INTERVIEW

MISE SUR LE MARCHÉ DU **MAVENCLAD®** (CLADRIBINE) :

POINT SUR LA NOTION D'INDUCTION

Entretien avec Bruno Brochet, Professeur de Neurologie et Président du Comité Médical et Scientifique de la Ligue, sur les traitements par induction à l'occasion de la mise sur le marché français du Mavenclad®.

Par

Pr. Bruno Brochet
Neurologue Président du Comité Médical et Scientifique de la Ligue
UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Tout d'abord nous allons parler de « l'induction », pouvez-vous nous expliquer ce que c'est ?

» **Pr. Bruno Brochet :** Le terme d'induction est souvent utilisé dans des sens différents, ce qui rend les choses parfois confuses. A l'origine, en cancérologie, les thérapies d'induction désignaient les traitements de première intention. Transposé à la SEP, cela désignerait ainsi les traitements de première ligne. En fait, dans le sens où ce terme est actuellement utilisé, cela désigne un mode particulier de traitement de première ligne. Les traitements d'induction sont des traitements très puissants utilisés en première intention pour obtenir une action très importante et prolongée afin de limiter au maximum le développement des lésions de la maladie dès le début. Ils sont parfois confondus avec les traitements de haute efficacité qui regroupent des traitements très efficaces, parfois utilisés en première intention (indication dans les SEP très actives) mais le plus souvent en deuxième intention, mais qui n'ont pas d'action prolongée, c'est-à-dire que leur effet s'arrête quand le médicament est arrêté. Le Tysabri® (natalizumab) et le Gilenya® (fingolimod) rentrent dans cette dernière catégorie et ne sont pas des traitements inducteurs.
Ces approches s'opposent aux traitements par paliers ou « d'escalade » qui consistent à débuter par un traitement de première ligne classique puis de passer à un traitement plus puissant de seconde ligne si le premier traitement a eu une efficacité insuffisante sur le plan clinique (survenue d'une poussée par exemple) ou en imagerie (nouvelles lésions sur l'IRM par exemple).

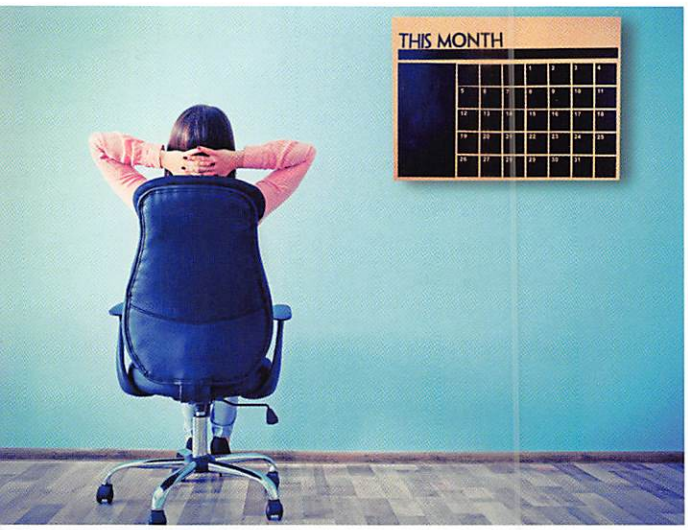
Existe-t-il déjà des traitements utilisés ainsi ?

» **Pr. Bruno Brochet :** Le premier traitement inducteur à avoir été utilisé dans la SEP est la mitoxantrone (Elsep®) qui est un immunosuppresseur puissant qui peut être prescrit chez des personnes ayant une SEP très évolutive avec de nombreuses poussées invalidantes se succédant dans une période brève. Ce traitement est utilisé par perfusions mensuelles pendant 6 mois puis arrêté mais son effet peut durer plusieurs mois après l'arrêt. Du fait de l'arrivée de nouveaux traitements avec moins de risques d'effets indésirables graves, la mitoxantrone est peu utilisée aujourd'hui. Un autre traitement inducteur a été développé ensuite, l'alemtuzumab (Lemtrada®) qui est un anticorps monoclonal dirigé contre les lymphocytes (globules blancs responsables de l'inflammation dans le système nerveux central au cours de la SEP). Ce médicament s'administre une fois par an pendant deux ans mais son effet est bien plus prolongé. Cependant, compte tenu des risques d'effets secondaires importants, ce médicament n'a pas obtenu de remboursement en France et ne peut être prescrit que dans des situations exceptionnelles.
La situation d'un autre traitement, maintenant souvent prescrit, l'ocrelizumab (Ocrevus®), est un peu différente. Il a été développé comme traitement de haute efficacité mais certaines études suggèrent qu'il puisse avoir une action assez prolongée après son arrêt, faisant discuter sa place au sein des traitements d'induction.

Pourquoi cette induction est-elle réservée à une catégorie de patients ?

» **Pr. Bruno Brochet :** Le principe de base des traitements immunologiques est de respecter

un rapport favorable entre les bénéfices et les risques. Les deux traitements dont je viens de parler ayant des risques d'effets secondaires graves non négligeables ont vu leurs indications restreintes à des situations ou la maladie représente elle-même un risque très important du fait d'une forme très agressives (poussées invalidantes répétées) et ou la prise de risque peut être discutée. Dans tous les cas, la prescription de ce type de traitement doit être discutée en amont entre le neurologue et la personne ayant une SEP pour aboutir à une décision partagée.
Cependant, avec le développement de traitements inducteurs ayant moins de risque d'effet secondaire grave, comme la cladribine (Mavenclad®), les indications de ces traitements d'induction s'élargissent. Ce médicament est indiqué dans les SEP « très actives » c'est-à-dire les mêmes indications que les traitements hautement actifs.



Un nouveau traitement arrive sur le marché français qui rentre dans cette catégorie, pouvez-vous nous dire quelques mots sur la cladribine (Mavenclad®) ?

» **Pr. Bruno Brochet** : Il s'agit en effet d'un véritable traitement d'induction, puisqu'après deux cycles de traitement réalisés à un an d'intervalle, il n'est pas nécessaire de reprendre un autre traitement avant au moins deux ans et parfois bien plus. Il s'agit d'un traitement administré en comprimés. Chaque cycle de traitement est composé de deux semaines de traitement, une semaine au début du premier mois et une semaine au début du deuxième mois de la même année. Chaque semaine de traitement comprend 4 à 5 jours au cours de laquelle la personne reçoit un ou deux comprimés en une prise unique (en fonction de son poids). Un an après le premier cycle, un deuxième cycle identique est réalisé. Aucune autre prise n'a lieu ensuite jusqu'à 4 ans après le début du traitement.

Quels sont, selon vous, les deux ou trois points clés à retenir des études cliniques et de la pratique internationale de ce médicament ?

» **Pr. Bruno Brochet** : Les études cliniques ont montré une efficacité très élevée de ce médicament sur le risque de poussée de SEP qui se prolonge au moins sur 4 ans après la première prise. Ce médicament n'a pas été évalué dans les formes progressives de la maladie.
C'est un traitement immunosuppresseur qui entraîne une baisse rapide du taux de lymphocytes dans le sang qui ensuite remonte progressivement. Les prises médicamenteuses sont habituellement bien tolérées. Malgré la baisse des lymphocytes, il n'a pas été observé au cours des études cliniques et dans leur suivi (qui a été assez prolongé) le risque d'infection grave ne semble pas significativement augmenté. Il faut cependant être prudent vis-à-vis des infections et être à jour de vaccination. Des cas de zona ont été rapportés. Il n'a pas été observé d'augmentation du risque de forme grave de la Covid-19 chez les patients sous cladribine.
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et les 6 mois qui suivent la dernière prise.
La prise de ce traitement nécessite une surveillance régulière.

Peut-on imaginer des patients ne prenant plus aucun traitement pendant des années ? Une vie entière ?

» **Pr. Bruno Brochet** : Ce type de traitement permet d'envisager de ne plus prendre de médicament pendant plusieurs années. Il n'y a cependant pas à l'heure actuelle de médicament permettant un contrôle définitif de la maladie.

Quels effets secondaires peuvent-être attendus de ce médicament ?

» **Pr. Bruno Brochet** : Lors des prises médicamenteuses les effets secondaires sont rares et bénins (éruptions cutanées). Les effets constatés dans le suivi sont surtout des cas d'herpès buccal, de zona. Des cas exceptionnels de tuberculose ont été rapportés, d'où la nécessité de vérifier l'absence d'infection latente silencieuse avant de commencer. La baisse du taux de lymphocytes est attendue sous traitement mais est rarement sévère (grade 4 dans moins de 1 % des patients). ”

Propos recueillis par G. Molinier, Directeur de la Ligue