
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

Myélome multiple.

Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire

Traitement des patients présentant un myélome réfractaire et/ou en rechute après au moins une ligne thérapeutique ayant comportée des alkylants. Chez les patients ayant reçu du Thalidomide en première ligne, l'utilisation du Thalidomide en deuxième ligne est envisageable si la rechute survient plus de trois mois après l'arrêt du traitement initial et en l'absence de neuropathies induites.

Posologie

La posologie initiale est de 100mg/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

D'après les données de l'institut national de veille sanitaire (INVS)¹, l'incidence du myélome multiple en France est passée de 3 565 nouveaux cas par an en 2000 à 4 516 en 2005.
De février 97 à février 2008, parmi les 16134 patients ayant bénéficié d'un traitement par Thalidomide dans le cadre de l'ATU de cohorte, 10712 ont été traités par Thalidomide dans l'indication Myélome réfractaire.

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 :

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).

¹ Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005 ; Fiche Myélome Multiple et Maladies Immunoprolifératives INVS 30/01/2008 :
http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/donnees_localisation/myelome/myelome.pdf

ARGUMENTAIRE

1. Historique

Une ATU de cohorte a été octroyée au thalidomide en gélule dosée 50 mg depuis février 1997 notamment dans l'indication « myélome réfractaire et/ou en rechute après au moins une ligne thérapeutique ayant comporté des alkylants ». Un avis positif a été rendu par le groupe de travail onco-hématologie (GTOH) de l'Afssaps au 11/01/2001 pour cette indication.

En 2002, les laboratoires Laphal et Pharmion ont déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché pour leur spécialité dans l'indication « myélome réfractaire ou en rechute après 2 lignes de chimiothérapies ».

Pour Thalidomide Laphal, le dossier s'appuyait sur les résultats d'une étude rétrospective réalisée chez 83 patients et d'une étude prospective réalisée chez 120 patients, conduites en France, et des données supportives publiées de 800 patients.

Pour Thalidomide Pharmion, le dossier s'appuyait sur deux études pivot conduites aux USA (UARK98-003 chez 169 patients et Mayo 98-80-13 chez 32 patients) et des données supportives publiées (21 études en ouvert, non randomisées dans le myélome réfractaire ou en rechute avec Thalidomide en monothérapie avec un total de 549 patients).

L'Allemagne était le pays rapporteur pour les deux demandes d'AMM.

En mai 2004, devant l'avis négatif rendu par le CHMP (liés à des insuffisances méthodologiques), le laboratoire Pharmion a préféré retirer sa demande d'AMM.

Le produit est donc resté à disposition des patients dans le cadre de l'ATU de cohorte.

Le thalidomide en monothérapie a été approuvé en Australie en 2003 dans le traitement du myélome multiple en rechute. Le dossier clinique déposé pour l'obtention de l'AMM était identique à celui déposé à l'Europe par les laboratoires Pharmion.

Par ailleurs, le thalidomide a obtenu une autorisation de mise sur le marché en avril 2008 au niveau européen (France état Rapporteur) pour le traitement de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose, en association avec le melphalan et la prednisone.

2. Maladie rare et/ou ALD concernée

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération plasmocytaire monoclonale envahissant la moelle hématopoïétique. Il représente 1 à 2% de l'ensemble des cancers et 10 à 12% des hémopathies malignes, affectant des sujets d'âge médian 70 ans environ [1]. Malgré d'importants progrès récents, le MM reste incurable et la quasi-totalité des patients mis en rémission par un traitement initial rechuteront et auront besoin d'une thérapie de sauvetage ; aussi dans la règle le traitement initial n'est-il proposé qu'aux patients symptomatiques.

3. Stratégie thérapeutique

La stratégie initiale est principalement déterminée par la possibilité d'administrer une chimiothérapie à haute dose (melphalan) suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT). Elle concerne en pratique les patients âgés de moins de 65-70 ans. La phase post greffe peut utiliser des agents tels que le thalidomide et/ou des corticostéroïdes (IFM 99-02) [2,3] ou la lénalidomide (essais en cours) qui permettraient d'augmenter le taux de rémissions, de prolonger la durée de la réponse et d'augmenter la survie globale [4]. Cette utilisation en première ligne modifie évidemment la stratégie en cas de rechute.

Les patients d'âge avancé, en mauvais état général ou souffrant de co-morbidités ne sont pas éligibles à une ASCT. Pour eux, l'association melphalan-prednisone (MP) est restée le traitement de référence initial depuis les années 1960, sans que d'autres combinaisons aient montré une amélioration de la survie globale [5]. La simplicité d'administration du MP et son excellente tolérance ont conduit à l'associer aux traitements innovants apparus depuis environ cinq ans. L'ajout du thalidomide au MP (MPT) en première ligne a montré un avantage de survie [6, 7, 8] ; par ailleurs l'adjonction de bortezomib au MP (VMP) améliore le temps jusqu'à progression et la survie globale [9].

Néanmoins, certains patients ne répondent à aucun traitement initial (maladie réfractaire primaire) ; ils peuvent être répartis entre ceux qui n'ont pas de changement significatif dans leur taux de protéine M ni preuve clinique de progression (non-réponse et maladie non évolutive) et ceux qui sont réfractaires avec une maladie progressive. Fort heureusement, la majorité des patients vont atteindre une réponse initiale, mais à ce jour aucune thérapeutique initiale n'est curative, ce qui implique inéluctablement une rechute après obtention d'une rémission. En particulier, les patients qui rechutent ou progressent dans les 60 jours à la suite de la thérapie de sauvetage (maladie en rechute et réfractaire) ont un mauvais pronostic.

Bien que des différences biologiques existent probablement entre ces groupes de patients, en fonction du nombre de traitements antérieurs ainsi que d'autres caractéristiques initiales, la plupart des essais cliniques à ce jour les ont regroupés ensemble en tant que rechutes/réfractaires à deux traitements antérieures ou plus.

Place du Thalidomide dans la stratégie thérapeutique

De très nombreuses études concernant l'utilisation du Thalidomide dans le myélome réfractaire ont été réalisées et publiées sous forme d'articles ou d'abstracts. La plupart des données concernant l'intérêt thérapeutique du thalidomide émane d'études non contrôlées. La firme a fourni une méta-analyse incluant 31 études publiées de 1998 à 2007 réalisées chez des patients ayant un myélome réfractaire ou en rechute. 1507 patients ont été traités : 1083 patients ont reçu le thalidomide en monothérapie (dose moyenne de 291.2mg/jour [100-400mg]) et 424 en association thalidomide + dexaméthasone (dose moyenne de 165.7 mg/jour [100-270mg]). Le taux de réponses (complètes ou partielles) était de 45% chez les patients traités par thalidomide en monothérapie et de 56,7% pour les patients traités par l'association thalidomide + dexaméthasone. Les effets indésirables observés avec thalidomide en monothérapie ou en association avec la dexaméthasone étaient conformes au profil de toxicité du produit (l'association avec la dexaméthasone augmente les risques de thromboses veineuses profondes).

Au total, les données d'efficacité du Thalidomide sont disponibles chez des patients en échec aux thérapies classiques tels que melphalan, prednisone.

Les nouvelles thérapies (bortézomib, lénalidomide) [10] ont pris récemment une place importante en première et deuxième ligne.

Le thalidomide dans la situation d'échec semble réservé aux patients ayant reçu au moins une ligne thérapeutique ayant comportée des alkylants. Chez les patients ayant reçu du Thalidomide en première ligne, l'utilisation du Thalidomide en deuxième ligne est envisageable si la rechute survient plus de trois mois après l'arrêt du traitement initial et en l'absence de neuropathies induites.

Références

1. Guizard AV, Troussard X, Carli PM. Myélome multiple et maladies immunoprolifératives. In Réseau français des registres du cancer, Francim ; Hôpitaux de Lyon ; Institut national de la santé et de la recherche médicale, Inserm Institut de veille sanitaire, InVS. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. 2003:167-173. (www.invs.sante.fr/publications/2003/rapport-cancer_2003/ accédé le 30 novembre 2007)
2. Berenson JR, Crowley JJ, Grogan TM, Zangmeister J, Briggs AD, Mills GM, et al. Maintenance therapy with alternate-day prednisone improves survival in multiple myeloma patients. *Blood* 2002;99:3163–3168.
3. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3289-3294.
4. Attal M, Moreau P, Avet-Loiseau H, Harousseau JL. Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma . *Hematology*; 2007:311-316.
5. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. Myeloma Trialists' Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1998;16:3832-3842.
6. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced intensity autologous stem cell

transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370:1209-1218.

7. Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, et al. Melphalan-prednisone-thalidomide (MP-T) demonstrates a significant survival advantage in elderly patients ≥75 years with multiple myeloma compared with melphalan-prednisone (MP) in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, IFM 01/01. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007;110:75.

8. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva N, Shpilberg O, Dimopoulos M, Kropff M, et al. MMY-3002: a phase 3 study comparing bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) with melphalan-prednisone (MP) in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007;110:76.

9. Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, Gutiérrez NC, Palomera L, Fuertes, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood* 2006;108:2165-2172.

10. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Zeldenrust SR, Dingli D, Russell SJ, Lust JA, Greipp PR, Kyle RA, Gertz MA. Epub 2007 Nov 1. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies *Blood*. 2008 Mar 1;111(5):2516-20.