

OCRELIZUMAB (OCREVUS®) FEUILLE DE ROUTE – CRC SEP Lyon

Validation de l'indication

- OCREVUS® est indiqué et pris en charge par l'assurance maladie dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.
- Il est également indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire. Toutefois, son ASMR élevée ne permet à ce jour pas sa prise en charge financière.
- Dans son avis rendu le 30 mai 2018, la Commission de Transparence recommande que l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par OCREVUS® pour les formes **très actives** de SEP récurrentes soient prises après consultation d'un centre de ressources et de compétences (CRC) SEP.
- A l'issue d'une réflexion à l'échelle de la région Rhône-Alpes-Auvergne, nous proposons que **les indications d'OCREVUS® dans les SEP récurrentes actives (et pas seulement très actives) puissent être aussi validées en réunion de concertation ou au sein d'un CRC SEP.**
- En ce qui concerne le CRC SEP de Lyon, les demandes pourront prochainement être adressées via le **portail de télé-expertise MyHCLPRO** dont la mise en place est prévue pour mai 2019.

Avant l'instauration du traitement

1. Contraception/grossesse

S'assurer d'une méthode de contraception efficace chez les femmes en âge de procréer lors du cycle de traitement et dans les 12 mois suivant.

2. Vaccinations

- S'assurer que le patient soit à **jour du calendrier vaccinal**.
- Les **vaccins vivants atténués** (VVA) (ROR, fièvre jaune...) étant **contre-indiqués** en cas de traitement par OCREVUS®, ils devront être réalisés **au moins 6 semaines avant** la mise en route du traitement en cas de nécessité.
- Une **vaccination antipneumococcique** est fortement recommandée : schéma en 2 injections comprenant PREVENAR 13® puis PNEUMOVAX® à 2 mois d'intervalle (15 jours si urgence).
- Une vaccination annuelle contre la **grippe** est recommandée.
- Une vaccination **anti-VHB et anti-VZV** est à discuter chez les patients non immunisés.
- Si une vaccination est requise, elle doit être réalisée 6 semaines avant l'instauration du traitement (4 semaines en cas d'urgence **sauf VVA**).
- Si une de ces vaccinations ne peut être réalisée avant la mise en route de l'OCREVUS®, elle pourra être envisagée entre deux cycles (**sauf VVA**), idéalement au moins 4 mois après la perfusion précédente et au moins 4 semaines avant la suivante.

3. S'assurer de l'absence de contre-indication : **infection active, affection maligne évolutive, déficit immunitaire sévère**

- interrogatoire, examen clinique.

4. Le **bilan biologique pré-thérapeutique** comprend:
 - NFP
 - Immunophénotypage lymphocytaire (CD3, CD4, CD8, CD19, CD20)
 - Dosage pondéral des immunoglobulines
 - CRP
 - Bilan hépatique
 - Créatininémie avec DFG
 - Sérologies VIH-VHB-VHC-VZV
 - Quantiferon
 - Bêta-HCG chez les femmes en âge de procréer
5. Une **IRM encéphalique et médullaire de référence**, datant de moins de 6 mois, idéalement selon le protocole OFSEP, est nécessaire avant de débiter le traitement.
6. Prévenir le patient de **suspendre tout traitement antihypertenseur 12 heures avant la perfusion**.

Lors de l'hospitalisation pour la perfusion

1. S'assurer d'une méthode de **contraception** efficace chez les femmes en âge de procréer lors du cycle de traitement et dans les 12 mois suivant le cycle.
2. S'assurer de l'absence d'**infection active**. En cas d'infection, retarder l'instauration du traitement jusqu'à résolution complète de celle-ci.
3. S'assurer de l'absence de contre-indication sur le plan **biologique**.
4. Vérifier l'**IRM** de suivi le cas échéant avant le feu vert.
5. Réaliser un **ECG** avant chaque perfusion.
6. Administrer une **prémédication** associant antihistaminique et paracétamol 30 à 60 minutes avant la perfusion et 100 mg de méthylprednisolone IV 30 minutes avant.
7. Administrer OCREVUS® selon le protocole décrit dans la fiche ci-jointe.
8. Les patients traités par OCREVUS® doivent rester en **observation pendant au moins une heure après** la fin de la perfusion afin de détecter tout symptôme de réactions associées à la perfusion.
9. Prévenir le patient que des RAP peuvent survenir dans les 24 heures qui suivent la perfusion.

Entre les perfusions

1. Les perfusions sont réalisées par cycles de 6 mois. Le premier cycle comprend 2 perfusions de 300 mg espacées de 2 semaines. Les cycles suivants comprennent une seule perfusion de 600 mg.
2. **Remettre une ordonnance pour la surveillance biologique pendant 6 mois**,
 - NFP à 1 mois et 3 mois.
 - En cas de fièvre : NFP, CRP, BU/ECBU
 - 48 heures avant chaque perfusion : NFP, bilan hépatique, créatinine, CRP, dosage pondéral des immunoglobulines, Bêta-HCG (uniquement pour les femmes en âge de procréer)
3. Une **IRM encéphalique (+/- médullaire)** de suivi est recommandée à **6 mois, puis une fois par an** (M18, M30...), selon le protocole OFSEP. Si l'IRM est réalisée à chaque fois sur la même machine et selon le protocole OFSEP, l'injection de gadolinium est conseillée pour l'IRM préthérapeutique et pour l'IRM de référence à 6 mois de traitement mais pas pour les IRM suivantes.
Cette IRM doit être réalisée **avant le cycle** (le patient doit présenter son IRM pour que la décision thérapeutique de poursuite du traitement soit faite).

Intervention des CRC SEP

- Si le neurologue traitant le souhaite, **l'indication** de traitement par OCREVUS® pourra être validée par le CRC SEP dans le cadre d'une réunion de concertation (cf. supra).
- Par la suite, une ou plusieurs perfusions d'OCREVUS® pourront être réalisées au sein du CRC SEP selon le souhait du neurologue traitant et du patient.
- Nous proposons que le CRC SEP participe à la décision de **poursuite ou non du traitement** par exemple **à 18 mois de son introduction** (ce qui correspond à la réalisation de l'IRM 12 mois après l'IRM de référence) **puis tous les 2 ans** soit M42, M66...
- Le CRC SEP pourra par ailleurs être sollicité à tout moment en cas de :
 - Discussion d'**arrêt** du traitement
 - Survenue d'un **effet indésirable** (dont hypogammaglobulinémie avec IgG <5g/l), d'une pathologie intercurrente...
 - **Projet de grossesse ou survenue d'une grossesse non programmée**

Recueil de données observationnelles

- La Commission de la Transparence dans son avis du 30 mai 2018 recommande qu'une collecte de données observationnelles commune à l'ensemble des médicaments indiqués dans la SEP récurrente **très active** soit mise en place, en encourageant le recours à l'Observatoire Français de la SEP (**OFSEP**).
- Il nous paraît intéressant, dans la mesure du possible, que ce recueil de données soit étendu au maximum de patients recevant de l'OCREVUS®, qu'ils présentent une **SEP active ou très active**, afin de préciser la place de ce traitement dans la **stratégie thérapeutique**, de documenter les **séquences thérapeutiques** et surtout de mieux connaître son **profil de sécurité** à moyen et long terme.
- A cet effet, nous proposons une **version simplifiée de la fiche minimale de renseignements OFSEP**, à remplir idéalement à chaque cycle de perfusion et à adresser au CRC SEP le plus proche, par exemple avec le compte-rendu d'hospitalisation.

Proposition d'organisation régionale avec le suivi IRM recommandé

