
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 FÉVRIER 2009 (en annexe)

CONDITIONS DE L'AVIS

Maladie rare et/ou ALD concernée

Lupus érythémateux cutané

Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire

Traitement des formes cutanées du lupus érythémateux résistantes à un traitement bien conduit par antipaludéens de synthèse.

Posologie

La posologie usuelle est de 50 à 100 mg/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 précédents 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

La prévalence moyenne du lupus érythémateux cutané est de 50 cas pour 100 000 (source Orphanet). La prévalence est plus importante dans les populations afro-américaines et asiatiques.

De février 97 à février 2008, parmi les 16 134 patients ayant bénéficié d'un traitement par Thalidomide dans le cadre de l'ATU de cohorte, 1547 ont été traités par thalidomide dans le cadre d'un lupus érythémateux cutané.

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 versus placebo en seconde ligne de traitement.

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 débuter 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

Suite à une demande d'autorisation de mise sur le marché, le groupe de travail Dermatologie de l'Afssaps, a rendu un avis favorable, le 21 novembre 1995, pour l'indication du thalidomide dans le lupus érythémateux cutané en précisant que son efficacité était incontestable dans cette indication. Le groupe avait cependant émis une réserve sur la tolérance en raison des effets tératogènes et du risque de survenue de neuropathies, et avait recommandé des mentions particulières de surveillance et précautions d'emploi dans le RCP du thalidomide.

La Commission d'AMM du 3 mai 1996 a rejeté la demande d'autorisation de mise sur le marché pour insuffisance de données de sécurité et précisé qu'il existait cependant un consensus pour dire que le Thalidomide était irremplaçable en termes de santé publique et qu'il était indispensable que ce médicament puisse rester à disposition dans l'indication : « Lupus Erythémateux cutané ». Une ATU de cohorte a été octroyée en 1997 dans l'indication lupus érythémateux cutané ayant résisté aux traitements classiques.

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

Le lupus érythémateux (LE) est une maladie inflammatoire auto-immune, chronique, qui présente une grande diversité clinique avec une évolution et un pronostic variables. Le lupus érythémateux cutané (LEC) comprend un ensemble de lésions cutanées spécifiques qui sont sous-divisées en trois catégories selon la morphologie clinique, la durée moyenne des lésions cutanées et l'examen histopathologique de routine :

- **LEC chronique**

Le LEC chronique est le plus généralement isolé sans atteinte viscérale. Les lésions érythémateuses discoïdes en sont les manifestations cutanées les plus courantes. Les lésions comportent une ou plusieurs plaques bien limitées comprenant trois lésions élémentaires qui se conjuguent : l'érythème prédominant à la périphérie des plaques, l'hyperkératose se localisant aux orifices folliculaires et s'accompagnant de squames sèches et l'atrophie cicatricielle, tardive, prédominant au centre des lésions et s'accompagnant de troubles pigmentaires leuco-mélanodermiques avec télangiectasies. Les lésions affectent principalement les parties découvertes de la peau photo-exposées.

Le LEC évolue par poussées souvent déclenchées par l'exposition solaire et vers la formation de cicatrices atrophiques et dyschromiques imposant un préjudice esthétique important. Les formes non associées à une atteinte viscérales sont considérées comme bénignes.

- **LEC subaigu**

Il est caractérisé par des lésions cutanées inflammatoires chroniques papulo-squameuses à évolution centrifuge (lupus annulaire), non cicatricielle. La distribution des lésions est plutôt symétrique sur la face antérieure du thorax, V du décolleté, haut du dos et faces d'extension des membres et sur le visage. La photosensibilité est très marquée. Plus de 50% des patients atteints de lupus cutané satisfont les quatre critères de l'American College of Rheumatology⁴ ou plus pour le diagnostic de lupus systémique. Cependant, les atteintes viscérales sont rares et moins sévères que dans le lupus érythémateux systémique : atteinte articulaire et pleuropulmonaire principalement, l'atteinte rénale et neurologique est exceptionnelle. Les lésions de LEC subaigu ont une évolution souvent dissociée des autres manifestations systémiques, disparaissant le plus souvent sans cicatrice avec parfois une hypochromie séquellaire.

- **LEC aigu**

Les lésions du LEC aigu sont les principales manifestations observées au cours du lupus érythémateux systémique. Elles débutent par un érythème malaire (versperilio ou en « loup »), qui peut s'étendre au décolleté et prend souvent un caractère centrifuge, gagnant le front, le pavillon des

¹ Orphanet : www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=535.0

² Cours de l'université de Rouen : www.univ-rouen.fr/serlet/com.univ.utilis.LectureFichierJoint?CODE=1112367873265LANGUE=0

³ Société tunisienne de dermatologie : www.atlas-dermato.org/atlas/lupusfin.htm

⁴ L'Association des Rhumatologues Américains (ACR) a défini des critères de classification de la maladie lupique, à partir des manifestations cliniques ou biologiques les plus fréquemment rencontrées. La présence de 4 critères parmi les 11 définis ci-après, quelle que soit la date de survenue, a une sensibilité et une spécificité de 96 % pour le diagnostic de lupus érythémateux disséminé.

oreilles. Les lésions ont un aspect érythémateux, plus ou moins oedémateux ou squameux, plus rarement papuleux. Dans les formes diffuses, les zones photo-exposées sont atteintes, avec une atteinte interarticulaire caractéristique au niveau du dos de la main. Des érosions de la muqueuse buccale peuvent également être observées.

Les lésions du LEC aigu ont une évolution parallèle à celle des poussées systémiques, disparaissant avec elles sans cicatrice.

3. Stratégie thérapeutique^{5, 6}

La première mesure thérapeutique à mettre en œuvre dans le traitement du lupus cutané est la photo-protection en évitant l'exposition solaire et au moyen de crèmes protectrices et de vêtements protecteurs contre les UV.

Les traitements corticoïdes locaux sont les traitements les mieux évalués. Le choix du corticoïde dépendra de la zone du corps à traiter et du type de lésions. Un corticoïde de puissance faible à modérée sera utilisé pour les lésions de la face. Les lésions du tronc et des bras peuvent être traités par un corticoïde modéré. Les lésions de la paume des mains et de la plante des pieds et les lésions hypertrophiques nécessitent un corticoïde très fort.

Des injections intra-lésionnelles de corticoïdes, en association à d'autres traitements, peuvent également être efficaces lorsque les lésions sont résistantes aux traitements topiques.

En cas d'échec des traitements locaux, les traitements systémiques sont indiqués. Les traitements systémiques de première intention sont les médicaments antipaludéens. L'hydroxychloroquine est l'antipaludéen de synthèse de premier choix en raison d'une toxicité oculaire moindre mais il est moins efficace que la chloroquine.

L'administration de faibles doses de corticoïdes oraux (<1 mg/kg/jour de prednisone ou son équivalent) peut être efficace dans les lésions photosensibles, l'érythème malaire et les lésions vasculaires qui compliquent le lupus érythémateux.

La dapsone (25-200 mg/jour) est indiquée dans le lupus bulleux.

Des résultats favorables ont été obtenus dans de petites séries de cas pour de nombreuses molécules : tacrolimus en topique, phénytoïne, rétinoïdes oraux et locaux, azathioprine, méthotrexate, mycophénolate mofétil, cytarabine, cyclophosphamide, ciclosporine, sulfasalazine.

Les essais avec les anti-TNF α , étanercept et inflixumab, et l'interféron alfa se sont révélés négatifs pour des raisons d'efficacité insuffisante ou de toxicité grave.

L'éprazumab (anticorps anti-CD22) a quant à lui donné des résultats favorables mais incomplets dans une étude de phase II versus placebo (résultats combinés de 2 études) chez 90 patients atteints de lupus érythémateux modérés et sévères.

Le sulfate de R-salbutamol, sous forme de crème, a obtenu le statut de médicament orphelin en 2008 pour le traitement du lupus érythémateux cutané.

Place du thalidomide dans la stratégie thérapeutique⁷

⁵ Jeffrey P, Callen MD. Update on the management of cutaneous lupus erythematosus. Br J Dermatol 2004;151(4):731-736.

⁶ Lee HJ and Sinha AA. Cutaneous lupus erythematosus: understanding of clinical features, genetic basis, and pathology of disease guides therapeutic strategies. Autoimmunity, September 2006;39(6):433-444.

⁷ Références bibliographiques :

Doherty SD : « A case series of 48 patients treated with Thalidomide » Journal of Drugs in Dermatology 2008 ; vol 7 : 769-773.

Cuadrado JM : « Thalidomide for the treatment of resistant cutaneous lupus : efficacy and safety of different therapeutic regimens » The American Journal of Medicine 2005 ; 118 : 246-250.

Coelho A : « Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus : a 65 series of brazilian patients » Lupus 2005 ; 14 : 434-439.

Briani C : « Positive and negative effects of Thalidomide on refractory cutaneous lupus erythematosus » Autoimmunity 2005 November ; 38 (7) : 549-555.

On ne dispose pas d'essai randomisé en double aveugle dans cette indication. Cependant, depuis 2000, de nombreuses publications (essentiellement des revues de la littérature et des séries de cas) s'accordent toutes à souligner l'efficacité du thalidomide à la dose de 100 mg ou 50 mg/jour, dans le traitement du lupus érythémateux cutané résistant aux traitements de référence (corticoïdes topiques et systémiques, antipaludéens). Une amélioration partielle et/ou complète a été observée dans une fourchette de 80% à 100% des cas. Des effets toxiques du thalidomide ont été observés, en particulier neurologiques et thrombo-emboliques.

Les formes les plus sensibles semblent être le lupus érythémateux discoïde chronique et le lupus sub-aigu après échec des antipaludéens de synthèse.

Il n'y a pas actuellement d'éléments nouveaux permettant de remettre en cause l'avis du groupe de travail Dermatologie de l'Afssaps de 1995, et le thalidomide apparaît avoir sa place dans la prise en charge des formes cutanées du lupus érythémateux résistantes à un traitement bien conduit par antipaludéens de synthèse.

A noter que la présence fréquente d'anticorps anti-phospholipides chez les patients lupiques pourrait augmenter le risque de thrombose lors d'un traitement par thalidomide (Flageul, 2000). Les anticorps anti-phospholipides doivent donc être recherchés lors du suivi et de la mise sous traitement par thalidomide.

Heath M : « Evidence-based evaluation of immunomodulatory therapy for the cutaneous manifestations of lupus » *Adv Dermatol* 2004 ; 20 : 257-291.

Gambini D : « Thalidomide treatment for hypertrophic cutaneous lupus erythematosus » *Journal of Dermatological Treatment* 2004 ; 15 : 365-371.

Housman TS : « Low-dose Thalidomide therapy for refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus » *Arch Dermatol* 2003 ; 139 : 50-54.

Pelle MT : « Thalidomide in cutaneous lupus erythematosus » *Am Journal Clin Dermatol* 2003 ; 4 (8) : 379-387

Fabbri P : « Cutaneous lupus erythematosus. » *Am J Clin Dermatol* 2003 ; 4 (7) : 449-465;

Piette C : « Warning : thalidomide-related thrombotic risk potentially concerns patients with lupus » *Lupus* 2002 ; 11 : 67-70.

Thomson KF : « Low-dose thalidomide is an effective second-line treatment in cutaneous lupus erythematosus. » *Journal of Dermatological Treatment* 2001 ; 12 : 145-147.

LaDuca JR : « Thalidomide therapy for cutaneous lupus erythematosus : historical and practical considerations » *Dermatologic therapy* 2001 ; Vol 14 : 154-166.

Cuadrado JM : « Thalidomide : efficacy and safety in 30 patients with lupus and skin involvement » 2001 ; 1362.

Ordi-Ros J : « Thalidomide in the treatment of cutaneous lupus refractory to conventional therapy » *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 1429-33.

Versapuech J : « Lupus cutanés subaigus » *La presse médicale* 7 Octobre 2000 / 29.

Walchner M : « Clinical and immunologic parameters during thalidomide treatment of lupus erythematosus » *International Journal of Dermatology* 2000 ; 39 : 383-388.

Kyriakis KP : « Experience with low-dose thalidomide therapy in chronic discoid lupus erythematosus. » *International Journal of Dermatology* 2000 ; 39 : 218-222.

Flageul B, Wallach D, Cavellier-Balloy et al. Thalidomide et thromboses. *Ann Dermatol Venerol* 2000 ;127 :171-4.