
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

Sarcoïdose

Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire

Traitement des formes cutanées de la sarcoïdose en cas d'échec des corticoïdes locaux et des antipaludéens de synthèse.

Posologie

La posologie usuelle est de 50 à 200 mg/jour, à adapter en fonction de la tolérance.

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 de la sarcoïdose est comprise entre 1 cas pour 5 000 et 1 cas pour 20 000. Les estimations ne sont pas toujours précises car de nombreuses personnes atteintes ne présentent pas de symptômes¹.

De janvier 2006 à mai 2008, parmi les 629 patients ayant bénéficié d'un traitement par Thalidomide dans le cadre d'une ATU nominative, 61 ont été traités par Thalidomide dans l'indication sarcoïdose cutanée. Ces patients devaient remplir la condition d'un échec à 2 lignes de traitements. Cette population devrait rester stable ou peu augmenter dans la mesure où les patients ont généralement une guérison spontanée après 3 à 5 ans, ce qui devrait compenser les cas incidents.

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 étude clinique versus placebo, randomisée, en double aveugle (SARCOTHAL) a été réalisée. Les résultats de cette étude sont attendus pour 2009.

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

Des avis successifs d'experts sollicités par l'Afssasps en 2003 ont été favorables à la délivrance du produit dans cette indication en ATU. Le thalidomide a été utilisé chez des patients présentant une sarcoïdose cutanée dans le cadre d'ATU nominatives.

2. Maladie rare et/ou ALD concernée

La sarcoïdose¹ ou maladie de Besnier-Boeck-Schaumann est une maladie de cause inconnue qui apparaît préférentiellement chez les adultes entre 25 et 45 ans. Elle peut toucher plusieurs organes, principalement les poumons et les ganglions lymphatiques. Elle est caractérisée par la formation d'amas de cellules (granulomes sarcoïdiens), jouant un rôle dans l'inflammation. Ces amas se forment principalement dans les poumons (90% des cas), mais ils peuvent toucher n'importe quel organe, et notamment la peau (15-25 %), les yeux (10-25 %, uvéite), le foie et la rate (20 %), le système nerveux (10 %), le cœur (5 %), les articulations, les reins.

Dans la plupart des cas, le nombre d'organes touchés est compris entre 2 et 4. Les granulomes n'entraînent parfois aucun signe, mais il peut y avoir des manifestations très variables d'un malade à l'autre.

La sarcoïdose est une maladie qui disparaît spontanément dans 50 % des cas en moins de 3 ans. De manière générale, elle disparaît en moins de 5 ans, mais dans 15 % des cas environ, elle persiste et/ou des rechutes surviennent avec des complications graves (fibrose pulmonaire, infarctus du myocarde, perte de la vision). Elle peut parfois durer de 5 à 15 ans, et exceptionnellement plus de 15 ans.

D'une manière générale, l'espérance de vie est normale si la prise en charge est précoce et adaptée.

En ce qui concerne la sarcoïdose cutanée, elle se traduit principalement par un érythème noueux qui siège surtout sur les membres inférieurs. Il peut y avoir une vingtaine de nodules qui évoluent par poussées successives et qui régressent en 8 à 12 semaines. Les autres manifestations cutanées sont diverses et peuvent inclure des taches ou des plaques en relief, de taille et de couleur variables (jaunâtre, violacée, rouge ou brune), souvent localisées sur le visage. Un changement de couleur des cicatrices (qui peuvent devenir rouges et douloureuses) ou encore des nodules indolores apparaissant sur le visage ou le tronc sont également des signes fréquents. La présence de sarcoïdose cutanée au cours d'une sarcoïdose est un facteur de bon pronostic avec une régression de la pathologie en 18 à 24 mois.

Un *lupus pernio* apparaît parfois : il est caractérisé par des plaques indolores bleu violacé siégeant au niveau du nez, des joues, des oreilles, des doigts et sur le dos des mains. Le *lupus pernio* touche plus souvent les femmes et les personnes à peau noire et peut causer un préjudice esthétique important.

3. Stratégie thérapeutique^{1, 2, 3}

Le traitement est symptomatique mais pas systématiquement nécessaire, puisque 30 à 70 % des malades guérissent spontanément au bout de deux ou trois ans. Pour ces derniers, il est très improbable que la maladie réapparaisse.

Les corticoïdes locaux (en topique ou en injections intralésionnelles) sont des traitements de première intention en cas d'atteinte cutanée cependant cette utilisation n'est pas validée par l'AMM. La voie générale doit s'envisager en cas d'échec des traitements locaux, dans les formes disséminées ou en cas de lésions défigurantes.

¹ Source : Orphanet

² Source : National Heart and Blood Institute : http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/sarc/sar_what.html

³ Doherty CB and Rosen T. Evidence-based therapy for cutaneous sarcoidosis. Drugs 2008;68(10):1361-83

Bien que l'efficacité des antipaludéens de synthèse (chloroquine, hydroxychloroquine) n'ait pas été validée par des études contrôlées versus placebo, ces traitements sont également considérés comme des traitements de référence. L'hydroxychloroquine peut être très efficace sur les lésions cutanées peu sévères et isolées. Sa toxicité oculaire semble moins importante qu'avec la chloroquine. Dans de rares cas, lorsque les corticoïdes sont inefficaces ou mal tolérés, les antipaludéens de synthèse peuvent être employés sur une longue période (plus d'un an).

Le méthotrexate peut être utilisé dans les atteintes cutanées en cas d'échec des corticoïdes et des antipaludéens de synthèse mais son niveau de preuve est faible (utilisation hors AMM). La durée de traitement est généralement inférieure à 6 mois.

L'association d'un antipaludéen de synthèse ou du méthotrexate au traitement corticoïde peut permettre d'employer les corticoïdes à une dose efficace plus faible (ces associations n'ont pas été validées).

- **Autres traitements en cours d'évaluation**

La pentoxifylline pourrait avoir un intérêt en permettant de diminuer les doses de corticoïde.

Des résultats préliminaires suggèrent que les tétracyclines pourraient être utiles dans la sarcoïdose cutanée.

L'infliximab apparaît comme un traitement prometteur dans la sarcoïdose mais son efficacité doit être encore évaluée et son utilisation devra être réservée à des formes progressives en échec aux autres traitements classiquement utilisés (en monothérapie ou en association).

L'aviptadil, analogue du VIP (« vasoactive Intestinal peptide ») a obtenu le statut de médicament orphelin en 2008 dans la sarcoïdose.

- **Place du thalidomide dans la stratégie thérapeutique⁴**

Parmi les résultats publiés dans la littérature avec le thalidomide (essentiellement des cas isolés ou séries de cas), les plus concluants concernent la sarcoïdose cutanée. Les patients ainsi traités par thalidomide étaient en échec aux traitements habituels, principalement les corticoïdes, ou intolérants à ces derniers. Dans deux études prospectives en ouvert (Baughman 2007, Estines 2001) et une étude rétrospective (Nguyen, 2004), une amélioration ou une régression (complète ou partielle) a été observée, respectivement, chez 10/14 patients, 7/10 patients et 10/12 patients.

Une étude de phase III, randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo, débutée en 2004 est terminée (étude SARCOTHAL); les résultats de cette étude ne sont actuellement pas disponibles.

L'arsenal thérapeutique actuellement disponible comporte des traitements symptomatiques de 1^{ère} ligne (corticoïdes locaux) et de 2^{ème} ligne (antipaludéens) efficaces dans la sarcoïdose cutanée. Dans l'état actuel des connaissances et en l'absence d'alternatives validées, le thalidomide peut avoir une place en 3^{ème} ligne de traitement des formes cutanées de la sarcoïdose après échec des corticoïdes locaux et des antipaludéens de synthèse. Une utilisation en seconde ligne de traitement après échec des antipaludéens de synthèse pourra être discutée à la lumière des résultats de l'étude SARCOTHAL.

⁴ Références bibliographiques :

Baughman RP : « Thalidomide for chronic sarcoidosis » Chest 2002 ; 122 : 227-232.

Baughman RP : « Evidence-based therapy for cutaneous sarcoidosis » Clinics in Dermatology 2007 ; 25 : 334-340.

Estines O : « Sarcoïdose : Traitement par thalidomide chez 10 malades » Ann Dermatol Venerol 2001 ; 128 : 611-3.

Judson MA : « The effect of thalidomide on corticosteroid-dependent pulmonary sarcoidosis » Lung Dis 2006 ; 23 : 51-7.

Nguyen YT : « Treatment of cutaneous sarcoidosis with thalidomide » J Am Acad Dermatol 2004 ; 50 : 235-41.

Rybojad M : « Sarcoïdose : Prise en charge des atteintes cutanées sévères de la sarcoïdose » Ann.Med.Interne 2001 ; 152 n°2 : 89-95.

Doherty SD : « A case series of 48 patients treated with Thalidomide » Journal of Drugs in Dermatology August 2008 ; vol 7 : 769-73.

Baughman RP : « Sarcoidosis » Lancet 2003 ; vol 361 : 1111-18.

Oliver SJ : « Thalidomide induces granuloma differentiation in sarcoid skin lesions associated with disease improvement » Clinical Immunology 2002 ; 102 (3) : 225-36.