
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

Réactions lépreuses de type II (érythème noueux lépreux).

Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire

Traitement des formes sévères de l'érythème noueux lépreux (réaction lépreuse de type II).

Posologie

La posologie usuelle est de 100 mg/jour avec possibilité d'augmenter les doses jusqu'à 300 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

De février 1997 à février 2008, parmi les 16134 patients ayant bénéficié d'un traitement par thalidomide dans le cadre de l'ATU de cohorte, 88 ont été traités par thalidomide dans le cadre d'une réaction lépreuse de type II.

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 :

Une AMM a été refusée par l'EMA dans cette indication en 2002. Le thalidomide a été approuvé aux USA en 1998 et en Australie en 2003 pour le traitement des manifestations cutanées de l'érythème noueux lépreux sévère à modéré.

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

Dans son avis du 21 novembre 1995, le groupe dermatologie de l'Afssaps a considéré que l'efficacité du thalidomide était incontestable dans l'indication revendiquée : réactions lépreuses de type II au cours de la maladie de Hansen, dont l'érythème noueux lépreux. Cependant, le groupe a émis une réserve sur la tolérance du thalidomide et a recommandé des mentions particulières dans le RCP concernant le risque de tératogénicité et de survenue de neuropathies.

La Commission d'AMM du 3 mai 1996 a rejeté la demande d'autorisation de mise sur la marché pour insuffisance de données de sécurité et a considéré qu'il existait cependant un consensus pour dire que le thalidomide est irremplaçable en termes de santé publique et qu'il est indispensable que ce médicament puisse rester à disposition dans l'indication : «Réactions lépreuses de type II au cours de la maladie de Hansen, dont l'érythème noueux lépreux.»

Une ATU de cohorte a été octroyée en 1997 dans cette indication lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe.

Le thalidomide a été approuvé aux USA en 1998 et en Australie en 2003 pour le traitement des manifestations cutanées de l'érythème noueux lépreux sévère à modéré.

En Australie, le dossier clinique pour l'obtention de l'AMM s'est appuyé sur les résultats de l'étude clinique E-003P randomisée ayant comparé deux posologies du thalidomide et de 6 publications d'études randomisées dans lesquelles un total de 192 patients ont été inclus, 29 études non contrôlées et 15 publications de cas totalisant 1650 patients.

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

La lèpre est une maladie bactérienne, due à *Mycobacterium leprae* (ou bacille de Hansen), touchant la peau et les nerfs. Les réactions lépreuses dites de type II (ou érythème noueux lépreux) correspondent à une réponse du système immunitaire vis-à-vis des bacilles de la lèpre en provoquant une réaction inflammatoire (vascularite aiguë leucocytoclasique d'évolution nécrosante) pouvant toucher la peau et les nerfs. Ces réactions surviennent surtout en cas de lèpre lépromateuse (LL), plus rarement dans les formes borderline lépromateuses (BL) et histoïdes, et préférentiellement dans les formes multibacillaires (MB). Elles apparaissent le plus souvent en cours de traitement mais elles peuvent aussi être déclenchées par des infections, une grossesse, une vaccination ou lors d'une récurrence. Elles évoluent de façon chronique pendant plusieurs années, voire même plusieurs années après l'arrêt du traitement du fait de l'élimination très lentes des bacilles morts par l'organisme.

Les réactions lépreuses sont à l'origine de la plupart des déficits neurologiques définitifs de la lèpre, toutefois, les atteintes neurologiques lors des réactions de type II sont habituellement moins sévères et ont un risque d'évolution déficitaire sensitivo-motrice moindre que lors des réactions de type I (inversion vers des formes à forte immunité).

3. Stratégie thérapeutique^{1, 2, 3}

Les réactions lépreuses, quelles soient de type I ou de type II, nécessitent un traitement le plus précocement possible afin d'éviter ou d'amoindrir les séquelles neurologiques, voire éviter le décès du patient.

En cas de réactions modérées (de type I ou II), les patients peuvent être traités par acide acétylsalicylique (dose adulte de 600 mg jusqu'à 6 fois par jour).

Dans les formes sévères, les corticoïdes systémiques (prednisolone souvent associé au thalidomide ou à la clofazimine) ont été historiquement les traitements de première intention.

¹ Fédération internationale des associations contre la lèpre (ILEP) : www.ilep.org.uk/fileadmin/uploads/Documents/Learning_Guides/lg2fr.pdf.

² Professeur Pierre Aubry. Médecine Tropicale - Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien – Lèpre ou maladie de Hansen, Actualités 2008 : www.medecinetropicale.free.fr/cours/lepre.htm

³ Morand JJ, Badiane C et Bobin P. l'érythème noueux lépreux : un orage immunologique : www.sfdermato.actu.com/allf/lepont50.pdf

D'autres protocoles de corticothérapie (bolus) et des thérapeutiques immunosuppressives (azathioprine, ciclosporine...) ont été aussi utilisés, cependant les preuves de leur efficacité sont limitées, ce qui ne permet pas d'en recommander leur utilisation en routine.

La pentoxifylline semble relativement efficace sous réserve d'être prescrite à doses suffisantes (400 mg x 3/jour au minimum) et durant une période prolongée avec arrêt progressif (4 mois environ). La pentoxifylline a également un intérêt dans les formes modérées confirmé par plusieurs études dont celle de Sales (2007)⁴ versus thalidomide.

Par ailleurs, il est important de mettre les muscles et les nerfs atteints au repos en maintenant les membres avec une attelle. Au début de la rémission, des exercices passifs aident à conserver l'amplitude de mouvement des articulations touchées. Plus tard, des exercices actifs facilitent la restauration de la force musculaire, même s'il y a une atteinte permanente du nerf.

Dans certains cas, la chirurgie permet de traiter les douleurs et de restaurer la fonction.

Place du thalidomide dans la stratégie thérapeutique⁵

Les résultats de plusieurs essais cliniques randomisés en double aveugle ont été publiés dans les années 70. Il est apparu que le thalidomide entraînait une nette amélioration des lésions cutanées et une chute de la température chez les patients ayant un érythème noueux lépreux. Des essais cliniques plus récents en 2005 et 2007 confirment également la supériorité du thalidomide par rapport au bras contrôle :

- une étude (Villahermosa, 2005), randomisée, double aveugle, ayant comparé thalidomide 100 mg/jour versus thalidomide 300 mg/jour pendant 1 semaine, suivi d'une diminution

⁴ Sales AM, de Matos HJ, Nery JA, Duppre NC, Sampaio EP and Sarno EN. Double-blind trial of the efficacy of pentoxifylline vs thalidomide for the treatment of type II reaction in leprosy. Braz J Med Biol Res 2007 Feb ;40(2) :243-8

⁵ Références bibliographiques :

Sheskin J : « Therapeutic experiences regarding the thalidomide effect on the lepra reaction » Journal of Dermatology Venerology 1975 ; 26 : 1-5.

Lyer CGS : « Who Co-ordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute Lepra reactions in male lepromatous patients » Bull Org Mond Santé 1971 ; 45 : 719-732.

Walker SL : « The role of thalidomide in the management of erythema nodosum leprosum » Lepr Rev 2007 ; 78 : 197-215.

Waters MFR : « An internally-controlled double blind trial of thalidomide in severe erythema nodosum leprosum » Lepr Rev 1971 ; 42 : 26-42.

Sheskin J : « Thalidomide in the treatment of lepra reactions » Clin Pharmacol Ther 1965 Vol 6 : 303-306.

Sheskin J : « The treatment of lepra reaction in lepromatous leprosy » International Journal of Dermatology 1980 ; 19 : 318-322.

Pearson JM : « Treatment of moderately severe erythema nodosum leprosum with thalidomide : A double-blind controlled trial » 1969 : 7334.

Saint-André P : « Traitement des érythèmes noueux lépromateux par le chloramphénicol – Comparaison avec la thalidomide » 1985 : 0582.

Villahermosa LG : « A randomized double-blind, double-dummy controlled dose comparison of thalidomide for treatment of erythema nodosum leprosum » Am J Trop Med Hyg 2005 ; 72 (5) : 518-526.

Haslett PA : « Effective treatment of erythema nodosum leprosum with thalidomide is associated with immune stimulation » The Journal of Infectious Disease 2005 ; 192 : 2045-53.

Nasca M : « Dermatologic and nondermatologic uses of Thalidomide » The Annals of Pharmacotherapy 2003 ; vol 37 : 1307-1320.

Okafor MC : « Thalidomide for Erythema Nodosum Leprosum and other applications » Pharmacotherapy 2003 ; vol 23 (4) : 481-93.

Penna GO : « Thalidomide in the treatment of erythema nodosum leprosum (ENL) : systematic review of clinical trials and prospects of new investigations » An Bras Dermatol 2005 ; 80 (5) : 511-22.

Sales AM : « Double-blind trial of the efficacy of pentoxifylline vs thalidomide for the treatment of type II reaction in leprosy » Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2007 ; 40 : 243-248.

progressive des doses jusqu'à la 7^{ème} semaine a montré une amélioration prolongée dans le bras thalidomide haute dose.

- une étude (Sales, 2007), randomisée, en double aveugle, ayant comparé le thalidomide 300 mg/jour à la pentoxifylline 1,2 g/jour chez 44 patients a montré la supériorité du thalidomide par rapport au bras contrôle.

La corticothérapie générale est considérée comme le traitement de référence dans la quasi-totalité des pays concernés par cette maladie où le thalidomide n'y est pas disponible. Plusieurs études ont montré que le thalidomide était supérieur à la corticothérapie générale en termes de délai d'action. De plus, la corticothérapie générale, administrée à haute dose (60 à 80 mg/jour) provoque de nombreux effets indésirables et est souvent responsable d'une corticodépendance des poussées.

L'efficacité du thalidomide a été démontrée dans des études cliniques contrôlées. Il est actuellement reconnu comme le véritable traitement de première intention des réactions lépreuses de type II sévères et a été approuvé aux USA et en Australie dans cette indication.