
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

Lymphome à cellules B.

Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire

Traitement des patients présentant un lymphome du manteau (MCL) en rechute après au moins une ligne de traitement.

Posologie

La posologie initiale est de 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 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 du lymphome du manteau est estimée à 1 à 9 sur 100 000¹ soit 600 à 5400 patients au total. Le lymphome du manteau représente approximativement 6% des cas de lymphomes non-Hodgkiniens.

De janvier 2006 à mai 2008, parmi les 629 patients ayant bénéficié d'un traitement par Thalidomide dans le cadre d'une ATU nominative, 76 ont été traités par Thalidomide dans l'indication lymphome à cellules B.

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 :

Des alternatives sont en cours d'évaluation.

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

¹ Source : Orphanet (janvier 2007).

En mars 2003, le groupe de travail immuno-hématologie GTIH de l'Afssaps a recommandé le recours à un avis d'expert pour une utilisation au cas par cas du thalidomide en ATU dans les LNH.

En avril 2005, un avis d'experts de l'Afssaps a donné un avis favorable à l'utilisation de Thalidomide en ATU nominative dans le traitement d'un lymphome du manteau (lymphome B diffus agressif) après traitements antérieurs de type CHOP+/- DHAP, Rituximab, R-CHOP, Velcade.

2. Maladie rare et/ou ALD concernée

Le lymphome du manteau est constitué d'une prolifération des cellules lymphocytaires B de la zone de manteau. Au début de la lésion, la zone du manteau devient épaisse, étendue, réalisant l'image classique de ce lymphome. La progression de cette prolifération produit des nodules riches en cellules monomorphes. Ces cellules vont envahir les zones adjacentes selon un processus appelé "colonisation folliculaire". Ce processus de colonisation finira par remplacer les cellules du centre germinatif par des cellules néoplasiques offrant ainsi l'aspect folliculaire de lymphome du manteau comme dans le cas des lymphomes folliculaires grade I. La progression de ce processus va créer un aspect diffus composé d'une prolifération monomorphe faite de cellules du manteau.

3. Stratégie thérapeutique^{2,3,4}

Le lymphome du manteau représente une entité clinico-pathologique des lymphomes non hodgkiniens. Il est caractérisé par un faible taux de réponse aux chimiothérapies conventionnelles. Les patients répondent habituellement à la première ligne de traitement (notamment R-CHOP), cependant cet effet est bref. Les données récentes ont montré l'intérêt de l'intensification suivie d'autogreffe de cellules souches sur les traitements conventionnels chez les patients de moins de 60 ans en augmentant la survie sans progression de la maladie⁵. L'utilisation de fortes doses d'Aracytine dans les chimiothérapies type Hyper CVAD associée au Rituximab sans autogreffe, permet de maintenir la rémission au-delà de 5 ans⁶ (Romaguera J ASH 2008. JCO 2005).

Place du thalidomide dans la stratégie thérapeutique

Les résultats d'efficacité du thalidomide en monothérapie, issus principalement de séries de cas, sont contradictoires^{7,8}. Cependant, des données issues d'un essai de phase II non comparatif réalisé sur un faible effectif suggèrent un taux de réponses objectives de 81% lorsque le thalidomide est associé au rituximab avec une survie sans progression plus longue comparée aux résultats des chimiothérapies précédentes³.

² Yuhong Zhou, Liang Zhang, Jorge Romaguera, Kay Delasalle, Xiaohong Han, Xin Du, Larry Kwak, Qing Yi, and Michael Wang. Immunotherapy in mantle cell lymphoma: Anti-CD20-based therapy and beyond. Am. J. Hematol. 83:144-149, 2008.

³ Hannes Kaufmann, Markus Raderer, Stefan Woehrer, Andreas Puspok, Alexander Bankier, Christoph Zielinski, Andreas Chott, and Johannes Drach. Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Blood 2004; 104 (8): 2269-71.

⁴ Damaj G, Lefrere F, Delarue R, et al. Thalidomide therapy induces response in relapsed mantle cell lymphoma. Leukemia 2003;17:1914-1915.

⁵ Martin Dreyling, Georg Lenz, Eva Hoster, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCLNetwork. Blood. 2005;105:2677-2684.

⁶ Jorge E. Romaguera, Luis Fayad, Maria A. Rodriguez, et al. High Rate of Durable Remissions After Treatment of Newly Diagnosed Aggressive Mantle-Cell Lymphoma With Rituximab Plus Hyper-CVAD Alternating With Rituximab Plus High-Dose Methotrexate and Cytarabine. J Clin Oncol, 2005; 23:7013-7023.

⁷ Rule SAJ : « Single agent Thalidomide has significant activity in mantle cell lymphoma » B J of Haematol 2003 ; 121 (suppl.1) : 49.

⁸ Pro B : « Thalidomide for patients with recurrent lymphoma » Cancer 2004 ; 100(6) : 1186-89.