
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

Maladie de Still chez l'enfant et l'adulte jeune ou Arthrite idiopathique juvénile systémique

Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire

Traitement de la maladie de Still (ou arthrite idiopathique juvénile systémique) chez l'enfant et l'adulte jeune ne répondant pas aux traitements conventionnels incluant corticoïdes, AINS, méthotrexate, ciclosporine et anti-TNF.

Indication de l'ATU nominative : maladie de Still chez l'enfant et l'adulte jeune polyarthrite Juvénile après échec des traitements habituels : corticoïdes, AINS, Anti-TNF et/ou MTX-ciclosporine.

Posologie

Le thalidomide a été étudié à une posologie variant de 2 à 5 mg/kg/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

En France, il y aurait environ 3000 enfants de moins de 16 ans atteints de d'arthrite idiopathique juvénile (AJI)^{1,2}. L'arthrite idiopathique juvénile systémique représente environ 10 à 11% des cas d'AJI. Sa prévalence est comprise entre 3,3 et 33 enfants pour 100 000, avec une incidence annuelle de 0,11 à 2,2/100 000 enfants (source Orphanet).

A titre indicatif, entre janvier 2006 et mai 2008, parmi les 629 patients ayant bénéficié d'un traitement par thalidomide dans le cadre d'une ATU nominative, 10 patients ont été traités par Thalidomide dans l'indication polyarthrite juvénile.

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 :

Seul un petit nombre de patients est concerné par l'indication.

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

¹ Prieur AM. La prise en charge des enfants atteints de rhumatismes chroniques. Similitudes et différences avec la polyarthrite rhumatoïde. Revue du rhumatisme 1990;57:280-286.

² Deslandre J et al. Arthrites juvéniles idiopathiques. Encyclopédie orphanet. Septembre 2003.

ARGUMENTAIRE

1. Historique

Dans le cadre de son utilisation dans l'indication polyarthrite juvénile, le thalidomide a fait l'objet d'ATU nominatives sur avis d'expert sollicités par l'Afssaps.

Les experts sollicités en mars 2003 et février 2004 avaient conclu que le traitement par thalidomide n'était envisageable dans cette indication qu'après échec des traitements habituels : corticoïdes, AINS, antiTNF et/ou MTX-ciclosporine en raison du faible niveau de preuve de l'efficacité de ce traitement et de ces effets secondaires, notamment neurotoxiques.

A noter qu'aucune étude clinique n'est en cours avec le thalidomide dans cette indication et que ce médicament n'a pas d'AMM étrangères dans cette indication.

2. Maladie rare et/ou ALD concernée

La polyarthrite systémique ou maladie de Still est une arthrite juvénile idiopathique (AJI) caractérisée par l'intensité des signes extra-articulaires (fièvre, éruptions). La maladie débute habituellement entre 3 et 5 ans. La triade fièvre quotidienne (de durée supérieure à 2 semaines), arthrite et éruption fugace est indispensable au diagnostic (critères d'Edmonton). La moitié des patients sont guéris à l'âge adulte. Dans les autres cas, les arthrites persistent avec ou sans fièvre et éruption. Environ 20 % des cas ont des séquelles sévères : retard de croissance et destructions ostéo-cartilagineuses avec handicap fonctionnel, ostéopénie.

3. Stratégie thérapeutique³

La prise en charge doit se faire en milieu spécialisé.

L'aspirine à fortes doses ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens constituent la première étape. Dans les formes réfractaires après 2 à 6 semaines, la corticothérapie à fortes doses doit être utilisée pour contrôler le syndrome inflammatoire et les symptômes cliniques.

Les traitements de fond (méthotrexate et anti-TNF : étanercept, adalimumab) sont proposés dans les formes cortico-résistantes ou dépendantes avec une efficacité inconstante. Pour les patients résistants au traitement corticoïde, d'autres molécules sont actuellement utilisées et/ou en cours d'étude : le thalidomide, l'antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 (Anakinra), l'anticorps monoclonal anti-récepteur de l'interleukine-6 (MRA). Dans certains cas, des infiltrations de corticoïdes peuvent être proposées.

Place du thalidomide dans la stratégie thérapeutique

Aucun essai randomisé double aveugle n'a étudié l'efficacité du thalidomide dans la maladie de Still. Seuls des cas rapportés ou des séries de cas⁴ sont disponibles et suggèrent l'efficacité de ce médicament chez des patients n'ayant pas répondu aux traitements conventionnels incluant les AINS, les corticoïdes, le méthotrexate et les antiTNF.

Par ailleurs, dans une étude multicentrique ouverte⁵, 13 enfants atteints d'arthrite rhumatoïde juvénile et ne répondant pas aux traitements habituels ont été traités par le thalidomide pendant 6 mois. Une réduction de la prise de corticoïdes a été observée chez 11 des 13 patients traités. Par ailleurs, une amélioration du score de l'arthrite juvénile supérieure ou égale à 50 % a été obtenue chez 10 des 13 patients traités. Des effets indésirables mineurs ont été observés, notamment des engourdissements et des fourmillements en début de traitement.

³ Orphanet. Arthrite idiopathique juvénile systémique. Dr Job-Deslandre, janvier 2007.

⁴ Cf. Avis de l'Afssaps en annexe

⁵ Lehman TJ. A. et Al : « Thalidomide for severe systemic onset juvenile rheumatoid arthritis : a multicenter study. » J Pediatr 2004;145:856-7.

Au total, le traitement par Thalidomide n'est envisageable qu'après échec des traitements habituels incluant les AINS, les corticoïdes, le méthotrexate et les antiTNF.