

Logo établissement	FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
-----------------------	---	--

DENOMINATION DU MEDICAMENT
LEUSTATINE®

CARACTERISTIQUES
<p>✓ Dénomination commune : Cladribine</p> <p>✓ Composition qualitative et quantitative : 10 mg de cladribine pour 10 mL</p> <p>✓ Statut : A.M.M. <input checked="" type="checkbox"/> A.T.U. <input type="checkbox"/></p> <p>✓ Classe ATC : L01BB04</p> <p>✓ Présentation : flacon de 10 mL</p> <p>✓ Laboratoire : Janssen Cilag</p> <p>✓ Prix fixé CEPS HT : 230 € le flacon</p>

HISTORIQUE DES MODIFICATIONS		
Numéro de version	Date d'application	Nature des modifications
Version 1		

VALIDATION		
Rédaction	Vérification	Approbation Président C.M.D.M.S.
Date :	Date :	Date :
Nom (s) :	Nom (s) :	Nom (s) :
Signature (s) :	Signature (s) :	Signature (s) :

Logo établissement	FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
-----------------------	---	--

RECOMMANDATIONS DE BON USAGE

GROUPE I : Indications reconnues (AMM et protocoles thérapeutiques définis par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, la haute autorité de santé ou l'institut national du cancer)

➤ **Leucémie à tricholeucocytes**

➤ AMM : OUI (dernier rectificatif 17/12/2004) NON

➤ Pertinence scientifique : 1

RECOMMANDATIONS DE BON USAGE

GROUPE II : Indications scientifiquement validées et indications sur justification spécifique

➤ **Mastocytose systémique**

➤ AMM : OUI NON

➤ Pertinence scientifique : mastocytose sévère (11) ; recommandations 2005 de la SFH (http://sfh.hematologie.net/fr/pages/rub_infopro_recom11.html)

➤ **Leucémie lymphoïde chronique**

➤ AMM : OUI NON

➤ Pertinence scientifique : en monochimiothérapie ou en association (2) ; LLC à LB réfractaire à la fludarabine (toxicité importante) (13) ; LLC et leucémie prolymphocytaire, + cyclophosphamide (inférieur à l'association fludarabine + cyclophosphamide) (14) ; LLC à LB, + cyclophosphamide (plus efficace que la cladribine seule) (16) ; LLC à LB, + cyclophosphamide et mitoxantrone (21) ; LLC, en 2e ligne (22) ; recommandations 2005 de la SFH (http://sfh.hematologie.net/fr/pages/rub_infopro_recom11.html)

Logo établissement	FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
-----------------------	---	--

➤ **Lymphome T périphérique, syndrome de Sezary, mycosis fungoides**

- AMM : OUI NON
- Pertinence scientifique : (12, 25, 26, 27, 28)

➤ **Histiocytose de Langerhans**

- AMM : OUI NON
- Pertinence scientifique : chez l'enfant (7) ; + cyclophosphamide, chez un patient atteint de lupus érythémateux (15)

➤ **Leucémies aiguës**

- AMM : OUI NON
- Pertinence scientifique : LAM, + daunorubicine et cytarabine après une phase d'induction (8) ; LAM chez les patients âgés de plus de 60 ans, + aracytine et idarubicine (10) ; LAM de l'enfant, + aracytine (17) ; LA avancée ou réfractaire, conditionnement de greffe allogénique, + busulfan et globulines anti-thymocyte (20) ; LAM en rechute ou réfractaire, + cytarabine et G-CSF (=CLAG) (13)

➤ **Lymphome non hodgkinien**

- AMM : OUI NON
- Pertinence scientifique : en rechute ou réfractaire (3, 4), +/- mitoxantrone (6) ; + mitoxantrone, dans les LNH de bas grade et en particulier les lymphomes du manteau (19) ; LNH en rechute ou réfractaire (aussi efficace que la fludarabine) (24)

➤ **Sclérose en plaques**

- AMM : OUI NON
- Pertinence scientifique : avant collectage dans la greffe autologue de cellules souches (9)

Logo établissement	FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
-----------------------	---	--

➤ **Syndromes lymphoprolifératifs**

- AMM : OUI NON
- Pertinence scientifique : + rituximab (5)

➤ **Lymphome à cellules B du MALT (tissu lymphoïde associé aux muqueuses)**

- AMM : OUI NON
- Pertinence scientifique : (18)

RECOMMANDATIONS DE BON USAGE

GROUPE III : Indications non validées ou autres

Néant.

POSOLOGIES MOYENNES

Groupe I :

0,1 mg/kg par jour en perfusion continue sur 24h pendant 7 jours consécutifs (cure unique).
0,1 mg/kg par jour en perfusion de 2h, 5 jours consécutifs par semaine → référence biblio ?

PERSONNES AUTORISEES

A prescrire (médecins habilités, avis staff ou experts)

Réservé à l'usage hospitalier.

Spécialistes en hématologie ou oncologie, médecins compétents en cancérologie.

A dispenser

Préparateurs, internes, pharmaciens.

A administrer

Infirmières.

Logo établissement	FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
-----------------------	---	--

ELEMENTS QUANTITATIFS
<p><u>Nombre de patients estimés / an</u></p> <p><u>Consommation estimée (volume, valeur)</u></p>

ANNEXES
<ul style="list-style-type: none"> ✓ <u>Annexe N° 1 : Modalités et modèle de prescription</u> ✓ <u>Annexe N° 2 : Modalités de dispensation</u> ✓ <u>Annexe N° 3 : Modalités de préparation et d'administration</u> ✓ <u>Annexe N° 4 : Conditions particulières de conservation</u> ✓ <u>Annexe N° 5 : Précautions, contre-indications</u> ✓ <u>Annexe N° 6 : Tableau de suivi des patients</u> ✓ <u>Annexe N° 7 : Références bibliographiques</u>

Logo établissement	FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
-----------------------	---	--

ANNEXE N° 1
Modalités et modèle de prescription (CHU Rennes)

ORDONNANCE DE CLADRIBINE (LEUSTATINE®)

Prescripteur	Patient
Nom :	Nom :
Hôpital :	Prénom :
Service :	Date de naissance :
UA :	NIP/NDA :
Téléphone :	Surface corporelle (m ²) :

Indication

Groupe I

- Leucémie à tricholeucocytes**

Groupe II

- Mastocytose systémique
- Leucémie lymphoïde chronique
- Lymphome à cellules T, syndrome de Sezary, mycosis fungoides
- Leucémies aiguës
- Lymphome non hodgkinien
- Sclérose en plaques
- Syndromes lymphoprolifératifs
- Histiocytose de Langerhans
- Lymphome à cellules B du MALT (tissu lymphoïde associé aux muqueuses)

Autre (préciser) :

.....

Prescription

Cladribine

- Posologie groupe I :** 0,1 mg/kg en perfusion continue sur 24h pendant 7 jours
- Posologie autre :**mg

Date : / /

Signature :

Cadre réservé à la Pharmacie

Médicament dispensé	Quantité
<i>Leustatine® (10 mg/10 mL) : mg</i>
Date : / /	Signature :

Logo établissement	FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
-----------------------	---	--

ANNEXE N° 2 Modalités de dispensation

ANNEXE N° 3 Modalités de préparation et d'administration
<p>Diluer dans une poche de 100 à 500 mL de NaCl 0,9%. Utiliser des poches et tubulures pour perfusion en PVC. Précautions de manipulation d'un cytotoxique.</p>

ANNEXE N° 4 Conditions particulières de conservation
<p>36 mois au réfrigérateur (+ 2 à + 8°C). En cas d'exposition à de basses températures, formation possible d'un précipité qui se redissout naturellement à température ambiante. Après dilution : 24h avant le début de l'administration au réfrigérateur (+2 à +8°C) ; 24h après le début de la perfusion à température ambiante (max 25°C).</p>

ANNEXE N° 5 Précautions, contre-indications
<p>Nécessité d'une surveillance hématologique stricte pendant et après le traitement. Exploration des états fébriles et mise en place d'une antibiothérapie si nécessaire. Neurotoxicité possible entraînant l'arrêt du traitement (neuropathie sensitivo-motrice).</p> <p>CI : Hypersensibilité, allaitement (utilisation déconseillée pendant la grossesse).</p> <p>IM : Phénytoïne, vaccin contre la fièvre jaune (utilisation des vaccins vivants déconseillée).</p>

Logo établissement	FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
-----------------------	---	--

ANNEXE N° 6					
Tableau de suivi des patients (si nécessaire)					
TABLEAU DE SUIVI DES PATIENTS					
Date	Patient	Prescripteur	Indication	Posologie	Durée du traitement

Logo établissement	FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
-----------------------	---	--

ANNEXE N° 7 Références bibliographiques
<p>(1) Punit Chadha, Alfred W. Rademaker, Prateek Mendiratta, Benjamin Kim, Darren M. Evanchuk, David Hakimian, LoAnn C. Peterson, and Martin S. Tallman. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) : long-term follow-up of the Northwestern University experience. <i>Blood</i>. 2005 Jul ; 106 : 241 - 246.</p>
<p>(2) Robak T. The place of cladribine in the treatment of chronic lymphocytic leukemia : a 10-year experience in Poland. <i>Ann Hematol</i>. 2005 Feb ; 84 (2) : 63-70.</p>
<p>(3) Ogura M, Morishima Y, Kobayashi Y, Uike N, Sugai S, Chou T, Kasai M, Miura I, Murayama T, Matsuno Y, Nakamura S, Mori S, Ohashi Y, Tobinai K ; Cladribine Study Group. Durable response but prolonged cytopenia after cladribine treatment in relapsed patients with indolent non-Hodgkin's lymphomas : results of a Japanese phase II study. <i>Int J Hematol</i>. 2004 Oct ; 80 (3) : 267-77.</p>
<p>(4) Nakashima Y, Shimada T, Yamada Y, Choi I, Yufu Y, Uike N. Cladribine monotherapy for patients with relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. <i>Rinsho Ketsueki</i>. 2004 Jul ; 45 (7) : 568-70.</p>
<p>(5) Robak T, Smolewski P, Urbanska-Rys H, Gora-Tybor J, Blonski JZ, Kasznicki M. Leuk Lymphoma. Rituximab followed by cladribine in the treatment of heavily pretreated patients with indolent lymphoid malignancies. <i>Leuk Lymphoma</i>. 2004 May ; 45 (5) : 937-44.</p>
<p>(6) Armitage JO, Tobinai K, Hoelzer D, Rummel MJ. Treatment of indolent non-Hodgkin's lymphoma with cladribine as single-agent therapy and in combination with mitoxantrone. <i>Int J Hematol</i>. 2004 May ; 79 (4) : 311-21.</p>
<p>(7) Stine KC, Saylor RL, Saccente S, McClain KL, Becton DL. Efficacy of continuous infusion 2-CDA (cladribine) in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis. <i>Pediatr Blood Cancer</i>. 2004 Jul ; 43 (1) : 81-4.</p>
<p>(8) Holowiecki J, Grosicki S, Robak T, Kyrzcz-Krzemien S, Giebel S, Hellmann A, Skotnicki A, Jedrzejczak WW, Konopka L, Kuliczkowski K, Zdziarska B, Dmoszynska A, Marianska B, Pluta A, Zawilska K, Komarnicki M, Kloczko J, Sulek K, Haus O, Stella-Holowiecka B, Baran W, Jakubas B, Paluszewska M, Wierzbowska A, Kielbinski M, Jagoda K; Polish Adult Leukemia Group (PALG). Addition of cladribine to daunorubicin and cytarabine increases complete remission rate after a single course of induction treatment in acute myeloid leukemia. Multicenter, phase III study. <i>Leukemia</i>. 2004 May ; 18 (5) : 989-97.</p>
<p>(9) Grigg A, Tubridy NJ, Szer J, Mitchell P, Butzkueven H, Shuttleworth P, Kilpatrick T. Cladribine followed by autologous stem-cell transplantation in progressive multiple sclerosis. <i>Intern Med J</i>. 2004 Jan-Feb ; 34 (1-2) : 66-9.</p>
<p>(10) Juliusson G, Hoglund M, Karlsson K, Lofgren C, Mollgard L, Paul C, Tidefelt U, Bjorkholm M; Leukemia Group of Middle Sweden. Increased remissions from one course for intermediate-dose cytosine arabinoside and idarubicin in elderly acute myeloid leukaemia when combined with cladribine. A randomized population-based phase II study. <i>Br J Haematol</i>. 2003 Dec ; 123 (5) : 810-8.</p>
<p>(11) Kluin-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doormaal JJ, Van 't Wout JW, Verhoef G, Gerrits WB, van Dobbenburgh OA, Pasmans SG, Fijnheer R. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. <i>Blood</i>. 2003 Dec 15 ; 102 (13) : 4270-6. Epub 2003 Aug 21.</p>
<p>(12) Tobinai K, Uike N, Saburi Y, Chou T, Etoh T, Masuda M, Kawano F, Matsuoka M, Taguchi H, Makino T, Asano Y, Tamura K, Ohashi Y; Cladribine/ATL Study Group, Japan. Phase II study of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) in relapsed or refractory adult T-cell leukemia-lymphoma. <i>Int J Hematol</i>. 2003 Jun ; 77 (5) : 512-7.</p>

Logo établissement	FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
-----------------------	---	--

- (13)Byrd JC, Peterson B, Piro L, Saven A, Vardiman JW, Larson RA, Schiffer C. A phase II study of cladribine treatment for fludarabine refractory B cell chronic lymphocytic leukemia: results from CALGB Study 9211. *Leukemia*. 2003 Feb ; 17 (2) : 323-7.
- (14)Montillo M, Tedeschi A, O'Brien S, Di Raimondo F, Lerner S, Ferrajoli A, Morra E, Keating MJ. Phase II study of cladribine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia. *Cancer*. 2003 Jan 1 ; 97 (1) : 114-20.
- (15)Robak T, Kordek R, Robak E, Bartkowiak J, Biernat W, Liberski P, Blonski J. Langerhans cell histiocytosis in a patient with systemic lupus erythematosus: a clonal disease responding to treatment with cladribine, and cyclophosphamide. *Leuk Lymphoma*. 2002 Oct ; 43 (10) : 2041-6.
- (16)Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, Gora-Tybor J, Dwilewicz-Trojaczek J, Stella-Holowiecka B, Wolowiec D. Cladribine combined with cyclophosphamide is highly effective in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Hematol J*. 2002 ; 3 (5) : 244-50.
- (17)Crews KR, Gandhi V, Srivastava DK, Razzouk BI, Tong X, Behm FG, Plunkett W, Raimondi SC, Pui CH, Rubnitz JE, Stewart CF, Ribeiro RC. Interim comparison of a continuous infusion versus a short daily infusion of cytarabine given in combination with cladribine for pediatric acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2002 Oct 15 ; 20 (20) : 4217-24.
- (18)Jager G, Neumeister P, Brezinschek R, Hinterleitner T, Fiebiger W, Penz M, Neumann HJ, Mlineritsch B, DeSantis M, Quehenberger F, Chott A, Beham-Schmid C, Hofler G, Linkesch W, Raderer M. Treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type with cladribine: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2002 Sep 15 ; 20 (18) : 3872-7.
- (19)Rummel MJ, Chow KU, Karakas T, Jager E, Mezger J, von Grunhagen U, Schalk KP, Burkhard O, Hansmann ML, Ritzel H, Bergmann L, Hoelzer D, Mitrou PS. Reduced-dose cladribine (2-CdA) plus mitoxantrone is effective in the treatment of mantle-cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Cancer*. 2002 Sep ; 38 (13) : 1739-46.
- (20)Saito T, Kanda Y, Kami M, Kato K, Shoji N, Kanai S, Ohnishi T, Kawano Y, Nakai K, Ogasawara T, Matsubara H, Makimoto A, Tanosaki R, Tobinai K, Wakasugi H, Takaue Y, Mineishi S. Therapeutic potential of a reduced-intensity preparative regimen for allogeneic transplantation with cladribine, busulfan, and antithymocyte globulin against advanced/refractory acute leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2002 Apr ; 8 (4) : 1014-20.
- (21)Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, Gora-Tybor I, Dwilewicz-Trojaczek J, Boguradzki P, Konopka L, Ceglarek B, Sulek J, Kuliczowski K, Wolowiec D, Stella-Holowiecka B, Skotnicki AB, Nowak W, Moskwa-Sroka B, Dmoszynska A, Calbecka M. Cladribine combined with cyclophosphamide and mitoxantrone as front-line therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2001 Oct ; 15 (10) : 1510-6.
- (22)Robak T. Cladribine in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2001 Feb ; 40 (5-6) : 551-64.
- (23)Robak T, Wrzesien-Kus A, Lech-Maranda E, Kowal M, Dmoszynska A. Combination regimen of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine and G-CSF (CLAG) as induction therapy for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2000 Sep ; 39 (1-2) : 121-9.
- (24)Tondini C, Balzarotti M, Rampinelli I, Valagussa P, Luoni M, De Paoli A, Santoro A, Bonadonna G. Fludarabine and cladribine in relapsed/refractory low-grade non-Hodgkin's lymphoma : a phase II randomized study. *Ann Oncol*. 2000 Feb ; 11 (2) : 231-3.
- (25)Bouwhuis SA, el-Azhary RA, McEvoy MT, Gibson LE, Habermann TM, Witzig TE, Pittelkow MR. Treatment of late-stage Sezary syndrome with 2-Chlorodeoxyadenosine. *Int J Dermatol*. 2002 Jun ; 41 (6) : 352-6.
- (26)Kong LR, Samuelson E, Rosen ST, Roenigk HH Jr, Tallman MS, Rademaker AW, Kuzel TM. 2-

Logo établissement	FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
-----------------------	---	--

Chlorodeoxyadenosine in cutaneous T-cell lymphoproliferative disorders. *Leuk Lymphoma*. 1997 Jun ; 26 (1-2) : 89-97.

(27)Zaucha JM, Lewandowski K, Hellmann A, Pawlik H, Siedlewicz A. 2-Chlorodeoxyadenosine treatment in the Sezary syndrome. *Blood*. 1997 Feb 15 ; 89 (4) : 1462-4.

(28)Kuzel TM, Hurria A, Samuelson E, Tallman MS, Roenigk HH Jr, Rademaker AW, Rosen ST. Phase II trial of 2-chlorodeoxyadenosine for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 1996 Feb 1 ; 87 (3) :906-11.