

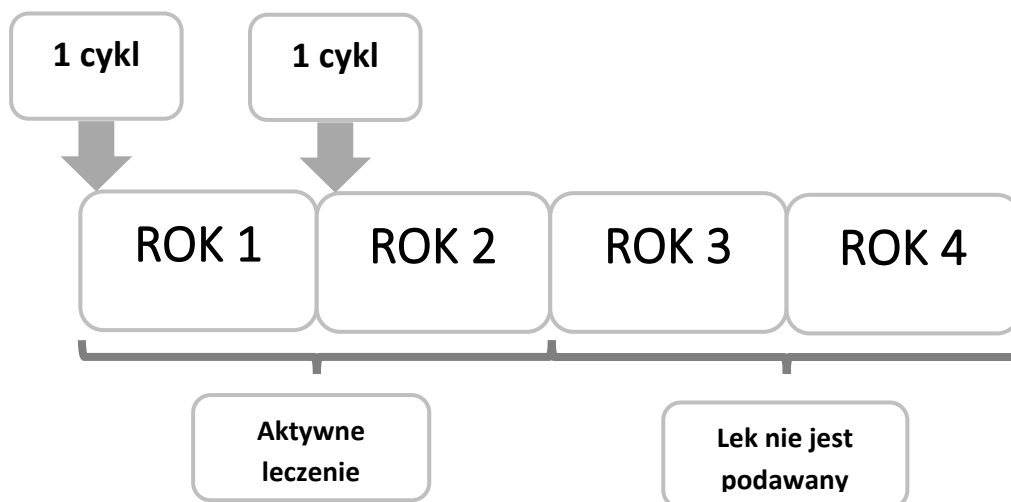
Stanowisko polskich ekspertów klinicznych w sprawie strategii postępowania podczas leczenia kladrybiną w tabletkach w zależności od stanu klinicznego pacjenta (22.10.2022)

Kladrybina w tabletkach (Mavenclad) jest wysoko aktywną terapią rekonstytucyjną [1–3], od listopada 2019 roku refundowaną w Polsce do leczenia rzutowej postaci stwardnienia rozsianego [4].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego leku Mavenclad terapia kladrybiną w tabletkach obejmuje 4 lata. Zalecana dawka całkowita to 3,5 mg/kg masy ciała (m.c.) podawana w 2 cyklach, w ciągu 2 lat:

- 1. rok — podanie **1 cyklu leczenia** (1,75 mg/kg m.c.), tj. połowy pełnej dawki terapeutycznej (3,5 mg/kg m.c.); 1 cykl składa się z 2 kursów podawanych w ciągu 2 następujących po sobie miesięcy; w każdym kursie lek podawany jest w dawkach podzielonych przez 4–5 dni;
- 2. rok — podanie **1 cyklu leczenia** (1,75 mg/kg m.c.), tj. połowy pełnej dawki terapeutycznej (3,5 mg/kg m.c.); 1 cykl składa się z 2 kursów podawanych w ciągu 2 następujących po sobie miesięcy; w każdym kursie lek podawany jest w dawkach podzielonych przez 4–5 dni ;
- 3. i 4. rok leczenia — po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie kladrybiną w roku 3. i 4 [5].

Schemat leczenia kladrybiną w tabletkach [5]



Zasady postępowania po zakończeniu 48 miesięcy od podania pierwszej dawki kladrybiny nie zostały jeszcze ustalone [5] — badania kliniczne są w toku.

Polscy eksperci w dziedzinie leczenia stwardnienia rozsianego w oparciu o dostępne dane z piśmiennictwa [5–7] i własne doświadczenie sformułowali stanowisko w sprawie strategii

krótko- i długoterminowego postępowania w przypadku pacjentów leczonych kladrybiną w tabletkach*. W przypadku każdego punktu stanowiska autorzy osiągnęli 90–100% zgodności.

Nie wszystkie poniższe zalecenia są oparte na dowodach *Evidence Based Medicine*. Powinny one być traktowane jako propozycja postępowania w określonych sytuacjach klinicznych, natomiast decyzje terapeutyczne należy podejmować indywidualnie w odniesieniu do każdego pacjenta.

1. rok leczenia kladrybiną w tabletkach

Postępowanie w trakcie 1. roku leczenia kladrybiną w tabletkach jeśli przed podaniem pełnej zalecanej dawki leku wystąpiłaby aktywność choroby.

Zgodność ekspertów: 100%

W przypadku wystąpienia aktywności choroby w trakcie 1. roku leczenia kladrybiną w tabletkach po podaniu 1. cyklu leczenia (1,75 mg/kg m.c., tj. połowy pełnej dawki terapeutycznej, która wynosi 3,5 mg/kg m.c. podanej w ciągu 2 lat), w pierwszej kolejności należy rozważyć planowe podanie 2. cyklu kladrybiny w tabletkach w celu osiągnięcia pełnej dawki terapeutycznej.

W przypadku bardzo wysokiej aktywności choroby, zwłaszcza wyższej niż przed zastosowaniem leczenia kladrybiną w tabletkach, można rozważyć zmianę leczenia na inny lek o wysokiej aktywności.

2. rok leczenia kladrybiną w tabletkach

Postępowanie w 2. roku leczenia, jeśli pojawiłaby się aktywność choroby.

Zgodność ekspertów: 100%

W przypadku wystąpienia umiarkowanej aktywności choroby, zwłaszcza w ciągu pierwszych 6 miesięcy od podania 2. cyklu kladrybiny, należy obserwować pacjenta.

W przypadku wystąpienia wysokiej aktywności klinicznej i radiologicznej, a zwłaszcza wyższej niż przed rozpoczęciem leczenia kladrybiną w tabletkach, można rozważyć zmianę leczenia.

W przypadku zmiany kladrybiny w tabletkach na inny lek należy monitorować morfologię krwi i uwzględnić potencjalne nakładanie się efektów kolejnej terapii, najlepiej odczekać przed podaniem kolejnego leku 6 miesięcy.

3. i 4. rok leczenia kladrybiną w tabletkach

Postępowanie w 3. i 4. roku leczenia kladrybiną w tabletkach w przypadku wystąpienia aktywności choroby.

Zgodność ekspertów: 100%

Jeżeli w 3. lub w 4. roku wystąpi umiarkowana aktywność radiologiczna (bez aktywności klinicznej) zaleca się obserwację pacjenta.

Jeżeli w 3. lub 4. roku leczenia kladrybiną w tabletkach pojawi się aktywność kliniczna zwłaszcza z towarzyszącą aktywnością radiologiczną można w pierwszej kolejności rozważyć podanie kolejnego cyklu kladrybiny w tabletkach (dawka 1,75 mg/kg m.c.) lub ewentualnie rozważyć zmianę leczenia.

W niektórych przypadkach, zwłaszcza gdy wystąpi bardzo wysoka aktywność choroby (*breakthrough disease*) bądź istotne działania niepożądane kladrybiny należy rozważyć zmianę leczenia na inny lek o wysokiej skuteczności.

Po podaniu 2 cykli leczenia (pełna zalecana dawka 3,5 mg/kg m.c. podana w ciągu 2 lat), decyzja terapeutyczna o podaniu kolejnego cyklu kladrybiny w każdym kolejnym roku powinna być podejmowana indywidualnie w zależności od stanu klinicznego chorego – rekomendowane jest podanie 1 cyklu (1,75 mg/kg m.c.).

Postępowanie po zakończeniu 4 lat od zastosowania pierwszej dawki kladrybiny

Zgodność ekspertów: 90%

W przypadku, gdy nie występuje aktywność kliniczna ani radiologiczna choroby:

w pierwszej kolejności zaleca się obserwację i monitorowanie stanu pacjenta: wizyty kontrolne co 6 m-cy z oceną kliniczną (w tym EDSS) oraz kontrolę radiologiczną MRI z kontrastem co 6-12 m-cy.

W niektórych przypadkach (np. utrzymanie stabilizacji choroby o dużej aktywności przed rozpoczęciem leczenia kladrybiną w tabletkach lub preferencje pacjenta) można rozważyć podanie kolejnego cyklu kladrybiny (1 cykl tj. 1,75 mg/kg m.c.) lub podanie innego leku o umiarkowanej skuteczności (deeskalacja).

W przypadku, gdy występuje aktywność kliniczna i/lub radiologiczna choroby:

W przypadku umiarkowanej aktywności klinicznej i/lub radiologicznej po zakończeniu 4 lat terapii kladrybiną w tabletkach należy rozważyć podanie kolejnych 2 cykli kladrybiny (pełna zalecana dawka tj. 3,5mg/kg mc przez 2 lata).

W przypadku wystąpienia, po zakończonych 4 latach terapii kladrybiną, bardzo wysokiej aktywności klinicznej i radiologicznej choroby (*breakthrough disease*), np. ciężkiego rzutu wymagającego plazmaferezy, ze znaczną aktywnością zapalną w MRI (np. ≥ 3 zmiany Gd(+)) lub duża ilość, np. ≥ 5 , nowych zmian T2) lub progresji związanej z aktywnością rzutową lub wystąpienia wcześniej, w trakcie leczenia kladrybiną istotnych działań niepożądanych kladrybiny

w tabletkach (takich jak: długotrwała limfopenia, ciężkie infekcje) należy rozważyć zmianę leczenia na inny lek o wysokiej skuteczności.

**Zalecenia zostały opracowane niezależnie od uwarunkowań refundacyjnych zawartych w aktualnym programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego” zał. B.29, z dn. 01.11.2022 r.*

Autorzy:

prof. dr hab. n. med. Monika Adamczyk-Sowa, Katedra i Klinika Neurologii Wydziału Medycznego w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek, Klinika Neurologii z Pododdziałem Leczenia Udaru Mózgu Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 w Rzeszowie

Dr hab. n. med. Waldemar Broła, Uniwersytet Medyczny Jana Kochanowskiego w Kielcach

Dr hab. n. med. Alicja Kalinowska, Katedra i Klinika Neurologii, Zakład Neurochemii i Neuropatologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska, Klinika Neurologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

Prof. dr hab. n. med. Dagmara Mirowska-Guzel, Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawski Uniwersytet Medyczny

Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak, Klinika Neurologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego Nr 4 w Lublinie

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Selmaj, Oddział Kliniczny Neurologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik, Oddział Kliniczny Neurologii Szpital Uniwersytecki Kraków

Prof. dr hab. n. med. Adam Stępień, Klinika Neurologii Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Piśmiennictwo:

1. Giovannoni G et al A placebo controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. NEJM. 2010;362:416–26.
2. Giovannoni G et al Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized extension trial of the CLARITY study. Mult Scler. 2018;24:1594–604.
3. Giovannoni G et al Cladribine Tablets for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Clinician’s Review, Neurol Ther (2022) 11:571–595.
4. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne>
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mavenclad marzec 2022.

6. Meuth SG et al Long-term management of multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21:1965–9.
7. Meuth SG et al Long-term management of multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets beyond year 4, *Expert Opin Pharmacother* 2022, Vol.23, No.13, 1503-1510.