
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

Syndromes myélodysplasiques (SMD).

Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire

Traitement des myélodysplasies de faible grade (IPSS faible ou intermédiaire 1), en l'absence de délétion 5q, chez des patients présentant une anémie (Hb<10g), nécessitant ou non des transfusions globulaires et ayant résisté à un traitement bien conduit par érythropoïétine.

Posologie

La dose initiale à envisager est de 50mg/jour, à augmenter si nécessaire (sans jamais dépasser 200mg/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

L'incidence des SMD est globalement de 4 à 5 pour 100.000 personnes et par an¹. Entre janvier 2006 et mai 2008, 127 patients ont été traités sous ATU nominative dans l'indication SMD.

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 :

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).

¹ Par le Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) Groupe de travail : L Ades M Fontenay, S Raynaud, V Eclache, C Rose, C Gardin, A Guerci, B Varet, JY Cahn, E Gyan, L Bardiaux, G Socié, E Raffoux, T Prebet, S de Botton, S Ame-Natarajan, A Stamatoullas, G Leroux ; F Picard, S Park ; O Beyne Rauzy, E Solary, H Dombret, D Bordessoule, B Quesnel, C Preudhomme, F Chermat, N Vey, F Dreyfus, P Fenaux

ARGUMENTAIRE

1. Historique

Un avis favorable concernant l'octroi d'une ATU nominative a été rendu par le groupe de travail immuno-hématologie (GTIH) de l'Afssaps au 6 mars 2003 dans les SMD avec anémie < 10g d'Hb et/ou dépendance transfusionnelle (+ de 2 CG / mois) et/ou blastes < 10%.

En 2005, le groupe de travail onco-hématologie (GTOH) a été sollicité afin de se prononcer sur l'octroi d'ATU nominative du Thalidomide en première ligne dans les syndromes myélodysplasiques.

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 GTOH 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 (AMM) (hydroxycarbamide, androgènes, corticoïdes).

2. Maladie rare et/ou ALD concernée

Les SMD sont des affections clonales des cellules souches pluripotentes ou myéloïdes, caractérisées par une hématopoïèse inefficace, responsable de cytopénies sanguines qui contrastent avec une moelle généralement riche. De plus, les SMD évoluent fréquemment en leucémie aiguë myéloïde (LAM) et constituent les plus fréquents des états préleucémiques chez l'adulte. Les SMD prédominent chez le sujet âgé, avec une médiane d'âge au diagnostic de l'ordre de 70 ans. Leur étiologie est le plus souvent inconnue. Dans 15 à 20 % des cas, les SMD sont secondaires à l'utilisation d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie pour une maladie préalable, généralement un cancer. Plus rarement, ils peuvent être secondaires à une exposition au benzène ou à d'autres hydrocarbures aromatiques, ou éventuellement à des produits utilisés dans l'agriculture (pesticides, herbicides, engrais, etc.).

3. Stratégie thérapeutique

(Synthèse issue du Consensus Français sur les syndromes myélodysplasiques (SMD) : Diagnostic, classifications, traitement. Mise à jour Juillet 2008²)

L'allogreffe reste le seul traitement potentiellement curatif à l'heure actuel des SMD.

Le traitement des SMD de « haut risque » (IPSS³ élevé ou intermédiaire II) en dehors de l'allogreffe, fait appel à la chimiothérapie. Aucune association ne paraît supérieure à l'association anthracyclines-Ara C. Le champ de la chimiothérapie intensive de première ligne doit être restreint aux formes avec blastose médullaire élevée (>10 %), à caryotype normal (ou au moins non défavorable) survenant chez les moins de 60 à 65 ans, surtout si l'on veut réduire rapidement une blastose avant allogreffe.

Les agents déméthylants (5-azacytidine et décitabine) sont indiqués :

- en cas de caryotype défavorable chez les moins de 60-65 ans sans contre indication à la chimiothérapie intensive
- chez les plus de 60-65 ans ou dans le cas des patients ayant une contre indication à la chimiothérapie intensive

Les traitements des SMD de faible grade visent avant tout à corriger les cytopénies, principalement l'anémie (*les traitements de la thrombopénie et de la neutropénie ne seront pas détaillés dans cette*

² Groupe de travail : L Ades M Fontenay, S Raynaud, V Eclache, C Rose, C Gardin, A Guerci, B Varet, JY Cahn, E Gyan, L Bardiaux, G Socié, E Raffoux, T Prebet, S de Botton, S Ame-Natarajan, A Stamatoullas, G Leroux ; F Picard, S Park, ; O Beyne Rauzy, E Solary, H Dombret, D Bordessoule, B Quesnel, C Preudhomme, F Chermat, N Vey, F Dreyfus, P Fenaux)

³ International Prognostic Scoring System

synthèse). On propose donc généralement l'abstention thérapeutique quand les cytopénies sont modérées ou asymptomatiques.

Lorsque l'anémie est symptomatique, on préfère de plus en plus fréquemment instaurer un traitement susceptible de prévenir les transfusions, et de maintenir en permanence un taux d'Hb > 10-11 g, par rapport à un traitement transfusionnel simple où par définition le taux d'Hb est une grande partie du temps en dessous de 10 g d'Hb, ce qui est généralement associé à une symptomatologie clinique avec altération de la qualité de vie (fatigue, etc...)

- Agents stimulant l'érythropoïèse (ESAs : EPO recombinante ou Darbepoïétine)

Si un traitement autre que purement transfusionnel de l'anémie est envisagé (et il l'est maintenant par la majorité des spécialistes) on recommande de mettre en route un traitement par Agents stimulant l'érythropoïèse (ESA) chez les patients ayant moins de 9 à 10 g d'Hb et une mauvaise tolérance clinique à cette anémie, même s'ils ne sont pas transfusés, de préférence si le taux d'EPO sérique est < 500 U/l (le taux de réponse est plus faible au delà de ce taux).

Les doses efficaces sont généralement, pour l'EPO alpha ou bêta de 30000 à 60000 U/semaine en une à trois fois, et pour la Darbepoïétine alpha de 150 à 300 µg/semaine en une fois. L'addition de G-CSF (en 2 à 3 injections/semaine, avec une dose permettant de maintenir les GB entre 5000 et 10000/mm³) peut améliorer l'effet des EPO et de la darbepoïétine.

- Lénalidomide

L'anémie des patients porteurs d'un SMD avec délétion 5q (del 5 q) et un score IPSS faible ou intermédiaire 1, répond dans 75% des cas environ au lénalidomide (CC 5013, Revlimid), un dérivé de la thalidomide à une dose nettement inférieure à celle utilisée dans le myélome (5 mg/j en continu à 10mg/j, 3 semaines/4).

Le taux de réponse sur l'anémie, dans les SMD avec del 5q mais IPSS intermédiaire 2 et dans les SMD sans del 5q avec IPSS faible ou int 1 semble être de l'ordre de 30%.

- Sont ensuite considérés comme des traitements de seconde ligne

Le thalidomide est efficace sur l'anémie dans 30% des cas résistants aux ESA environ, essentiellement en l'absence de blastose médullaire excessive. Il est peu efficace sur la neutropénie et la thrombopénie. Au delà de 100 mg/jour (voire moins) il est souvent mal toléré dans cette population généralement très âgée (sommolence, constipation, neuropathie périphérique qui rend difficile l'utilisation pendant plus de quelques mois). Le thalidomide peut actuellement être utilisée en France hors AMM, dans les SMD de faible grade.

Les agents hypométhylants se sont avérés capables d'induire une indépendance transfusionnelle dans environ 30 à 40% des SMD de faible risque avec anémie, résistants aux ESA. Par ailleurs, le taux de réponse sur la thrombopénie semble identique à celui observé sur la lignée rouge. L'ATU actuelle pour les agents hypométhylants ne s'applique cependant pas (octobre 2008) aux SMD de faible grade mais des essais cliniques sont en cours d'activation.

Un traitement immunosuppresseur est basé sur la constatation, dans certains SMD, de proliférations oligoclonales T ayant une activité inhibitrice sur les CFU-GM, réversibles après traitement par sérum antilymphocytaire (SAL). Il fait maintenant appel au Sérum anti lymphocytaire de lapin (ATG). Les taux de réponse rapportés sont de 30 à 40 %, le plus souvent multilignées, chez les patients résistant aux ESA. Le SAL semble particulièrement bénéficier aux sujets de moins de 60 ans, transfusés depuis moins de 2 ans en CGR, sans excès de blastes et avec caryotype normal porteurs du HLA DR15, et peut être aux patients avec hypocellularité médullaire, ayant un petit clone HPN asymptomatique ou une trisomie 8 isolée. Un travail récent du NIH suggère, comme dans les aplasies médullaires, l'intérêt de l'associer à la ciclosporine.

Le lénalidomide (en dehors des cas avec del 5q) donne environ 30% d'indépendance transfusionnelle érythrocytaire en cas de résistance aux ESA. Il peut induire une neutropénie et une thrombopénie, toutefois nettement moins prononcées qu'en cas de del 5q.

A côté des traitements de fond, les traitements symptomatiques notamment les transfusions érythrocytaires, plaquettaires, l'antibiothérapie ont un rôle fondamental dans la prise en charge des SMD.

Place du thalidomide dans la stratégie thérapeutique

Au total, le thalidomide peut être proposé dans le traitement de seconde ligne des anémies des SMD de faible grade en l'absence de délétion 5q.