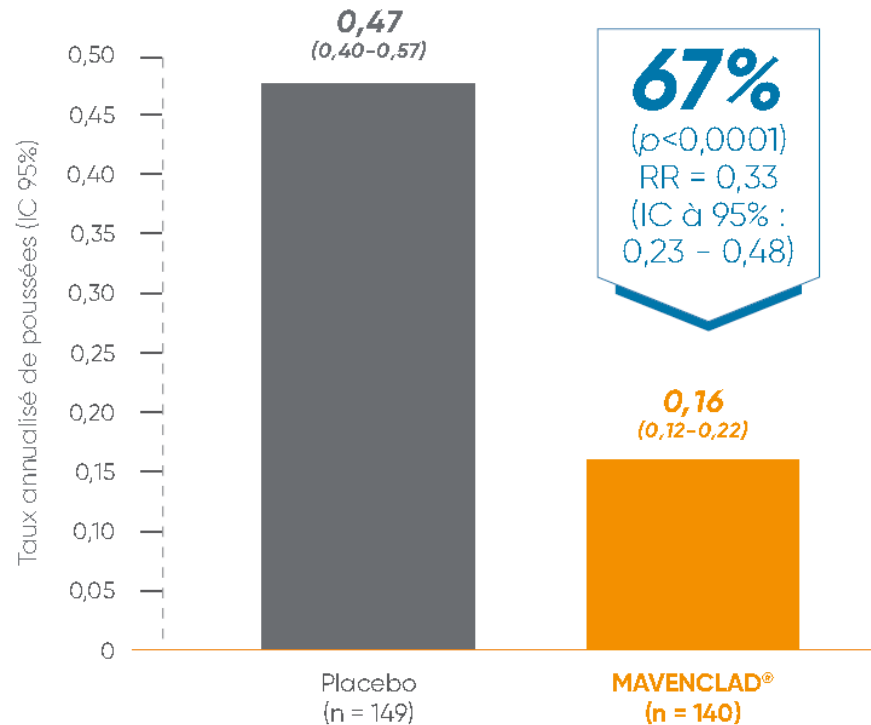
2 poussées ou plus

Critères cliniques et IRM analysés :

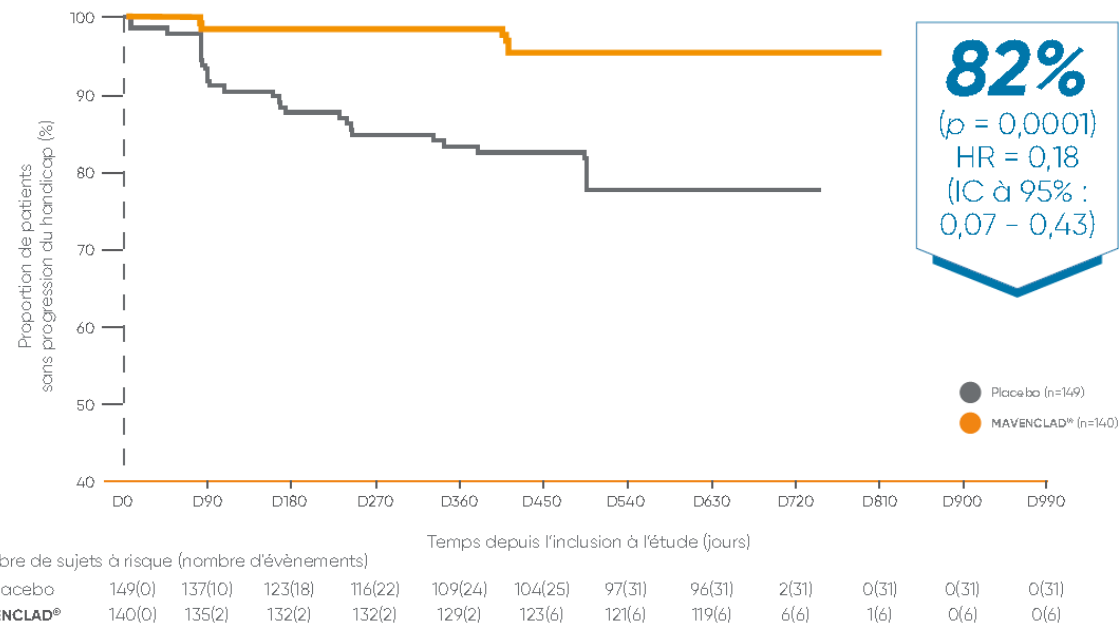
- Taux annualisé de poussées à 2 ans
- Délai avant première poussée sur 2 ans
- Délai avant progression du handicap confirmée à 6 mois sur 2 ans
- Nombre moyen de lésions Gd+ en T1 et de lésions actives en T2 à 2 ans
- Proportion de patients sans activité de la maladie à 2 ans

Efficacité sur les paramètres cliniques: Analyses post-hoc

Taux Annualisé de Poussées (TAP) à 2 ans vs placebo

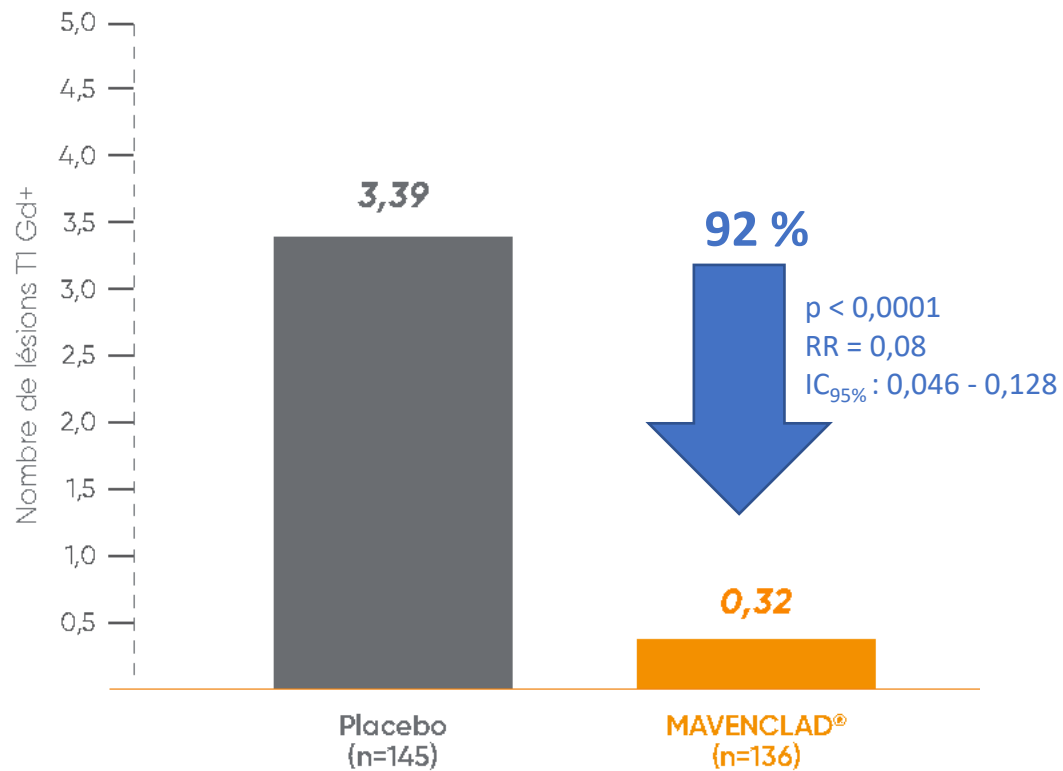


Progression du handicap confirmée à 6 mois

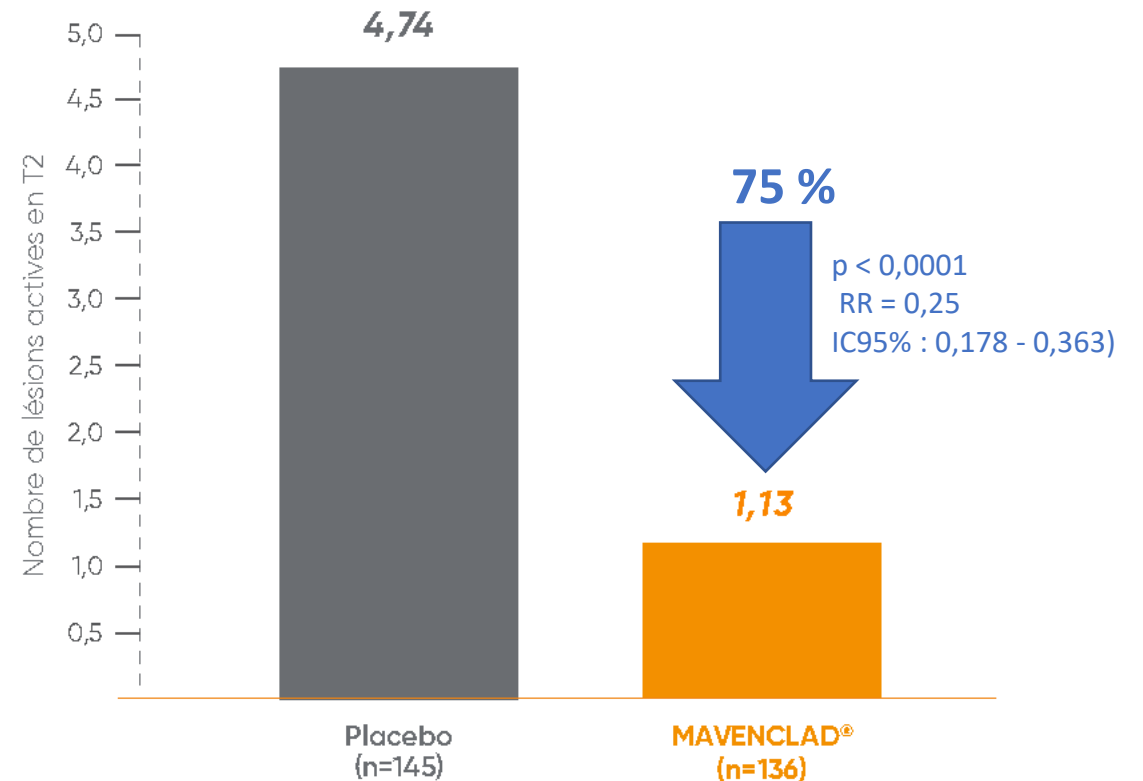


Efficacité sur les paramètres radiologiques: Analyses post-hoc

Nombre moyen de lésions T1 Gd+ à 2 ans

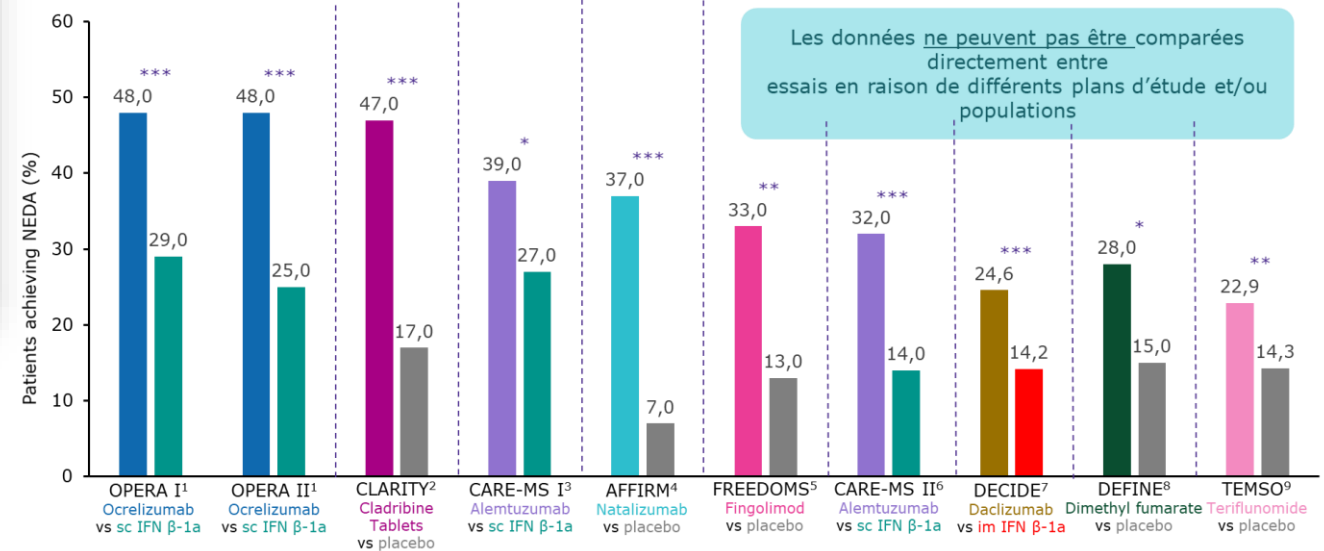
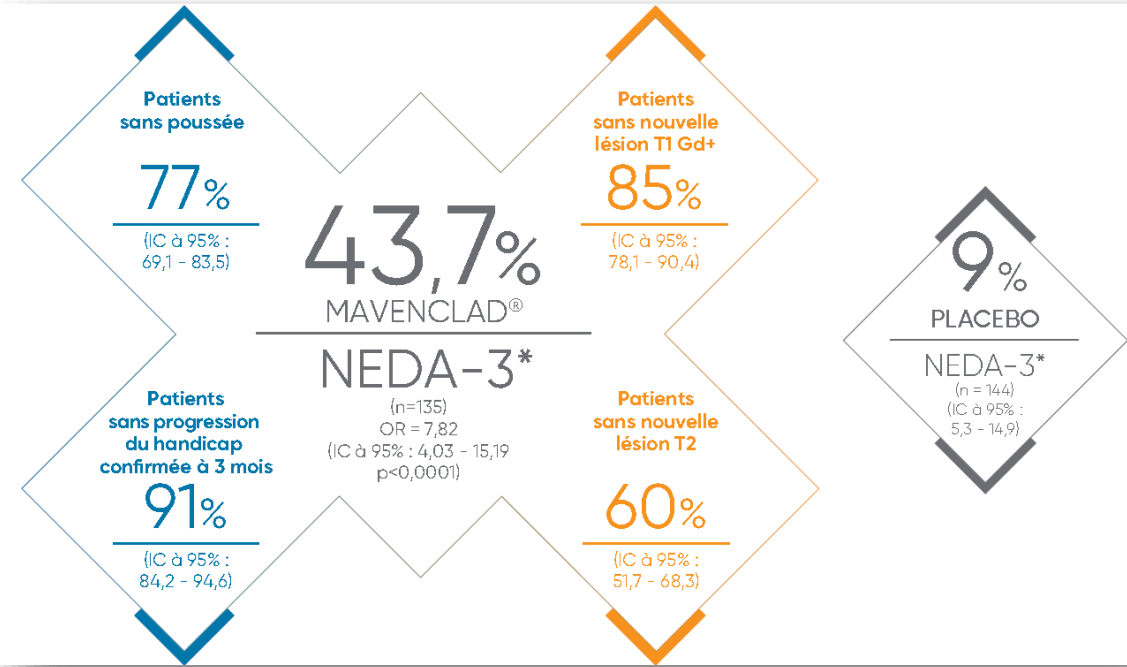


Nombre moyen de lésions actives en T2 à 2 ans



Plus de 4 patients sur 10 traités par MAVENCLAD® atteignent le NEDA-3

Analyse post-hoc, population SEP R très active



*p<0,05, **p<0,001, ***p<0,0001 study drug vs comparator. NEDA defined as no relapses, no 3-month confirmed CDP, and no new T1 Gd+ lesions and no active T2 lesions on cranial MRI (except CLARITY, CARE-MS I and CARE-MS II: based on no 6-month CDP). CDP, confirmed disability progression; Gd+, gadolinium-enhancing; IFN, interferon; im, intramuscular; NEDA, no evidence of disease activity; sc, subcutaneous. 1. Traboulsee A et al. Neurology 2016;86 [P02.004]; 2. Giovannoni G et al. Lancet Neurol 2011;10:329-37; 3. Cohen AJ et al. Lancet 2012;380:1819-28; 4. Havrdova E et al. Lancet Neurol 2009;8:254-60; 5. Bevan CJ, Cree BA. JAMA Neurol 2014;71:269-70; 6. Coles AJ et al. Lancet 2012;380:1829-39; 7. Kappos L et al. AAN 2016; 8. Giovannoni G et al. Neurology 2012;78 [PD5.005]; 9. Freedman M et al. Neurology 2012;78 [PD5.007]

Focus Tolérance

L'incidence des EI les plus fréquemment rapportés sous MAVENCLAD® a été comparable avec le groupe placebo, sauf pour la lymphopénie

	MAVENCLAD® (n=430)	PLACEBO (n=435)
PATIENTS, n (%)		
TOUS EI	347 (80,7)	319 (73,3)
EI LES PLUS FRÉQUEMMENT RAPPORTÉS*		
CÉPHALÉE	104 (24,2)	75 (17,2)
LYMPHOPÉNIE**	93 (21,6)	8 (1,8)
RHINO-PHARYNGITE	62 (14,4)	56 (12,9)
IVRS	54 (12,6)	42 (9,7)
NAUSÉE	43 (10,0)	39 (9,0)
EI AYANT ENTRAÎNÉ L'INTERRUPTION DU TRAITEMENT†	15 (3,5)	9 (2,1)
EI AYANT ENTRAÎNÉ LA SORTIE DE L'ÉTUDE	5 (1,2)	5 (1,1)
EI GRAVES	36 (8,4)	28 (6,4)
DÉCÈS†	2 (0,5)	2 (0,5)

DONNÉES ISSUES DE L'ÉTUDE CLARITY SUR 2 ANS.

* Observés chez au moins 10 % des patients, quel que soit le groupe.

† Il est attendu que la majorité des patients présenteront au bout de 9 mois, soit une numération des lymphocytes normale, soit une lymphopénie de grade 1. 1

†† En dehors des interruptions dues à une grossesse, à une lymphopénie (y compris en cas de numération des lymphocytes insuffisante/ anormale, n=4) et à une leucopénie, le traitement a été interrompu suite à l'apparition des EI restants chez 6 patients (1,4 %) dans le groupe MAVENCLAD® et chez 11 patients (2,6 %) dans le groupe placebo. Autres EI ayant entraîné l'interruption du traitement : infections et infestations, troubles hépatobiliaires, néoplasmes et affections cutanées et sous-cutanées. Raisons de la sortie de l'étude : début d'un traitement à base d'un autre médicament en cours d'évaluation, non-observance du traitement ou violation majeure du protocole. 13

▲ Causes des décès survenus pendant l'étude, évalués comme non associés au traitement par MAVENCLAD® ou par placebo : suicide (groupe placebo), AVC hémorragique (groupe placebo) et infarctus du myocarde aigu (groupe MAVENCLAD®). Consécutivement à sa sortie de l'étude, un patient préalablement traité par MAVENCLAD® est décédé suite à un cancer du pancréas métastatique.

EIG : incidence générale comparable entre les deux groupes

	MAVENCLAD® (n=430)	PLACEBO (n=435)
PATIENTS, n (%)		
TOUS ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES GRAVES (EIG)	36 (8,4)	28 (6,4)
EIG OBSERVÉS CHEZ > 1 %* DES PATIENTS ET ÉTANT DIFFÉRENTS D'UN GROUPE À L'AUTRE**		
TUMEURS BÉNIGNES, MALIGNES† ET NON PRÉ-CISÉES (INCLUANT KYSTES ET POLYPES)	6 (1,4)	0
AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES	4 (0,9)	2 (0,5)
LÉSIONS, INTOXICATIONS ET COMPLICATIONS LIÉES AUX PROCÉDURES	9 (2,1)	2 (0,5)
EIG LES PLUS COURANTS†† ÉTANT DIFFÉRENTS D'UN GROUPE À L'AUTRE**		
LEIOMYOME UTÉRIN	3 (0,7)	0
LYMPHOPÉNIE	3 (0,7)	0

Données issues de l'étude Clarity sur 2 ans

* Observés chez > 1 % des patients, quel que soit le groupe de traitement.

** Le pourcentage d'effets indésirables graves du groupe traité est ≥ 2 fois supérieur au pourcentage d'effets indésirables graves du groupe placebo, ou inversement.

† Affections malignes : un mélanome malin, un cancer du pancréas et un cancer de l'ovaire.

†† Observés chez > 0,5 % des patients, quel que soit le groupe de traitement.

MAVENCLAD® contre-indiquée si affection maligne évolutive; cas par cas si ATCD néoplasique

Lymphopénie

Lymphopénie de grade 4 observée chez 0,7% des patients

Lors des études cliniques, 20 à 25% des patients ont développé une lymphopénie transitoire de grade 3 ou 4

Retour à un taux normal de lymphocytes ou une lymphopénie de grade 1 peut être attendu dans un délai de 9 mois

Risques infectieux :

Zona : 1,9 % [8/430] contre 0 % [0/435]

Incidence de Zona >> si lymphopénie de grade 3 ou 4

Sur les 21 cas de zona chez les patients traités par MAVENCLAD® ou Cladribine 5,25 mg/kg, 19 ont été évalués comme étant d'une intensité légère à modérée

Tous les cas de zona chez les patients cutanés



Conséquences sur la pratique

En pratique : comment instaurer et surveiller Mavenclad chez nos patients?

MAVENCLAD®



3.5 mg/kg : les jours de traitement, les patients reçoivent 1 ou 2 comprimés en fonction de leur poids.

**Maximum 20 jours de traitement, sur 2 ans,
sans retraitement les 2 années suivantes (Clarity extension)**

Pour quels patients ? AMM?

Analyse post-hoc chez un sous-groupe de patients présentant une maladie très active :

PATIENTS SOUS TRAITEMENT DE FOND
ayant présenté au cours de l'année précédente :

1 poussée et au moins 1 lésion Gd+ en T1

ou

1 poussée et au moins 9 lésions en T2

ou

2 poussées ou plus

PATIENTS NAÏFS DE TRAITEMENT
ayant présenté au cours de l'année précédente :

2 poussées ou plus

MAVENCLAD® est indiqué chez les adultes dans le traitement **des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente** définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM).

En l'absence de données comparatives avec les traitements actuels de la SEP-R très active et en raison d'une connaissance encore limitée sur sa sécurité d'utilisation, **la Commission de transparence du 27 Mai 2020** préconise de réserver l'utilisation de MAVENCLAD® (cladribine) chez les patients en **échec ou inéligibles aux alternatives thérapeutiques (NTZ, Fingo, OCR, et même ALEMTUZUMAB!)**

Contre-indications de MAVENCLAD®

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- Infection chronique active (tuberculose ou hépatite)
- Instauration du traitement par **MAVENCLAD®** chez les patients immunodéprimés, y compris les patients recevant actuellement un traitement immunosuppresseur ou myélosuppresseur
- Affection maligne évolutive
- Insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 mL/min)
- Grossesse et allaitement

MAVENCLAD® prescription poids-dépendant

Comprimé de 10 mg

Posologie de MAVENCLAD® par semaine en fonction du poids du patient













POIDS, EN KG	Nombre de comprimés de 10 mg par semaine de traitement	
	TRAITEMENT SEMAINE 1	TRAITEMENT SEMAINE 2
40 à < 50	4	4
50 à < 60	5	5
60 à < 70	6	6
70 à < 80	7	7
80 à < 90	8	7 *
90 à < 100	9	8
100 à < 110	10	9
≥ 110	10	10

Nombre de comprimés de MAVENCLAD® 10 mg par semaine

NOMBRE TOTAL DE COMPRIMÉS PAR SEMAINE	JOUR 1	JOUR 2	JOUR 3	JOUR 4	JOUR 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

- Pour certaines tranches de poids, le nombre de comprimés pourra être différent d'une semaine de traitement à la suivante.
- L'utilisation de cladribine par voie orale chez les patients pesant moins de 40 kg n'a pas été étudiée.

MAVENCLAD® surveillance Instauration/suivi en année

	AVANT LE DÉBUT DU TRAITEMENT	MOIS 1	MOIS 2	MOIS 3	MOIS 4	MOIS 5	MOIS 6	MOIS 7	MOIS 8	MOIS 9	MOIS 10	MOIS 11	MOIS 12	
ANNÉE 1	 IRM  AUTRES EXAMENS  NUMÉRATION DES LYMPHOCYTES	 TRAITEMENT DE 5 JOURS MAXIMUM	 TRAITEMENT DE 5 JOURS MAXIMUM	 NUMÉRATION DES LYMPHOCYTES	AUCUN SUIVI SUPPLÉMENTAIRE REQUIS			 NUMÉRATION DES LYMPHOCYTES	AUCUN SUIVI SUPPLÉMENTAIRE REQUIS					
ANNÉE 2	 AUTRES EXAMENS  NUMÉRATION DES LYMPHOCYTES	 TRAITEMENT DE 5 JOURS MAXIMUM	 TRAITEMENT DE 5 JOURS MAXIMUM	 NUMÉRATION DES LYMPHOCYTES										
ANNÉE 3	APRÈS LES 2 SÉQUENCES, AUCUN TRAITEMENT SUPPLÉMENTAIRE N'EST REQUIS PENDANT LES 2 ANNÉES SUIVANTES													
ANNÉE 4														

A nuancer avec les pratiques et recommandations actuelles : IRM de baseline à 6 mois puis Annuelle

Important : suivi NFS 3, 7 et 12 mois des années 1 et 2 et « pour moi sans doute semestrielle après »

MAVENCLAD® Autres examens

	AVANT LE DÉBUT DU TRAITEMENT			MOIS 1	MOIS 2	MOIS 3	MOIS 4	MOIS 5	MOIS 6	MOIS 7	MOIS 8	MOIS 9	MOIS 10	MOIS 11	MOIS 12
ANNÉE 1	 IRM	 AUTRES EXAMENS	 NUMÉRATION DES LYMPHOCYTES	 TRAITEMENT DE 5 JOURS MAXIMUM	 TRAITEMENT DE 5 JOURS MAXIMUM	 NUMÉRATION DES LYMPHOCYTES	AUCUN SUIVI SUPPLÉMENTAIRE REQUIS			 NUMÉRATION DES LYMPHOCYTES	AUCUN SUIVI SUPPLÉMENTAIRE REQUIS				

AVANT L'INSTAURATION DU TRAITEMENT EN ANNEE 1

Peser le patient

Autres examens :

- Exclure VIH, Hépatite active et BK (RP? IDR? Quantiféron?)
- Vérifier l'absence de grossesse
- Exclure une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 ml/min).
- Séro VZV : si négatif, il est recommandé de vacciner les patients
- Non instauré dans les 4 à 6 semaines suivant l'administration de vaccins vivants ou atténués en raison

Pas de vaccins vivants ou vivants atténués pendant et après le traitement par **MAVENCLAD®** tant que la numération leucocytaire n'est pas revenue dans les limites de la normale.

Numération des lymphocytes : le taux de lymphocytes doit être normal.

MAVENCLAD® nécessite une surveillance peu contraignante

Instauration/suivi en année 1

ANNÉE 1

	AVANT LE DÉBUT DU TRAITEMENT			MOIS 1	MOIS 2	MOIS 3	MOIS 4	MOIS 5	MOIS 6	MOIS 7	MOIS 8	MOIS 9	MOIS 10	MOIS 11	MOIS 12	
ANNÉE 1	IRM	AUTRES EXAMENS	NUMÉRATION DES LYMPHOCYTES	TRAITEMENT DE 5 JOURS MAXIMUM	TRAITEMENT DE 5 JOURS MAXIMUM	NUMÉRATION DES LYMPHOCYTES	AUCUN SUIVI SUPPLÉMENTAIRE REQUIS				NUMÉRATION DES LYMPHOCYTES	AUCUN SUIVI SUPPLÉMENTAIRE REQUIS				



NUMÉRATION DES LYMPHOCYTES EN ANNÉE 1

Aux mois 3 et 7 de chaque année de traitement, une numération lymphocytaire doit être effectuée pour suivre le taux de lymphocytes du patient :

- **Si le taux de lymphocytes est < 500 cellules/mm³**, il doit être régulièrement contrôlé jusqu'à ce qu'il augmente à nouveau. Les patients doivent être surveillés attentivement quant à la présence d'éventuels signes et symptômes évocateurs d'une infection, en particulier du zona.
- **Si le taux de lymphocytes chute en dessous de 200 cellules/mm³**, une **prophylaxie antiherpétique** devra être envisagée pendant la durée de la lymphopénie de grade 4.

MAVENCLAD® Instauration/suivi en année 2

ANNEE 2

	AVANT LE DÉBUT DU TRAITEMENT	MOIS 1	MOIS 2	MOIS 3	MOIS 4	MOIS 5	MOIS 6	MOIS 7	MOIS 8	MOIS 9	MOIS 10	MOIS 11	MOIS 12
ANNEE 2	 AUTRES EXAMENS	 NUMÉRATION DES LYMPHOCYTES	 TRAITEMENT DE 5 JOURS MAXIMUM	 TRAITEMENT DE 5 JOURS MAXIMUM	 NUMÉRATION DES LYMPHOCYTES	AUCUN SUIVI SUPPLÉMENTAIRE REQUIS			 NUMÉRATION DES LYMPHOCYTES	AUCUN SUIVI SUPPLÉMENTAIRE REQUIS			

AVANT L'INSTAURATION DU TRAITEMENT EN ANNEE 2

Peser le patient

Autres examens : **On recommence**

- Exclure VIH, BK et hépatite active.
- Vérifier l'absence de grossesse b HCG
- Insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 ml/min).

Numération des lymphocytes :

- Le taux de lymphocytes doit être ≥ 800 cellules/mm³.
- Si nécessaire, la séquence de traitement de l'année 2 pourra être retardée de 6 mois maximum, le temps que le taux de lymphocytes se normalise.

Si cette normalisation > de 6 mois, **le patient ne devra plus recevoir MAVENCLAD®.**

MAVENCLAD® nécessite une surveillance peu contraignante

Instauration/suivi en année 2



NUMÉRATION DES LYMPHOCYTES EN ANNEE 2

Aux mois 3 et 7 de chaque année de traitement, une numération lymphocytaire doit être effectuée pour suivre le taux de lymphocytes du patient :

- **Si le taux de lymphocytes est < 500 cellules/mm³**, il doit être régulièrement contrôlé jusqu'à ce qu'il augmente à nouveau. Les patients doivent être surveillés attentivement quant à la présence d'éventuels signes et symptômes évocateurs d'une infection, en particulier du zona.
- **Si le taux de lymphocytes chute en dessous de 200 cellules/mm³**, une prophylaxie antiherpétique devra être envisagée pendant la durée de la lymphopénie de grade 4.

Grossesse : envisageable 6 mois après la dernière prise de MAVENCLAD® en année 2

	MOIS 1	MOIS 2	MOIS 3	MOIS 4	MOIS 5	MOIS 6	MOIS 7	MOIS 8	MOIS 9	MOIS 10	MOIS 11	MOIS 12
ANNÉE 1	Toute grossesse doit être évitée pendant le traitement		Toute grossesse doit être évitée pendant une période de 6 mois après le traitement						Décaler la 2 ^{ème} séquence de traitement en cas de grossesse			
ANNÉE 2	Toute grossesse doit être évitée pendant le traitement		Toute grossesse doit être évitée pendant une période de 6 mois après le traitement						Grossesse envisageable			
ANNÉE 3	Grossesse envisageable											
ANNÉE 4												

- Les patients de sexe masculin doivent prendre des précautions pour éviter toute grossesse chez leur conjointe pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après la dernière prise.
- Les femmes sous contraceptif hormonal : méthode de contraception mécanique en plus, en complément pdt le traitement et au - 4 sem après la dernière prise de chaque cycle de traitement.

⇒ Après les 2 séquences de traitement, aucun traitement supplémentaire par MAVENCLAD® n'est requis pendant les années 3 et 4
 ⇒ L'efficacité de MAVENCLAD® est maintenue malgré son élimination rapide dans le plasma (demi-vie inférieure à 24h).
 ⇒ Un registre des grossesses exposées a MAVENCLAD® est en cours

Conclusion

- Sous respect de l'AMM utilisation en pratique courante assez aisée
- Avec un profil de tolérance et de sécurité d'emploi décrit à travers 15 ans d'expérience
- Suivi simple avec la rigueur pour
 - Suivi Lymphopénie
 - CI grossesse
 - Vigilance VZV et vaccins
 - Les inquiétudes néoplasiques étant minimisées

**Pour plus d'informations concernant MAVENCLAD[®],
rendez-vous sur le stand Merck.**

Les mentions légales du produit sont disponibles sur le stand Merck.