
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

Splénomégalie myéloïde (ou myélofibrose avec métaplasie myéloïde)

Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire

Traitement des patients présentant une myélofibrose primitive (splénomégalie myéloïde) avec
- anémie (Hb<10g) ou dépendance transfusionnelle (> 2 culots globulaires par mois), après échec
d'un traitement de première ligne par androgènes ou érythropoïétines
ou
- thrombopénie (< 50000/mm³) après échec d'une corticothérapie d'épreuve.

Les patients présentant une splénomégalie symptomatique douloureuse ne répondant pas aux autres
traitements (Vercyte, Hydréa) et pour lesquels une splénectomie ne peut être envisagée peuvent
également prétendre à un traitement par Thalidomide.

Posologie

La posologie maximale ne doit pas dépasser 100mg/jour (en association à la corticothérapie).

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

L'incidence annuelle de la splénomégalie myéloïde est de 0,5 à 1,5 cas pour 100 000¹, soit 300 à 900 patients au total.

De janvier 2006 à mai 2008, parmi les 629 patients ayant bénéficié d'un traitement par Thalidomide dans le cadre d'une ATU nominative, 140 ont été traités par Thalidomide dans l'indication splénomégalie myéloïde.

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 :

Peu de patients sont concernés 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 Source : Orphanet (janvier 2007).

ARGUMENTAIRE

1. Historique

Le groupe d'immuno-hématologie (GTIH) de l'Afssaps a rendu un avis favorable le 6 mars 2003 concernant l'utilisation du thalidomide en ATU dans les splénomégalias myéloïdes en l'absence d'alternative thérapeutique. Une ATU nominative a été octroyée selon les critères suivants : cytopénie (anémie < 10g d'Hb ou thrombopénie et/ou dépendance transfusionnelle (+ de 2 CG / mois). Au cas par cas, des ATU nominatives ont été délivrées dans les splénomégalias myéloïdes, lors de splénomégalie volumineuse et symptomatique ne répondant ni à l'Hydréa (hydroxycarbamide) ni au Vercyte (pipobroman) et ne pouvant être ni opérée ni irradiée.

En 2005, le groupe de travail onco-hémato a été sollicité afin de se prononcer sur l'octroi d'ATU du Thalidomide en première ligne dans les splénomégalias myéloïdes.

Celui-ci a rendu un avis défavorable le 25 mars 2005 à la modification des critères d'octroi des ATU tels qu'ils avaient été définis lors du GTIH précédent.

En effet, en première ligne de traitement et/ou lorsque les patients ne présentent pas de cytopénie (anémie < 10 g d'Hb et/ou thrombopénie et/ou de dépendance transfusionnelle : + de 2 CG / mois) l'utilisation de Thalidomide ne peut être proposée en l'état actuel des données et du fait de l'existence d'alternatives thérapeutiques bénéficiant d'une Autorisation de mise sur le marché (hydroxycarbamide, androgènes, corticoïdes).

2. Maladie rare et/ou ALD concernée

La splénomégalie myéloïde ou myélofibrose avec métaplasie myéloïde (MMM) est un syndrome myéloprolifératif rare qui associe une prolifération clonale de progéniteurs hématopoïétiques et une fibrose réactionnelle.

Le tableau clinique inclut l'anémie progressive, une splénomégalie marquée, une hématopoïèse extramédullaire, et une leucoerythroblastie au frottis sanguin. L'espérance de vie moyenne est estimée à 5-7 ans, mais elle dépasse 10 ans pour les patients jeunes avec de bons facteurs pronostiques. Toutefois, la qualité de vie est souvent altérée par des transfusions fréquentes et une splénomégalie très volumineuse.

3. Stratégie thérapeutique^{2,3}

La chimiothérapie conventionnelle dans la myélofibrose avec métaplasie myéloïde n'a pas démontré un intérêt pour l'amélioration de la survie et est utilisé en traitement palliatif.

Les androgènes, les corticoïdes, et l'érythropoïétine sont souvent utilisés en première ligne pour améliorer l'anémie. La splénomégalie symptomatique est d'abord traitée par hydroxyurée ; une splénectomie est réalisée en cas d'échec.

La radiothérapie est efficace dans les formes sans hématopoïèse extra-médullaire hépatosplénique mais a un impact limité dans le contrôle de la symptomatologie liée à la splénomégalie et l'hépatomégalie. L'allogreffe de cellules souches dans sa forme myéloablative ou atténuée n'est

² Ayalew Tefferi, Jorge Cortes, Srdan Verstovsek, Ruben A. Mesa, Deborah Thomas, Terra L. Lasho, William J. Hogan, Mark R. Litzow, Jacob B. Allred, Dan Jones, Catriona Byrne, Jerome B. Zeldis, Rhett P. Ketterling, Rebecca F. McClure, Francis Giles, and Hagop M. Kantarjian. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood. 2006;108:1158-1164;

³ Ruben A. Mesa, Giovanni Barosi, Francisco Cervantes, John T. Reilly, Ayalew Tefferi. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: Disease overview and non-transplant treatment options. Best Practice & Research Clinical Hematology. Vol. 19 No 3, pp. 495-517, 2006;

proposée que pour certains patients (âge moins de 65 ans habituellement, bon état général) du fait de sa morbi-mortalité.

Place du thalidomide dans la stratégie thérapeutique

Le thalidomide est proposé en cas d'échec de ces traitements. Différents essais de phase II témoignent de l'effet positif du thalidomide sur l'anémie, le nombre de transfusions, et la thrombocytopénie. Dans les études où le thalidomide a été administré en monothérapie^{4,5,6,7,8}, une amélioration de l'anémie a été observée dans au moins 20% des cas. Cependant, son utilisation semble limitée du fait d'une tolérance modeste. Des doses plus faibles de Thalidomide (50mg/j) en association à la prednisone ont montré un effet sur la correction de l'anémie et de la thrombopénie dans deux études de phase II^{9 10}.

Au total, le thalidomide constitue un traitement de recours de la splénomégalie myéloïde. Il n'est pas efficace sur la fibrose médullaire, mais il est proposé pour améliorer l'anémie, la dépendance transfusionnelle et la thrombopénie.

⁴ Elliott MA : « Thalidomide treatment in myelofibrosis with myeloid metaplasia. » Brit J Haematol 2002 ; 117 : 288-96;

⁵ Barosi G : « Safety and efficacy of thalidomide in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. » Brit J Haematol 2001 ; 114 : 78-84;

⁶ Piccaluga PP : « Clinical efficacy and antiangiogenic activity of thalidomide in myelofibrosis with myeloid metaplasia. A pilot study." Leukemia 2002 ; 16 : 1609-14;

⁷ Strupp C : « Thalidomide for the treatment of idiopathic myelofibrosis. » Eur J Haematol 2004 ; 72 : 52-57;

⁸ Marchetti M : « Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia : A phase II trial. » J Clin Oncol 2004 ; 22 : 424-31;

⁹ Mesa RA : « A phase II trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia » Blood 2003 ; 101 : 2534-41.

¹⁰ Robert Weinkove, John T. Reilly, Mary Frances McMullin, Natasha J. Curtin, Deepti Radia, Claire N. Harrison. Low-dose thalidomide in myelofibrosis. Haematologica 2000;93:1100-1101.