
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

Prurigo nodulaire

Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire

Traitement du prurigo nodulaire en cas d'échec des traitements usuels.

Posologie

50 à 300 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

De janvier 2006 à mai 2008, parmi les 629 patients ayant bénéficié d'un traitement par thalidomide dans le cadre d'une ATU nominative, 63 ont été traités par thalidomide dans l'indication Prurigo nodulaire.

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 :

L'intérêt de réaliser un essai clinique a été soulevé (faisabilité ?).

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

Le groupe de travail Dermatologie de l'Afssaps a rendu le 3 décembre 1996 un avis favorable à l'octroi d'ATU nominatives dans l'indication « prurigo nodulaire de Hyde ».

Cette indication a fait l'objet d'une nouvelle évaluation par un groupe d'experts de l'Afssaps qui a rendu un nouvel avis favorable le 25 juin 2004.

2. Maladie rare et/ou ALD concernée

Le prurigo nodulaire de Hyde est une affection chronique d'étiopathogénie inconnue. Il est caractérisé par un prurit intense qui s'accompagne de lésions papulo-nodulaires de 1 à 3 cm de diamètre, souvent centrées par une excoriation croûteuse. Le nombre de lésions varie de quelques unes à une centaine, ils siègent préférentiellement à la face postérieure des avant-bras, sur les cuisses et les jambes. Les lésions récentes sont érythémateuses et inflammatoires ; les lésions anciennes sont pigmentées. La peau entre les nodules semble normale mais elle peut aussi être xérodermique et lichenifiée. Bien que bénigne, cette affection altère la qualité de vie des patients.

3. Stratégie thérapeutique¹

Le prurigo nodulaire est particulièrement difficile à traiter en raison de l'entretien d'un cycle prurit-excoriation-prurit.

Le traitement comporte habituellement des médicaments topiques : émollients et menthol apportant une sensation rafraîchissante apaisante, goudron et dermocorticoïdes.

Le grattage des lésions doit être évité en coupant les ongles ou en mettant des bandages. Les bandages agissant non seulement comme barrière au grattage mais aussi en diminuant la pression en oxygène au niveau des lésions ce qui conduit à la réduction de la production de prostaglandines E2, inductrices de la douleur inflammatoire.

Les corticoïdes, dexaméthasone ou triamcinolone en suspension, peuvent être administrés en injections intra-lésionnelles.

Les antihistaminiques oraux peuvent être utiles en particulier au moment du coucher lorsque la sensation de prurit devient plus importante du fait de l'arrêt des activités diurnes qui peuvent détourner l'attention du patient.

La photothérapie et la photochimiothérapie ont permis également d'obtenir des résultats favorables.

Place du thalidomide dans la stratégie thérapeutique²

¹Accioly-Filho JW, Nogueira A and Ramos-e-Silva M. Prurigo nodularis of Hyde: an update. *Dermatology & Venerology* 2000;14(2):75-82

² Références bibliographiques :

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

Sharma NL : « Thalidomide: an experience in therapeutic outcome and adverse reactions." [J Dermatolog Treat.](#) 2007;18(6):335-40.

Lan CC : « Treatment of idiopathic prurigo nodularis in taiwanese patients with low-dose thalidomide." *Journal of Dermatology* 2007 ; 34 : 237-242.

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

Lee MR : « Prurigo nodularis : A review » *Australasian Journal of Dermatology.* 2005 ; 46 : 211-220.

Maurer T / 3 Thalidomide treatment for prurigo nodularis in human immunodeficiency virus-infected subjects." *Arch Dermatol* 2004 ; 140 : 845-849.

Alfadley A : « Treatment of prurigo nodularis with thalidomide : a case report and review of the littérature. » *International Journal of Dermatology* 2003 ; 42 : 372-375.

Johnke H / 3 Thalidomide treatment in prurigo nodularis. « *Ugeskr Laeger* 1993 ; 155 : 3028-30.

La littérature fait état de quelques cas rapportés ou de petites séries de cas. Le thalidomide, administré entre 50 mg/j et 300 mg/j chez des patients ayant un prurigo nodulaire résistant aux traitements conventionnels, a été efficace sur le prurit et la taille des lésions cutanées.

Dans une étude prospective, ouverte, chez 4 patients traités par thalidomide 100 mg/j suivi de photothérapie UVB à bande étroite (Ferrandiz, 1997), une très bonne réponse a été obtenue sur le prurit avec une disparition quasi-complète des lésions cutanées. Dans une étude ouverte, chez 22 patients traités par thalidomide de 50 à 300 mg/j (Joncke, 1993), une amélioration du prurit et de la taille des lésions a été observée dans les deux premiers mois de traitement chez 20 patients ; mais dans cette série, 13 patients (59%) ont arrêté leur traitement pour effets indésirables.

Récemment, dans une série de cas de 6 patients traités par thalidomide de 50 à 100 mg/j (Lan, 2007), une amélioration de la symptomatologie a été observée chez tous les patients et une rémission complète chez 4 patients à l'arrêt du traitement.

Ces résultats, obtenus sur un petit nombre de patients dans deux études non comparatives et une série de 6 cas, suggèrent un intérêt du thalidomide dans le traitement du prurigo nodulaire en cas d'échec des traitements usuels dans cette pathologie chronique particulièrement résistante aux traitements. Il n'y a pas actuellement d'essai clinique en cours actuellement en France. Seul un petit nombre de patients est concerné par l'utilisation du thalidomide dans cette indication.

Ferrandiz C : « Sequential combined therapy with thalidomide and narrow-band (TL01) UVB in the treatment of prurigo nodularis. » *Dermatology* 1997 ; 195 : 359-361.

Clemmensen OJ : « Thalidomide neurotoxicity. » *Arch Dermatol* 1984 ; March Vol 120 : 338-341.

Winkelman RK : « Thalidomide treatment in prurigo nodularis » *Acta Derm. Venereol.* 1984 ; 64 : 412-417.