

Les traitements de 1ère ligne

Interférons β

BETAFERON® (IFN β 1b) : 8 MUI, SC, 1 jour sur deux
AVONEX® (IFN β 1a) : 30 μ g, IM, 1 fois par semaine
REBIF® (IFN β 1a) : 22 ou 44 μ g, SC, 3 fois par semaine
EXTAVIA® (IFN β 1b) : 8 MUI, SC, 1 jour sur deux
PLEGRIDY® (IFN β 1a) : 125 μ g, SC, 2 fois par mois

Mécanisme d'action : immunomodulateur

- Réduction de **30 à 40% de la fréquence des poussées**
Diminution très significative de l'activité IRM
- EI : **syndrome pseudo-grippal, réactions cutanées**
- CI : **dépression, épilepsie non contrôlées**
- **Pas de CI pendant la grossesse**
- Surveillance NFP - transaminases / **6 mois**



Les traitements de 1ère ligne

Acétate de glatiramere Copaxone®

- 20 mg, SC, 1 fois par jour,
- Fin avril 2017 : 40 mg, SC, 3 x par semaine

Mécanisme d'action : immunomodulateur



- Réduction de 30 à 40% de la fréquence des poussées à 2 ans
- EI : réactions cutanées aux points d'injection, lipodystrophie, sensation de striction thoracique (rare)
- Pas de surveillance biologique
- Pas de CI pendant la grossesse

Les traitements de 1ère ligne

Teriflunomide - Aubagio ®

14



Mécanisme d'action : immunosuppresseur sélectif

- Inhibiteur sélectif et réversible de la dihydrorotate déhydrogénase = enzyme impliquée dans la synthèse des pyrimidines.
- Réduction de la prolifération des lymphocytes T et B activés

Données d'efficacité :

- Réduction de 30-35% du taux de poussées par rapport au placebo
- Réduction de 80% du nombre de nouvelles lésions T2 / lésions rehaussées après injection sur l'IRM

Les traitements de 1ère ligne

Teriflunomide - Aubagio ®

➤ Un comprimé de 14 mg par jour

➤ **Effets secondaires :**

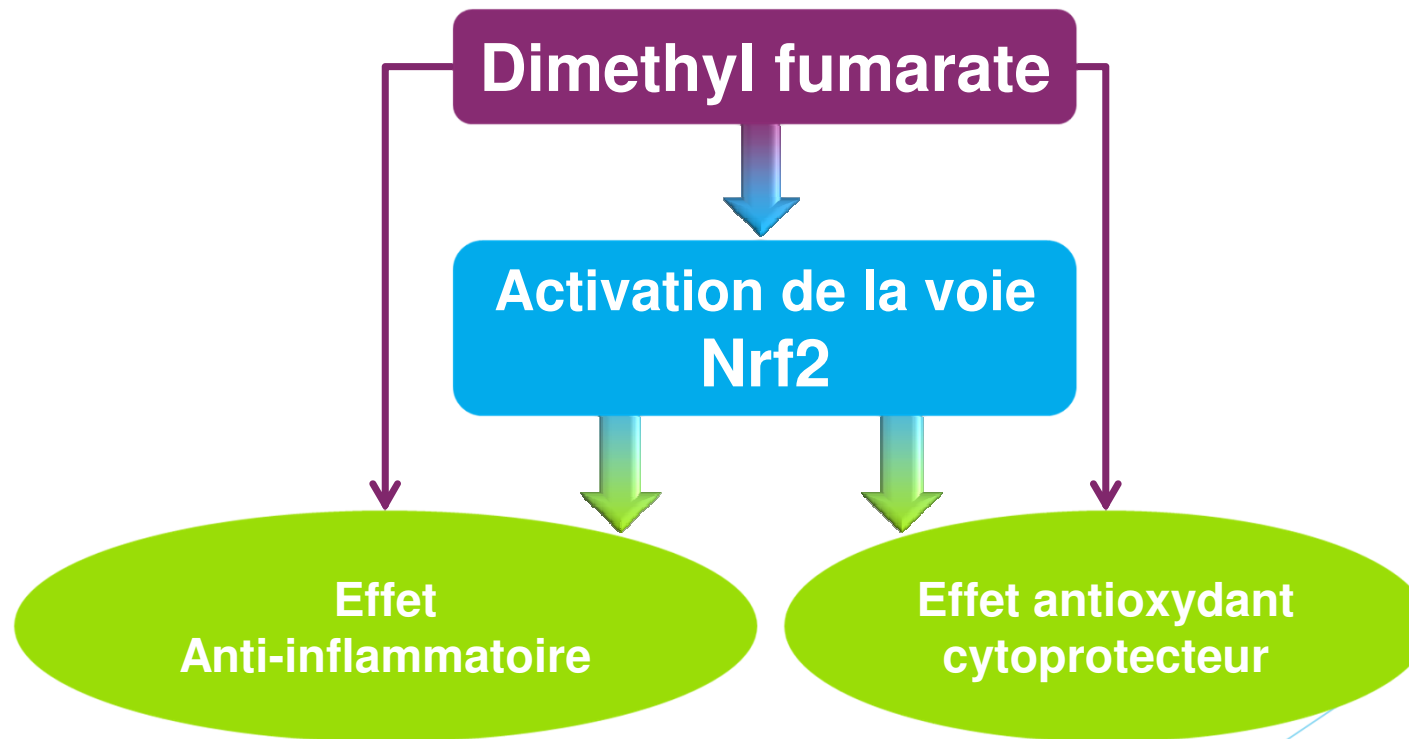
- **Alopécie** amincissement transitoire des cheveux
(13% des patients; arrêt du traitement 1,4%; spontanément résolutive < 6 mois)
- **Nausées, diarrhées, inconfort digestif**
- Réactions allergiques cutanées
- **Tératogénicité potentielle jusqu'à 2 ans après l'arrêt du traitement → CONTRACEPTION obligatoire** (*procédure d'élimination accélérée possible*)
- Neuropathies périphériques
- Leucopénie, lymphopénie
- Cytolyse hépatique
- HTA

} Prise de sang tous les 15 jours
pendant 6 mois puis régulière

Les traitements de 1ère ligne

Diméthylfumarate - Tecfidera ®

Mécanisme d'action : immunomodulateur



Les traitements de 1ère ligne

Diméthylfumarate - Tecfidera ®



•Données d'efficacité :

- 53% de réduction du taux de poussées par rapport au placebo
- 85% de réduction du nombre de nouvelles lésions T2 sur l'IRM

Posologie :

1 gélule de 240 mg matin et soir

Augmentation progressive de la posologie 120 mg

Pendant les repas (riches en graisse)

Eviter l'alcool fort dans l'heure qui suit la prise du traitement
Aspirine pour réduire bouffées congestive
Contraception efficace

Les traitements de 1ère ligne

Diméthylfumarate - Tecfidera ®

Effets secondaires

- **Flush (bouffées congestives)** : bouffées de chaleur avec apparition de rougeurs, démangeaisons ou sensations de brûlures (34%). Réversibles en quelques mois.
(traitement préventif : Aspirine pour réduire bouffée congestive)
- **Troubles gastro-intestinaux** : diarrhées (14%), nausées (12%) , douleurs abdominales (10%)
- Protéinurie
- Perturbation du bilan hépatique
- **Lymphopénie**
 - en moyenne diminution de 30% du taux de lymphocytes,
 - **dans 5 % des cas lymphopénie plus sévère**
 - essais thérapeutiques : incidence similaire des infections (58 % placebo versus 60 % DMF) et des infections graves (2% placebo versus 2 % DMF) ...
 - **5 cas de LEMP** post-commercialisation dans un contexte de lymphopénie prolongée
 - Arrêt si inférieur à 500 lymphocytes/mm³ > 6 mois

} Prise de sang tous les 3 mois

Voyage en avion et traitements (injectables)

- **Ordonnance** du traitement (avec le nom de la molécule DCI)
- **Certificat médical** en français et anglais (traitements injectables)
- En **bagage à main**, dans **l'emballage d'origine**
- Si **long courrier** et arrivée en **région > 30° C** : prévoir une glacière demander à garder le pain de glace au congélateur de l'avion, à prévoir lors de la réservation
- Prévoir le **nombre suffisant** de traitement **+ 1**
- Demander la **Carte Européenne d'Assurance Maladie**
- **Vaccins, SEP et traitement de fond** : renseignez vous, à priori le vaccin contre la fièvre jaune est contre indiqué.
- **En cas de voyage > 1 mois** : démarches auprès de l'assurance maladie pour permettre à votre pharmacie de délivrer votre traitement sur plusieurs mois (maximum 3 mois).

Les traitements de 2^{ème} ligne

2^{ème} ligne

Natalizumab (TYSABRI®) (2007)
Fingolimod (GILENYA®) (2012)
Ocrelizumab (OCREVUS) (2019)

« Formes très actives de SEP RR définies par :

Formes très actives malgré un traitement de fond bien conduit

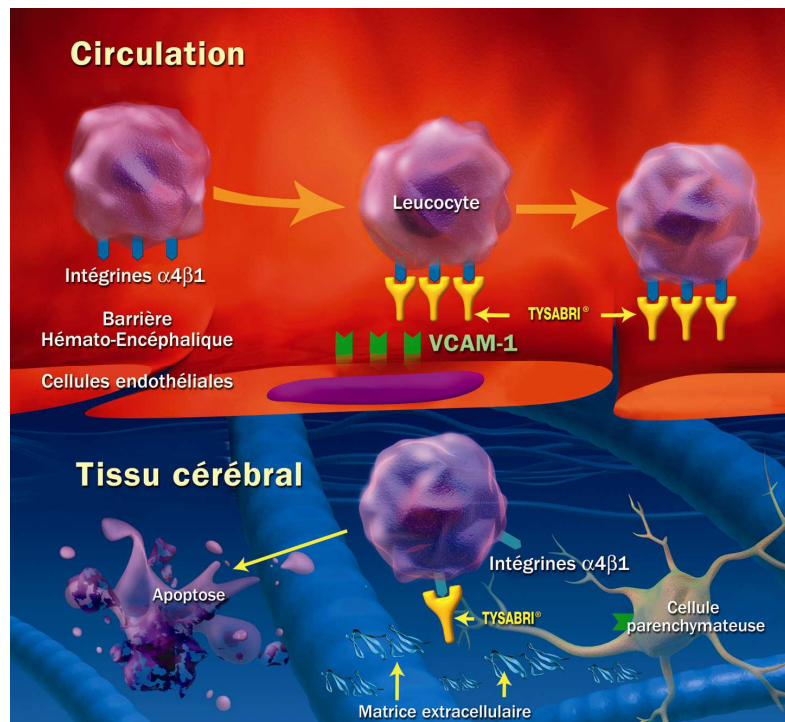
OU d'emblée pour SEP RR sévères et d'évolution rapide définies par au moins 2 poussées invalidantes au cours d'une année associées à au moins 1 lésion Gado+ et/ou une augmentation significative de la charge lésionnelle sur l'IRM »

- ▶ [TYSABRI®](#) : une perfusion par mois disponible depuis 2007
- ▶ [GILENYA®](#) : un comprimé par jour disponible depuis 2012
- ▶ [OCREVUS](#) : une perfusion tous les 6 mois disponible depuis février 2019 9

Les traitements de 2^{eme} ligne

Natalizumab - Tysabri ®

Mécanisme d'action : Anticorps monoclonal bloquant l'entrée des lymphocytes activés dans le système nerveux central



Les traitements de 2^{eme} ligne

Natalizumab - Tysabri ®

Données d'efficacité :

67 % de réduction du taux de poussées par rapport au placebo

Modalités d'administration :

1 perfusion intraveineuse / 4 semaines en milieu hospitalier
1 heure de perfusion, suivie d'1 heure de surveillance

Surveillance risque d'allergie (2^e et 3^e perfusions surtout)

Excellente tolérance

Risque de LEMP : LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive

Risque global à 4/1000 patients traités

Les traitements de 2^{eme} ligne

Natalizumab - Tysabri ®

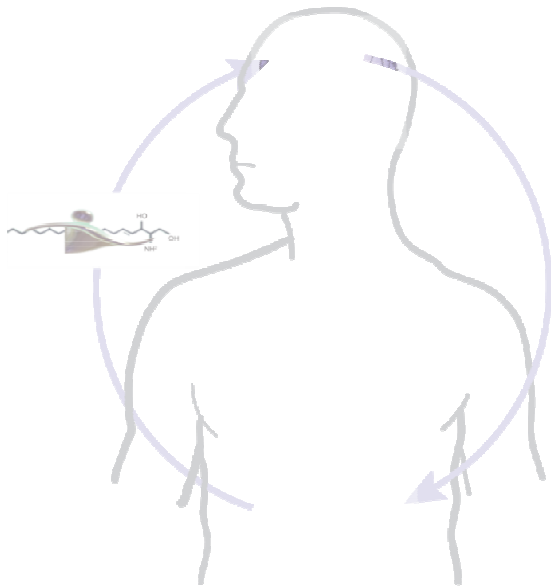
Risque de LEMP

- ▶ En fonction de :
 - ▶ Sérologie JC
 - ▶ Durée d'exposition au traitement (>2ans)
 - ▶ Antécédent de traitement immunosuppresseur
- ▶ Sérologie JCV pour détecter les patients exposés au virus, disponible depuis Juin 2011 en France. Patient JC + = 55 %
- ▶ Patient séro JC - : pas de risque de LEMP
- ▶ Patient JC + : risque > à 4/1000

Les traitements de 2^{eme} ligne

Fingolimod - Gilenya®

Mécanisme d'action : immunosuppresseur sélectif, retient les lymphocytes dans les ganglions et diminue le nombre de lymphocytes circulants



Module les récepteurs sphingosin-1-phosphate au niveau du système immunitaire et du système nerveux central

“Premier” traitement per os :
1 cp par jour, à heure régulière

Les traitements de 2^{eme} ligne

Fingolimod - Gilenya ®

Effets secondaires

Bradyarythmie, à la 1^{ère} administration (hospitalière)

HTA

Troubles biologiques : lymphopénie, perturbation bilan hépatique

Ophtalmologique : Oedème Maculaire (0,5%)

Risques infectieux : herpes, ORL, pulmonaire, varicelle

Infections opportunistes : LEMP : 19 cas soit 1/13 000, infections à cryptocoque

Risque de cancer cutanés

Grossesse contre indiquée, contraception obligatoire pendant le traitement et 2 mois après l'arrêt

Photosensibilité, pas d'exposition au soleil sans protection cutanée

Les traitements de 2^{ème} ligne

Rituximab – Mabthera®
Ocrelizumab - Ocrevus®

Ac anti CD 20 : Ac anti Lymphocytes B

Diminution du taux annualisé de poussées de 46 % réduction / IFN

Rituximab 1000 mg / perf, 2 perfusions à 15 j d'écart, tous les 6 mois

Ocrelizumab 600 mg / perf, 1 perfusion tous les 6 mois

AMM : traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie

Les traitements de 2^{ème} ligne

Rituximab – Mabthera®
Ocrelizumab - Ocrevus®

Effets secondaires :

Réactions à la perfusion et syndrome de relargage : fièvre, douleurs, allergies...

Infections pulmonaires, ORL (lymphopénie prolongée)

Cancers ? Lymphomes ?

Traitement de fond

Pour la SEP progressive en 2019

Hors AMM :

- ▶ immunosuppresseurs per os ou IV
- ▶ Bolus mensuels de corticoïdes
- ▶ **Ocrelizumab - Ocrevus®**
- ▶ **Biotine, vit B 8 - Qizenday®**

Ocrelizumab

AMM Européenne 12/01/2018 : sclérose en plaques primaire progressive de stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau d'invalidité, et présentant des éléments d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.

Mais avis HAS juillet 2018...

ASMR

Prenante en compte :

- la démonstration de la supériorité de l'ocrelizumab versus placebo dans une seule étude de phase III,
- le caractère sélectionné de la population de cette étude particulièrement en termes d'âge (inférieur ou égal à 55 ans),
- avec le gain en termes de délai d'apparition d'un handicap confirmé à 12 ou 24 semaines, modeste et dont la pertinence clinique n'est pas assurée (gain absolu <4% après 120 semaines de traitement),
- l'absence d'amélioration de la qualité de vie de ces patients,
- et les incertitudes majeures sur la tolérance à long terme d'une lymphodéplétion par ocrelizumab dans cette maladie chronique évoluant sur de nombreuses années,

la Commission considère qu'OCREVUS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de la sclérose en plaques primaire progressive.

Les traitements de 3^{eme} ligne

Mitoxantrone - Elsep ®

Chimiothérapie IV : une perfusion par mois pendant 6 mois

Pour les **SEP agressives** rémittentes ou secondairement progressives (2003) :

- 2 poussées avec séquelles dans l'année précédente et au moins une lésion inflammatoire active à l'IRM
- Aggravation rapide du handicap et au moins 1 lésion inflammatoire active à l'IRM

Risques : Toxicité cardiaque, Leucémie aiguë myéloïde retardée

MERCI
POUR VOTRE
ATTENTION