
THALIDOMIDE CELGENE 50 mg, gélule

Avis sollicité par le ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative le 19 août 2008

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

- ☒ Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire
- ☐ Avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire
-

AVIS DE L'AFSSAPS EN DATE DU 12 FEVRIER 2009 (en annexe)

CONDITIONS DE L'AVIS

Maladie rare et/ou ALD concernée

Erythème polymorphe

Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire

Traitement des formes majeures d'érythèmes polymorphes récidivants (plus de trois poussées par an) et récurrents subintrants, malgré un traitement antiviral bien conduit dans les cas post-herpétiques.

Posologie

100 mg par jour

Modalités d'utilisation

Conditions de prescription et de délivrance

Liste I.

Compte-tenu du risque tératogène, ce médicament est soumis à prescription hospitalière et nécessite une surveillance particulière pendant le traitement :

- pour tous les patients :
 - la prescription initiale nécessite le recueil de l'accord de soins et la remise d'un carnet patient et d'une fiche de renseignements complétés.
 - la première délivrance doit être accompagnée de l'envoi immédiat au laboratoire de la fiche de recueil d'informations complétée.
- pour les femmes susceptibles de procréer :

- la prescription est limitée à 1 mois de traitement ; elle est subordonnée à l'obtention d'un résultat négatif de test de grossesse, qui doit être réalisé tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription ; la date et le résultat du test de grossesse doivent être mentionnés dans le carnet patient
- la délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription et après avoir vérifié la date et le résultat du test de grossesse ; la date de délivrance doit être mentionnée dans le carnet patient
- les délivrances qui suivent la première délivrance doivent être accompagnées de l'envoi immédiat au laboratoire d'une copie du carnet patient complété en ce qui concerne la date et le résultat du test de grossesse mensuel.

La prescription est réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie, médecine interne, dermatologie, gastro-entérologie, néphrologie ou stomatologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

Précautions d'emploi / Effets indésirables

- Effet tératogène

Le Thalidomide est un tératogène puissant, provoquant des anomalies congénitales graves, potentiellement létales chez l'enfant à naître après exposition pendant la grossesse. Le thalidomide ne doit en aucun cas être utilisé chez la femme enceinte ou susceptible de l'être. Les conditions du programme de prévention des grossesses doivent être remplies par tous les patients, et concernent à la fois les hommes et les femmes.

Les femmes susceptibles de procréer doivent recourir à une méthode de contraception efficace pendant 4 semaines avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et 4 semaines après l'arrêt du thalidomide, même en cas d'interruption du traitement, à moins qu'elles ne déclarent une abstinence totale et continue, qui sera confirmée de façon mensuelle.

Avant de commencer le traitement, un test de grossesse doit être effectué sous contrôle médical lors de la consultation ou dans les 3 jours précédant la consultation lorsque le thalidomide est prescrit si la patiente utilise une contraception efficace depuis au moins 4 semaines. Le test doit confirmer que la patiente n'est pas enceinte au moment où elle débute le traitement. Un nouveau test de grossesse doit être effectué toutes les 4 semaines et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement (test effectué dans les 3 jours précédents la consultation dédiée à la prescription).

En raison du passage possible du thalidomide dans le sperme, les hommes doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement si leur partenaire est enceinte ou susceptible de l'être et n'utilise pas de méthode contraceptive, et pendant une semaine à l'issue et/ou en cas d'interruption du traitement.

En cas de survenue d'une grossesse chez une femme traitée par thalidomide, le traitement doit être immédiatement arrêté.

- Neuropathies périphériques

Elles sont fréquentes et potentiellement graves, pouvant entraîner des lésions irréversibles. Elles nécessitent une surveillance neurologique des patients avant et régulièrement pendant toute la durée du traitement.

- Thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires

Ce risque est augmenté en cas d'association avec la dexaméthasone, avec prednisone-melphalan ou avec une chimiothérapie comprenant notamment de la doxorubicine. En raison du risque thromboembolique, une surveillance attentive est recommandée. En fonction des facteurs de risques individuels, un traitement prophylactique antithrombotique peut être envisagé.

- Compte-tenu des risques de bradycardie et syncope, et du risque de somnolence important, les patients doivent faire l'objet d'un suivi et des réductions de dose peuvent s'avérer nécessaires.

- Des réactions cutanées graves à type de syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell ont été décrites ; elles nécessitent un arrêt du traitement.

- Nausées, constipation, œdèmes périphériques et neutropénie ont également été rapportés.

(Le détail des effets indésirables et des précautions d'emploi du thalidomide peut être consulté dans le RCP du produit aux sections 4.4 et 4.8.)

Nombre de patients concernés

De janvier 2006 à mai 2008, parmi les 629 patients ayant bénéficié d'un traitement par thalidomide dans le cadre d'une ATU nominative, 27 ont été traités par thalidomide dans l'indication érythème polymorphe.

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication concernée

Oui ☐

Non ☒

Commentaires :

Pas d'essai clinique envisageable car trop peu de patients sont concernés par cette pathologie.

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients

Oui ☒

Non ☐

Si oui, préciser les modalités :

- En raison du profil de sécurité d'emploi et des risques au cours de la grossesse, l'utilisation du thalidomide dans cette indication fera l'objet d'un suivi dans le cadre de l'observatoire des prescriptions mis en place par le laboratoire à la demande de l'Afssaps. Celui-ci vise à documenter les indications de prescriptions de thalidomide et le respect du plan de prévention des grossesses et des conditions de prescription et de délivrance dans les conditions réelles d'utilisation. La première délivrance devra être accompagnée de l'envoi immédiat au laboratoire de la fiche de recueil d'informations complétée par le prescripteur puis par le dispensateur.
- Le laboratoire assure la mise à disposition d'un kit d'information et d'aide à la prescription et à la délivrance destiné aux prescripteurs et pharmaciens et qui inclut :
 - Un guide d'information sur le traitement par thalidomide et le RCP ;
 - Trois formulaires d'accords de soins et de contraception pour tous les patients traités (hommes, femmes susceptibles et femmes non susceptibles de procréer) devant être signés avant de débiter le traitement ;
 - Un carnet patient, délivré par le spécialiste au patient lors de l'initiation du traitement, qui inclut des informations sur la sécurité d'emploi, les mesures de suivi du traitement et la notice patient. Ce carnet devra être présenté à chaque consultation et délivrance. Le prescripteur y notera systématiquement les dates et les résultats des tests de grossesse pour les femmes susceptibles de procréer. Le pharmacien ne délivrera qu'au vu du carnet dûment complété ;
 - Une fiche de signalement des grossesses.
- De même dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance, toute grossesse ou tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise de Thalidomide PharmionTM doit être déclaré par les professionnels de santé au CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr, ou dans le Dictionnaire Vidal).

ARGUMENTAIRE

1. Historique

Dans son avis du 3 décembre 1996, le groupe de travail Dermatologie de l'Afssaps a donné un avis favorable à l'octroi d'ATU nominatives dans l'indication « Erythème polymorphe récidivant ou continu ».

Il s'agit d'érythèmes polymorphes secondaires à une infection herpétique, récidivant (plus de trois poussées) malgré un traitement antiviral bien conduit.

2. Maladie rare et/ou ALD concernée^{1, 2, 3}

L'érythème polymorphe est un syndrome cutanéomuqueux. Au niveau cutané, il se traduit, par des lésions polymorphes, papulo-vésiculeuses et bulleuses (en « cocarde » ou en « cible »), siégeant préférentiellement et de façon symétrique sur les extrémités, au départ, puis sur les bras, les jambes et les genoux. Les lésions sont rarement prurigineuses mais peuvent donner une sensation de brûlure. Au niveau des muqueuses (muqueuses buccale, génitale), il s'agit de lésions vésiculobulleuses qui laissent place rapidement à des érosions. Les lésions sévères de la muqueuse buccale nécessitent une hospitalisation pour éviter la déshydratation ou une dénutrition. Les muqueuses oculaires peuvent également être atteintes avec le développement d'une conjonctivite congestive bilatérale, d'une hémorragie sous conjonctivale et d'ulcérations conjonctivo-palpébrales voire cornéennes.

La classification des érythèmes polymorphes est encore discutée, cependant, il est de plus en plus admis que les érythèmes polymorphes doivent être distingués des syndromes de Steven-Johnson et de Lyell et de l'ectodermose pluri-orificielle.

Le diagnostic d'érythème polymorphe doit être posé lorsque l'atteinte muqueuse est minime et que les décollements épidermiques représentent moins de 10% de la surface des lésions. On distingue une forme mineure à prédominance cutanée dont les symptômes régressent spontanément en 1 à 3 semaines et une forme majeure associant des symptômes cutanés et muqueux à des symptômes généraux (état fébrile). Les formes très récidivantes peuvent aboutir à terme à une altération de la qualité de vie.

Les principales causes de l'érythème polymorphe sont les infections récurrentes à herpès virus (le plus souvent HVS-1) en particulier dans les formes récidivantes. D'autres pathologies infectieuses pourraient être à l'origine d'érythème polymorphe notamment *Mycoplasma pneumoniae* (environ 5% des formes majeures). Certains médicaments (AINS, anticonvulsivants, phénothiazines, sulfamides...) et vaccins peuvent induire des érythèmes polymorphes majeures (mais le plus souvent ils sont associés à des syndromes de Steven-Johnson ou de Lyell).

3. Stratégie thérapeutique^{1, 3}

Les érythèmes polymorphes mineurs régressent spontanément en quelques semaines et ne nécessitent pas de traitement.

Le traitement des formes majeures consiste à traiter en premier lieu la cause (infectieuse ou médicamenteuse) si toutefois celle-ci est connue.

Habituellement, un antiviral (aciclovir) est donné en première intention même en l'absence d'origine virale établie. L'aciclovir a surtout démontré son efficacité (dans une étude contrôlée), en traitement continu à la dose de 400 mg 2 fois par jour pendant 6 mois, dans la prévention des récurrences de l'infection et/ou de l'érythème polymorphe. D'autres traitements antiviraux ayant une meilleure biodisponibilité orale que l'aciclovir (valaciclovir, famciclovir) sont susceptibles d'être efficaces dans cette indication mais il n'y a pas de preuve clinique de leur efficacité.

En cas d'infection par herpès virus connue, le traitement antiviral doit être administré très tôt dès les premiers signes de récurrence d'herpès.

¹ Roujeau J-C. Erythème polymorphe : http://www.therapeutique-dermatologique.org/article_main.php?article_id=104

² Société Tunisienne de Dermatologie. Erythème polymorphe et syndrome de Steven-Johnson : <http://www.atlas-dermato.org/cours/erypol.htm>

³ Lamoreux MR, Sternbach MR and Hsu WT. Erythema multiforme. American Family Physician 2006; 74 (11):1883-88

L'utilisation des corticoïdes par voie générale est controversée. Un bénéfice a pu être obtenu lors des poussées mais celui-ci est contrebalancé par un risque de complications, en particulier une aggravation de l'infection par herpès virus simplex et l'induction de récurrences de l'infection et d'érythèmes polymorphes.

D'autres médicaments ont été efficaces pour traiter les formes majeures d'érythème polymorphe mais les preuves de leur efficacité sont limitées et ils sont responsables d'effets indésirables graves, ce qui ne permet pas de recommander leur utilisation en routine : hydroxychloroquine, mépacrine, azathioprine, ciclosporine, thalidomide.

Place du thalidomide dans la stratégie thérapeutique⁴

Les preuves de l'efficacité du thalidomide dans cette indication reposent essentiellement sur des cas publiés (Chen 2008, Conejo-Mir 2003 et Engeser 1999). Tous rapportent des cas de patients souffrant d'érythèmes polymorphes récurrents ou persistants ayant bien répondu au traitement par thalidomide. Cherouati en 1996 a publié les résultats d'une étude rétrospective chez 26 patients ayant un érythème polymorphe résistant aux traitements habituels (en particulier aciclovir et prednisone), et traités par 100 mg/jour de thalidomide : chez les 20 patients ayant un érythème polymorphe récurrent, la durée des épisodes a été réduite de 11 jours en moyenne, et chez les 6 patients ayant un érythème polymorphe persistant, les lésions ont disparu en 5 à 8 jours et une rémission a été obtenue avec la poursuite du traitement à faible dose.

Seul un très petit nombre de patients est concerné par l'utilisation du thalidomide dans cette indication. Il n'y a pas d'essai clinique en cours actuellement. La bibliographie est globalement assez pauvre sur le sujet : aucune autre étude rétrospective n'a été publiée depuis celle de Cherouati en 1996. L'utilisation du thalidomide ne peut être envisagée qu'au cours des érythèmes polymorphes majeurs, récidivants (plus de trois poussées par an) malgré un traitement antiviral bien conduit. Par ailleurs, le thalidomide semble présenter un intérêt particulier dans les formes récurrentes subintraçantes.

⁴ Références bibliographiques :

Cherouati K et Al : « Treatment by Thalidomide of chronic multiforme erythema : its recurrent and continuous variants. A retrospective study of 26 patients" Ann Dermatol Venereol 1996 ; 123 (6-7) : 375-7.

Conejo-Mir JS : « Thalidomide in elective treatment in persistent erythema multiforme ; report of two cases. » J Drugs Dermatol 2003 Jan ; 2 (1) : 40-4.

Engeser P : "Therapy of recurrent exudative erythema multiforme. Effectiveness of thalidomide-report of a case." Fortschr Med 1999 May 10 ; 117 (13) : 39-40.

Chen CW : « Persistent erythema multiforme treated with thalidomide » Am J Clin Dermatol 2008 . 9(2) : 123-7.

Wu JJ : « Thalidomide : Dermatological indications, mechanisms of action and side-effects" B Journal of Dermatology 2005 ; 153 (2) : 254-73.