



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

RECOMMANDATION

18 SEPTEMBRE 2019

thalidomide

THALIDOMIDE CELGENE 50 mg, gélule

Recommandation rendue dans le cadre de la procédure de prise en charge dérogatoire prévue à l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS)

Laboratoire CELGENE

Code ATC	L04AX02 (immunosuppresseur)
Indications concernées	«Traitement des aphtoses sévères, y compris chez les patients HIV positifs et dans la maladie de Behçet, en cas d'échec aux traitements de 1^{ère} intention (traitements locaux et colchicine), - Traitement des formes cutanées du lupus érythémateux, y compris la maladie de Jessner-Kanof, en 2^{ème} ligne après échec des antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine et chloroquine), - Traitement des formes aiguës sévères de l'érythème noueux lépreux (réaction lépreuse de type II). - Traitement de la maladie de Crohn active, sévère chez les enfants de plus de 6 ans qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par corticoïde, immunosuppresseur ou anti-TNF ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.»
Population concernée	cf. paragraphe 06
Bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire	☒ Avis favorable au renouvellement de la prise en charge à titre dérogatoire ☐ Avis défavorable à la prise en charge à titre dérogatoire

01 RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE L'ANSM

Date du protocole	Initial : mai 2015. Renouvellement : août 2019
Durée de la RTU	3 ans
Protocole ¹	Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament, ainsi que les modalités de surveillance des patients traités. Il décrit également les modalités de recueil des données issues de cette surveillance notamment les données d'efficacité, de sécurité d'emploi et les conditions réelles d'utilisation du médicament. L'ensemble des données collectées par les prescripteurs sera recueilli et analysé par les laboratoires concernés et transmis périodiquement à l'ANSM. Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, sont publiés sur son site Internet.

02 CONTEXTE

Suite au renouvellement par l'ANSM, le 26/08/2019, d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU), pour une période de 3 ans, pour la spécialité THALIDOMIDE CELGENE 50 mg, gélule à base de thalidomide, la commission de la transparence s'est autosaisie, comme le permet l'article R. 163-26 du CSS, afin de rendre une recommandation relative au bien-fondé du renouvellement de la prise en charge à titre dérogatoire de cette spécialité dans les indications retenues par l'ANSM (cf paragraphe 3.1.1 ci-dessous).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

3.1.1 Indications encadrées par l'ANSM dans la RTU

« Traitement des aphtoses sévères, y compris chez les patients HIV positifs et dans la maladie de Behçet, en cas d'échec aux traitements de 1^{ère} intention (traitements locaux et colchicine),

- Traitement des formes cutanées du lupus érythémateux, y compris la maladie de Jessner-Kanof, en 2^{ème} ligne après échec des antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine et chloroquine),

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

- Traitement de la maladie de Crohn active, sévère chez les enfants de plus de 6 ans qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par corticoïde, immunosuppresseur ou anti-TNF ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.»

3.1.2 Indication de l'AMM actuellement prise en charge

Pour information, la spécialité THALIDOMIDE CELGENE 50 mg, gélule a déjà une AMM pour :

¹ En cas de suspicion de risque pour la santé publique ou en cas de manquement à l'obligation de suivi des patients et de recueil d'informations ou si le directeur général de l'ANSM estime que les conditions mentionnées à l'article L. 5121-12-1 du CSP ne sont plus remplies, il peut modifier, suspendre ou retirer la recommandation temporaire d'utilisation.

Indication	Thalidomide Celgene est indiqué, en association au melphalan et à la prednisone, pour le traitement de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose.
Date de l'avis CT	16/07/2008
SMR/ASMR	SMR important/ASMR II
Prise en charge	Collectivités

04 MODALITES D'UTILISATION

Outre l'indication, les modalités d'utilisation de THALIDOMIDE CELGENE dans le cadre de cette RTU sont identiques à celles de l'AMM notamment les contre-indications, les modalités de surveillance du patient, l'adaptation posologique, les modalités d'administration; les effets indésirables attendus sont également comparables. Il est donc impératif que le médecin prescrivait THALIDOMIDE CELGENE dans le cadre de cette RTU prenne connaissance du RCP correspondant à l'AMM et de ses mises à jour (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

04.1 Posologie et mode d'administration définis par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU

4.1.1 Posologie et mode d'administration

« **Aptose sévère réfractaire :**

Dose d'attaque : 50-100 mg/jour puis dose d'entretien minimale efficace.

Lupus érythémateux cutané (y compris maladie de Jessner-Kanof) réfractaire:

Dose d'attaque : 100 mg/jour puis dose d'entretien minimale efficace.

Réaction lépreuse de type II :

Dose d'attaque : 300 mg/jour pendant 5-6 jours puis dose d'entretien minimale efficace.

Maladie de Crohn réfractaire chez l'enfant de plus de 6 ans :

Dose d'attaque : 1,5 à 2,5 mg/kg/jour.

La prise de THALIDOMIDE CELGENE se fera de préférence le soir. Ce médicament peut être pris pendant ou en dehors des repas. Avaler les gélules avec un grand verre d'eau, **sans les ouvrir**, en raison du risque tératogène pour toute personne en contact avec la poudre de thalidomide ».

04.2 Conditions particulières d'emploi, de prescription et de délivrance définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU

4.2.1 Critères de prescription

« Traitement des aptoses sévères, y compris chez les patients HIV positifs et dans la maladie de Behçet, en cas d'échec aux traitements de 1^{ère} intention (traitements locaux et colchicine),
- Traitement des formes cutanées du lupus érythémateux, y compris la maladie de Jessner-Kanof, en 2^{ème} ligne après échec des antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine et chloroquine),

- Traitement des formes aiguës sévères de l'érythème noueux lépreux (réaction lépreuse de type II).
- Traitement de la maladie de Crohn active, sévère chez les enfants de plus de 6 ans qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par corticoïde, immunosuppresseur ou anti-TNF ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

Pour chaque situation, THALIDOMIDE CELGENE doit être uniquement prescrit par et sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de son utilisation ainsi qu'une parfaite connaissance des risques liés à son utilisation et de la surveillance qu'ils imposent (cf Plan de Gestion des Risques du THALIDOMIDE CELGENE).

De par la forme pharmaceutique, THALIDOMIDE CELGENE est réservé aux enfants de plus de 6 ans. »

4.2.2 Contre-indications au traitement par THALIDOMIDE CELGENE

- « Hypersensibilité au thalidomide ou à l'un des excipients,
- Femmes enceintes,
- Femmes en âge de procréer, à moins que toutes les conditions requises par le Programme de Prévention de la Grossesse ne soient remplies,
- Patients dans l'incapacité de respecter les mesures de contraception exigées.»

4.2.3 Précautions d'emploi

Se reporter au RCP de l'AMM (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

« Les patients traités par THALIDOMIDE CELGENE ont un risque accru de thrombo-embolie veineuse (tels que thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) et de thrombo-embolie artérielle (tels qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral). Une thromboprophylaxie doit être recommandée en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de thrombose supplémentaires, tels que les patients atteints de la maladie de Behçet ou en présence d'anticorps antiphospholipides. La décision de mettre en place des mesures prophylactiques antithrombotiques devra être prise au cas par cas en fonction des facteurs de risque individuels supplémentaires ; le choix du médicament restant à la discrétion de l'investigateur en fonction du profil du patient.

Des cas de réactivation virale, dont certains cas graves, ont été rapportés à la suite du traitement par thalidomide, en particulier chez des patients ayant des antécédents d'infection par le virus de la varicelle et du zona (VZV) ou le virus de l'hépatite B (VHB). Dans certains cas, la réactivation du VZV a entraîné un zona disséminé nécessitant un traitement antiviral et l'interruption temporaire du traitement par le thalidomide. La sérologie VHB doit donc être déterminée avant l'instauration du traitement par le thalidomide. Chez les patients présentant un résultat positif au test de dépistage du virus de l'hépatite B, une consultation chez un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B est recommandée. Les patients ayant des antécédents d'infection doivent être étroitement surveillés tout au long du traitement afin de détecter des signes et symptômes de réactivation virale, notamment d'une infection active par le VHB.

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire, parfois d'issue fatale, ont été rapportés à la suite du traitement par le thalidomide. Les signes et symptômes de la maladie cardiopulmonaire sous-jacente doivent être évalués avant et pendant le traitement par thalidomide. »

4.2.4 Plan de gestion des risques

« THALIDOMIDE CELGENE est soumis au plan de gestion des risques, les prescripteurs sont tenus d'y participer et de le suivre comme indiqué ci-dessous :

Le thalidomide est un puissant tératogène, provoquant des anomalies congénitales graves, potentiellement létales chez l'enfant à naître après l'exposition pendant la grossesse. THALIDOMIDE CELGENE ne doit en aucun cas être utilisé chez la femme enceinte ou susceptible de l'être, sauf si toutes les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse sont remplies. Les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse doivent être remplies par tous les patients, et concernent à la fois les hommes et les femmes.

Pour chaque patient, le prescripteur doit :

- Définir à quelle catégorie le patient appartient :

- homme
- femme dans l'impossibilité de procréer
- femme en âge de procréer

selon les critères définis par l'AMM et l'algorithme décrit dans le « Kit Information Prescripteurs et Pharmaciens ».

- Informer le patient du risque tératogène du thalidomide et du Programme de Prévention de la Grossesse.
- Confirmer que le patient a bien compris les informations délivrées et accepte de suivre les mesures indiquées en lui faisant signer un « Accord de soins et de contraception ».
- Remettre au patient un exemplaire du carnet patient.
- Compléter et remettre au patient la fiche initiale de recueil de l'Observatoire des Prescriptions THALIDOMIDE CELGENE.

Pour les hommes, le prescripteur doit :

- Informer le patient de la nécessité d'éviter l'exposition fœtale.
- Informer le patient de la nécessité d'utiliser des préservatifs si la partenaire sexuelle est enceinte ou est une femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace, le thalidomide étant présent dans le sperme.
- Informer le patient de la nécessité de toujours utiliser un préservatif durant les rapports sexuels et de l'avertir si sa partenaire découvre une grossesse.
- Informer le patient de l'importance de ne pas donner son sperme durant le traitement et pendant une semaine après l'arrêt de THALIDOMIDE CELGENE.

Pour les femmes en âge de procréer, le prescripteur doit :

- Informer la patiente de la nécessité d'éviter l'exposition fœtale.
- Informer la patiente de l'exigence de prévention de la grossesse et de la nécessité de mise en place d'une méthode contraceptive efficace, à moins qu'elle ne déclare une abstinence totale et continue, qui sera confirmée de façon mensuelle.
- Informer la patiente de la nécessité d'arrêter immédiatement THALIDOMIDE CELGENE en cas de suspicion de grossesse.
- Informer la patiente de la nécessité d'informer immédiatement son médecin traitant en cas de suspicion de grossesse.
- Informer la patiente en suivant la liste de vérification ci-après.
 - Faire signer « l'accord de soins et de contraception » destiné aux femmes en âge de procréer traitées par thalidomide.
 - Compléter la « carte patient » à la première page du « carnet patient, et y joindre une copie de « l'accord de soins et de contraception » signé
 - Compléter le « carnet patient » en précisant la date du prochain rendez-vous et la date théorique du prochain test de grossesse sur le calendrier. Ajouter les initiales et la date de naissance de la patiente dans le cadre du suivi mensuel de l'Observatoire des Prescriptions.
 - Remettre le « carnet patient ».
 - Lors de la première prescription, et à chaque renouvellement, noter obligatoirement dans le « carnet patient » la date et le résultat du test de grossesse qui sera indispensable pour permettre la délivrance de THALIDOMIDE CELGENE par le pharmacien et le suivi mensuel de l'Observatoire des Prescriptions THALIDOMIDE CELGENE.

- **Le test de grossesse mensuel doit être négatif et dater de moins de 3 jours** au moment de la prescription.
- Expliquer à la patiente qu'elle doit apporter son « carnet patient » à chaque consultation et le présenter à chaque délivrance. Le pharmacien ne pourra lui délivrer son traitement qu'après avoir vérifié que le test de grossesse est négatif. Le délai entre la date de prescription et la date de délivrance devra être inférieur à 7 jours.
- Expliquer à la patiente que, dans le « carnet patient », elle trouvera un calendrier pour noter les doses et les dates de prise de THALIDOMIDE CELGENE, en plus des dates des tests de grossesse.

A noter : une attention particulière sera apportée aux jeunes patientes qui pourraient devenir en âge de procréer au cours du traitement. »

4.2.5 Conditions de prescription et de délivrance dans le cadre de la RTU

« Liste I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (cf. mesures décrites en 2.2 du protocole de l'ANSM et notamment test de grossesse mensuel et prescription limitée à un mois de traitement pour les femmes en âge de procréer)

Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en dermatologie, médecine interne, stomatologie et gastro-entérologie et hépatologie»

05 BIEN FONDE DE LA PRISE EN CHARGE A TITRE DEROGATOIRE

05.1 La maladie

5.1.1 Aphtoses sévères^{2,3,4,5}

Les aphtes sont des ulcérations muqueuses, douloureuses, généralement observées dans la bouche, plus rarement dans la région génitale. Elles apparaissent, soit isolées et ponctuelles, soit multiples et récidivantes définissant, dans ce dernier cas, l'aphtose dont trois types ont été décrits : l'aphtose mineure, l'aphtose miliaire et l'aphtose majeure.

Ils surviennent le plus souvent déjà dans l'enfance, et leur incidence diminue à partir de l'âge de 50 ans.

Les aphtes sont généralement de petite taille, avec un diamètre de 4 à 8 mm (forme mineure, représente 80% des cas), mais il existe aussi des aphtes d'un diamètre de 1 cm ou plus (forme majeure, représente 10% des cas) ou des aphtes multiples (5 à 100) dits « herpétiformes » (représentent 5 à 10% des cas).

Les aphtes idiopathiques récidivants disparaissent spontanément en 1 à 2 semaines. Ils réapparaissent après un délai de quelques jours à quelques mois.

Le diagnostic est basé sur l'anamnèse et l'examen clinique, complété, en cas de nécessité, par l'exclusion des diagnostics différentiels.

L'aphtose sévère est associée à des affections gastro-intestinales (maladie coéliquale, rectocolite ulcéro-hémorragique et maladie de Crohn), des déficiences nutritionnelles (fer, folates, vitamines, zinc...), des désordres immunitaires (infection par le virus de l'immunodéficience acquise, herpès,

² Porter S and Scully C. Aphtous ulcers (recurrent). BMJ Clin Evid 2007;12:1303.

³ Agbo-Godeau S et Szpirglas H. Aphtoses buccales. Thérapeutique dermatologique. Médecine Sciences 2001, Flammarion.

⁴ Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C and al. Guidelines for diagnosis and management of aphtous stomatitis. The Pediatric Infectious Disease Journal 2007;26(8):728-32.

⁵ Parent D. « Aphtes, aphtoses, maladie de Behçet » 2008 Elsevier Masson.

neutropénies), des maladies rares (maladie de Behçet), l'utilisation de certains médicaments (AINS, certains antinéoplasiques...).

5.1.2 Formes cutanées du lupus érythémateux^{6,7,8}

Le lupus érythémateux (LE) est une maladie inflammatoire auto-immune, chronique, qui présente une grande diversité clinique avec une évolution et un pronostic variables. Le lupus érythémateux cutané (LEC) comprend un ensemble de lésions cutanées spécifiques qui sont sous-divisées en trois catégories selon la morphologie clinique, la durée moyenne des lésions cutanées et l'examen histo-pathologique de routine :

• LEC chronique

Le LEC chronique est le plus généralement isolé sans atteinte viscérale. Les lésions érythémateuses discoïdes en sont les manifestations cutanées les plus courantes. Les lésions comportent une ou plusieurs plaques bien limitées comprenant trois lésions élémentaires qui se conjuguent : l'érythème prédominant à la périphérie des plaques, l'hyperkératose se localisant aux orifices folliculaires et s'accompagnant de squames sèches et l'atrophie cicatricielle, tardive, prédominant au centre des lésions et s'accompagnant de troubles pigmentaires leucomélanodermiques avec télangiectasies. Les lésions affectent principalement les parties découvertes de la peau photo-exposées.

Le LEC évolue par poussées souvent déclenchées par l'exposition solaire et vers la formation de cicatrices atrophiques et dyschromiques imposant un préjudice esthétique important. Les formes non associées à une atteinte viscérales sont considérées comme bénignes.

• LEC subaigu

Le lupus subaigu peut se présenter sous deux formes cliniques principales :

- Une forme centrifuge, (lupus annulaire), caractérisée par des lésions cutanées inflammatoires chroniques papulo-squameuses non cicatricielles.
- Des formes psoriasiformes, sans évolution centrifuge.

Quelle que soit la forme, la distribution des lésions est plutôt symétrique sur la face antérieure du thorax, V du décolleté, haut du dos et faces d'extension des membres et sur le visage. La photosensibilité est très marquée. Les atteintes viscérales sont rares et moins sévères que dans le lupus érythémateux systémique : atteinte articulaire et pleuropulmonaire principalement, l'atteinte rénale et neurologique est exceptionnelle. Les lésions de LEC subaigu ont une évolution souvent dissociée des autres manifestations systémiques, disparaissant le plus souvent sans cicatrice avec parfois une hypochromie séquellaire.

• LEC aigu

Les lésions du LEC Aigu (LECA) sont les principales manifestations observées au cours du lupus érythémateux systémique. Elles débutent par un érythème malaire (versperilio ou en « loup »), qui peut s'étendre au décolleté et prend souvent un caractère centrifuge, gagnant le front, le pavillon des oreilles. Les lésions ont un aspect érythémateux, plus ou moins oedémateux ou squameux, plus rarement papuleux. Dans les formes diffuses, les zones photo-exposées sont atteintes, avec une atteinte interarticulaire caractéristique au niveau du dos de la main. Des érosions de la muqueuse buccale peuvent également être observées.

Les lésions du LEC aigu ont une évolution parallèle à celle des poussées systémiques, disparaissant avec elles sans cicatrice.

5.1.3 Formes aiguës sévères de l'érythème noueux lépreux (réaction lépreuse de

⁶ www.orpha.net. Octobre 2004

⁷ Cours de l'université de Rouen : www.univ-rouen.fr

⁸ Francès C et al. Lupus érythémateux cutanés subaigus et chroniques. Thérapeutique dermatologie. 13 décembre 2012

type II)^{9,10,11}

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 histioides, 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).

5.1.4 La maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire intestinale pouvant atteindre tous les segments du tube digestif et pouvant s'accompagner de manifestations extra-intestinales (articulaires, cutanées, oculaires...). C'est une maladie chronique évoluant par poussées, alternant avec des phases de rémission. Il s'agit d'une pathologie invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie. La spécificité de la maladie de Crohn chez l'enfant par rapport à l'adulte est le risque de retard de croissance staturo-pondérale, souvent associé à un retard pubertaire.

Les principaux objectifs de traitement de la maladie de Crohn sont de traiter les poussées et de prévenir les rechutes, de prévenir, détecter et traiter les complications liées à la maladie et aux traitements, de veiller à maintenir un état nutritionnel correct afin de permettre chez l'enfant une croissance satisfaisante, et d'améliorer la qualité de vie.

05.2 Stratégie thérapeutique

5.2.1 Aphtoses sévères

Rappel de la stratégie thérapeutique définie dans le cadre de la RTU initiale :

« Le traitement des aphtes est symptomatique. Les traitements locaux à base d'anesthésiques locaux comme la lidocaïne (solution visqueuse), de chlorhexidine (bain de bouche) et de corticoïdes (acétonide de triamcinolone en pâte gingivale à 0,1%) sont utilisés en première intention mais les preuves de leur efficacité sont limitées.

En cas d'aphtose, un traitement systémique (colchicine) est associé aux traitements locaux. Des injections intra-lésionnelles de corticoïdes peuvent également être proposées. La corticothérapie générale est discutable dans les formes récidivantes nécessitant un traitement à long terme.

Dans les aphtoses très sévères, des traitements oraux à base d'azathioprine, de dapsone peuvent être utilisés (hors AMM).

⁹ Fédération internationale des associations contre la lèpre (ILEP) :

www.ilep.org.uk/fileadmin/uploads/Documents/Learning_Guides/lg2fr.pdf.

¹⁰ 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

¹¹ Morand JJ, Badiane C et Bobin P. L'érythème noueux lépreux : un orage immunologique :

www.sfdermato.actu.com/allf/lepont50.pdf

Le thalidomide de grande efficacité est réservé aux aphtoses sévères, en raison de ses effets indésirables. »

Place de THALIDOMIDE CELGENE (thalidomide) dans la stratégie thérapeutique des aphtoses sévères :

Rappel de la place de THALIDOMIDE CELGENE dans la stratégie thérapeutique définie dans le cadre de la RTU initiale :

« Il persiste un besoin thérapeutique chez les patients avec aphtoses sévères, y compris chez les patients HIV positifs et dans la maladie de Behçet, en échec aux traitements de 1^{ère} intention (traitements locaux et colchicine), pour lesquels il n'existe pas actuellement de traitement approprié et remboursable.

De ce point de vue et sur la base des données d'efficacité (cf ci-dessous), THALIDOMIDE CELGENE pourrait représenter une option thérapeutique indispensable chez ces patients pour améliorer leur état de santé ou éviter leur dégradation permettant ainsi de répondre à ce besoin thérapeutique identifié.»

5.2.2 Formes cutanées du lupus érythémateux

Rappel de la stratégie thérapeutique définie dans le cadre de la RTU initiale :

« La première mesure thérapeutique à mettre en oeuvre dans le traitement du lupus cutané est la photo-protection en évitant l'exposition solaire et au moyen de crèmes protectrices et de vêtements protecteurs contre les UV.

Les traitements locaux doivent être proposés en première intention ; les traitements corticoïdes locaux sont les mieux évalués. Le choix du corticoïde dépendra de la zone du corps à traiter et du type de lésions. Des immunosuppresseurs locaux peuvent également être proposés (hors AMM).

Le sulfate de R-salbutamol, sous forme de crème, a obtenu le statut de médicament orphelin en 2008 pour le traitement du lupus érythémateux cutané.

Des injections intra-lésionnelles de corticoïdes, en association à d'autres traitements, peuvent également être efficaces lorsque les lésions sont résistantes aux traitements topiques.

En cas d'échec des traitements locaux ou des injections intra lésionnelles de corticoïdes, les traitements systémiques sont indiqués. Les antipaludéens sont les agents systémiques de première intention. L'hydroxychloroquine est l'antipaludéen de synthèse de premier choix en raison d'une toxicité oculaire moindre mais il est moins efficace que la chloroquine.

L'administration de faibles doses de corticoïdes oraux (<1 mg/kg/jour de prednisone ou son équivalent) peut être efficace dans les lésions photosensibles, l'érythème malaire et les lésions de vascularite qui compliquent le lupus érythémateux. La prednisone per os ou la méthylprednisolone parentérale 'par dose pulsée' sont très utiles en cas d'exacerbations de l'activité de la maladie. La dapsons (25-200 mg/jour) est indiquée dans le lupus bulleux.

Les rétinoïdes sont parfois utilisés, en seconde intention, pour traiter les formes chroniques du LEC. Les agents immunosuppresseurs systémiques sont indispensables pour gérer l'activité de la maladie lors d'un LE systémique sous-jacent en cas de LECA.

Le thalidomide à la dose de 100 mg ou 50 mg/jour, peut être proposé dans le traitement du lupus érythémateux cutané résistant aux traitements de référence (corticoïdes ou immunosuppresseur topiques et systémiques, antipaludéens). Une amélioration partielle et/ou complète a été observée dans une fourchette de 80% à 100% des cas dans la littérature. Des effets toxiques du thalidomide ont été observés, en particulier neurologiques et thrombo-emboliques.

Enfin, il convient de noter l'importance de l'éducation du patient par rapport à la gestion de la maladie ; elle aide à soulager l'anxiété excessive et à faire du patient un acteur dans la gestion de son traitement. »

Place de THALIDOMIDE CELGENE (thalidomide) dans la stratégie thérapeutique des formes cutanées du lupus érythémateux

Rappel de la place de THALIDOMIDE CELGENE dans la stratégie thérapeutique définie dans le cadre de la RTU initiale :

« Il persiste un besoin thérapeutique chez les patients avec une forme cutanée de lupus érythémateux, en 2^{ème} ligne après échec des antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine ou chloroquine), pour lesquels il n'existe pas actuellement de traitement approprié et remboursable. De ce point de vue et sur la base des données d'efficacité (cf ci-dessous), THALIDOMIDE CELGENE pourrait représenter une option thérapeutique indispensable chez ces patients pour améliorer leur état de santé ou éviter leur dégradation permettant ainsi de répondre à ce besoin thérapeutique identifié. »

5.2.3 Formes aiguës sévères de l'érythème noueux lépreux (réaction lépreuse de type II)

Rappel de la stratégie thérapeutique définie dans le cadre de la RTU initiale :

Les réactions lépreuses, qu'elles 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.

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

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.

D'après les données de la littérature (cf. ci-dessous), le thalidomide entraîne une nette amélioration des lésions cutanées et une chute de la température chez les patients ayant un érythème noueux lépreux et 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.

Ainsi, le thalidomide représente un traitement de première intention des réactions lépreuses de type II sévères et a été approuvé aux USA et en Australie dans cette indication.

La clofazimine (lamprène) semble également relativement efficace.

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 de THALIDOMIDE CELGENE (thalidomide) dans la stratégie thérapeutique des formes aiguës sévères de l'érythème noueux lépreux (réaction lépreuse de type II)

Rappel de la place de THALIDOMIDE CELGENE dans la stratégie thérapeutique définie dans le cadre de la RTU initiale :

« Il persiste un besoin thérapeutique chez les patients avec des formes sévères de l'érythème noueux lépreux (réaction lépreuse de type II), pour lesquels il n'existe pas actuellement de traitement approprié et remboursable.

De ce point de vue et sur la base des données d'efficacité (cf ci-dessous), THALIDOMIDE CELGENE pourrait représenter une option thérapeutique indispensable chez ces patients pour améliorer leur état de santé ou éviter leur dégradation permettant ainsi de répondre à ce besoin thérapeutique identifié. »

5.2.4 Maladie de Crohn

Rappel de la stratégie thérapeutique définie dans le cadre de la RTU initiale :

Il n'existe pas de recommandation spécifiquement française, mais un consensus européen¹² fait référence dans le traitement de la maladie de Crohn, y compris pour les enfants.

¹² Van Assche G & al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010 ; 4: 63–101.

Ce consensus européen précise qu'il n'existe pas de traitement curatif. La prise en charge est progressive par l'association des traitements conventionnels (nutrition, 5-aminosalicylés, corticoïdes, immunosuppresseurs) puis en dernière alternative médicamenteuse les anti-TNF.

Les anti-inflammatoires intestinaux (5-aminosalicylés) constituent la première ligne de traitement des poussées et de prévention des rechutes d'intensité faible à modérée (mésalazine) ou en cas d'atteinte colique (sulfasalazine).

Les corticoïdes par voie systémique sont donnés en deuxième ligne, en cas d'échec, de forme plus active ou d'échappement. Ce traitement doit être temporaire pour ne pas compromettre la croissance.

Les immunosuppresseurs (azathioprine, 6-mercaptopurine (hors AMM)) ou le méthotrexate (hors AMM, chez les patients résistants ou intolérants à azathioprine/6-mercaptopurine) sont proposés pour faciliter le sevrage en corticoïdes.

Les anti-TNF sont la dernière alternative médicamenteuse pour la maladie de Crohn à un stade avancé. Dans la prise en charge de la maladie de Crohn, les anti-TNF alpha sont utilisés dans la maladie de Crohn active, sévère avec réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance aux traitements conventionnels (5 amino-salicylés, corticoïdes, immunosuppresseurs).

La chirurgie représente le traitement de dernière ligne.

Les données cliniques disponibles ont montré une efficacité du thalidomide dans le traitement de la maladie de Crohn sévère de l'enfant. Compte tenu de ses effets indésirables, le thalidomide doit être réservé au traitement de la maladie de Crohn active, sévère chez les enfants qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par corticoïde, immunosuppresseur et anti-TNF ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

Place de THALIDOMIDE CELGENE (thalidomide) dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Crohn active, sévère chez les enfants de plus de 6 ans

Rappel de la place de THALIDOMIDE CELGENE dans la stratégie thérapeutique définie dans le cadre de la RTU initiale :

« Il persiste un besoin thérapeutique dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère chez les enfants qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par corticoïde, immunosuppresseur et anti-TNF ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés, pour lesquels il n'existe pas actuellement de traitement approprié et remboursable.

De ce point de vue et sur la base des données d'efficacité (cf ci-dessous), THALIDOMIDE CELGENE pourrait représenter une option thérapeutique indispensable chez ces patients pour améliorer leur état de santé ou éviter leur dégradation permettant ainsi de répondre à ce besoin thérapeutique identifié. »

05.3 Analyse des données d'efficacité et de tolérance disponibles

5.3.1 Aphthoses sévères

Selon le protocole de l'ANSM : « Au vu des données publiées¹³, le rapport bénéfice/risque du thalidomide dans cette situation est présumé favorable dans le cadre d'une RTU. »

¹³ Données publiées dans les aphthoses sévères :

Jenkins JS et al. Thalidomide in severe orogenital ulceration. Lancet. 1984 Dec 22;2:1424-6.

Genov MF et al. Treatment of aphthosis with thalidomide and with colchicine. Dermatologica. 1984;168(4):182-8.

Hamza MH et al. Treatment of Behçet's disease with thalidomide. Clin Rheumatol. 1986 Sep;5:365-71.

Grinspan D et al. Treatment of aphthae with thalidomide. J Am Acad Dermatol. 1989 Jun;20:1060-3.

Revuz J et al. Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. Arch Dermatol. 1990 Jul;126:923-7.

Revuz J et al. Current use of thalidomide. Ann Dermatol Venereol. 1990;117(4):313-21.

Gardner-Medwin JM et al. Clinical experience with thalidomide in the management of severe oral and genital ulceration in conditions such as Behçet's disease: use of neurophysiological studies to detect thalidomide neuropathy. Ann Rheum Dis. 1994 Dec;53(12):828-32.

Paterson DL et al. Thalidomide as treatment of refractory aphthous ulceration related to human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis. 1995 Feb;20(2):250-4.

Randall P et al. Thalidomide effective treatment for AIDS-related mouth ulcers. NIAID AIDS Agenda. 1995 Dec;2.

5.3.2 Lupus érythémateux cutané résistant à un traitement bien conduit par des antipaludéens de synthèse

Selon le protocole de l'ANSM : « Au vu des données publiées¹⁴, le rapport bénéfice/risque du thalidomide dans cette indication est présumé favorable dans le cadre d'une RTU. Il n'y a pas

Bonnetblanc JM et al. Thalidomide and recurrent aphthous stomatitis: a follow-up study. *Dermatology*. 1996;193(4):321-3.

Jacobson JM et al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1997 May 22;336(21):1487-93.

Alexander LN et al. A prospective trial of thalidomide for the treatment of HIV-associated idiopathic esophageal ulcers. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1997 Mar 1;13(4):301-4.

Birnkrant D et al. Thalidomide for aphthous ulcers in HIV infection. Comment on *N Engl J Med*. 1997 May 22;336(21):1487-93. *N Engl J Med*. 1997 Oct 9;337(15):1086-7.

Hamuryudan V et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998 Mar 15;128(6):443-50.

de Wazières B et al. Treatment of recurrent ulceration with low doses of thalidomide. Pilot study in 17 patients. *Rev Med Interne*. 1999 Jul;20(7):567-70.

Ramirez-Amador VA et al. Thalidomide as therapy for human immunodeficiency virus-related oral ulcers: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Clin Infect Dis*. 1999 Apr;28(4):892-4.

Jacobson JM et al. Thalidomide for the treatment of esophageal aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Disease AIDS Clinical Trials Group. *J Infect Dis*. 1999 Jul;180(1):61-7.

Gompel A et al. Ovarian failure with thalidomide treatment in complex aphthosis: comment on the concise communication by Ordi et al. *Arthritis Rheum*. 1999 Oct;42(10):2259-60.

Calabrese L et al. Thalidomide: current and potential clinical applications. *Am J Med*. 2000 Apr 15;108(6):487-95.

Jacobson JM et al. Thalidomide in low intermittent doses does not prevent recurrence of human immunodeficiency virus-associated aphthous ulcers. *J Infect Dis*. 2001 Jan 15;183(2):343-346.

Kari JA et al. Behçet's disease in UK children: clinical features and treatment including thalidomide. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Aug;40(8):933-8.

Eisen D et al. Selecting topical and systemic agents for recurrent aphthous stomatitis. *Cutis*. 2001 Sep;68(3):201-6.

Wohl DA et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetic effects of thalidomide in patients infected with human immunodeficiency virus: AIDS Clinical Trials Group 267; National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group 267. *J Infect Dis*. 2002 May 1;185(9):1359-63.

Frances C et al. Transient secondary amenorrhea in women treated by thalidomide. *Eur J Dermatol*. 2002 Jan-Feb;12(1):63-5.

Shek LP et al. Thalidomide in Behçet's disease. *Biomed Pharmacother*. 2002 Feb;56(1):31-5.

Kerr AR et al. Management strategies for HIV-associated aphthous stomatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(10):669-80.

Evereklioglu C. Managing the symptoms of Behçet's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Feb;5(2):317-28.

Shetty K et al. Thalidomide in the management of recurrent aphthous ulcerations in patients who are HIVpositive: a review and case reports. *Spec Care Dentist*. 2005 Sep-Oct;25(5):236-41.

Wu JJ et al. Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. *Br J Dermatol*. 2005 Aug;153(2):254-73.

Altenburg A et al. Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Sep;21(8):1019-26.

Baccaglini L et al. Management of oral lesions in HIV-positive patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Mar;103 Suppl:S50.e1-23.

Shetty K et al. Current role of thalidomide in HIV-positive patients with recurrent aphthous ulcerations. *Gen Dent*. 2007 Nov-Dec;55(6):537-42.

Sharma NL et al. Thalidomide: an experience in therapeutic outcome and adverse reactions. *J Dermatolog Treat*. 2007;18(6):335-40.

Direskeneli H et al. Thalidomide has both anti-inflammatory and regulatory effects in Behçet's disease. *Clin Rheumatol*. 2008 Mar;27(3):373-5.

Mimura MA et al. Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis: an open trial. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(3):193-8.

Hamuryudan V et al. Prognosis of Behçet's syndrome among men with mucocutaneous involvement at disease onset: long-term outcome of patients enrolled in a controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jan;49(1):173-7.

Hello M et al. Use of thalidomide for severe recurrent aphthous stomatitis: a multicenter cohort analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2010 May;89(3):176-82.

Gil H et al. Recurrent aphthosis: safety of low dose thalidomide. *Rev Med Interne*. 2010 Jun;31(6):403-5.

¹⁴ Données publiées dans le lupus érythémateux cutané

Healy E et al. Cutaneous lupus erythematosus-a study of clinical and laboratory prognostic factors in 65 patients. *Ir J Med Sci* 1995 Apr-Jun; 164(2):113-5.

d'étude comparative permettant d'évaluer les effets du thalidomide. Toutefois, cinq études ouvertes prospectives menées chez des patients réfractaires (N=162) montrent une rémission complète de la maladie comprise entre 60 et 85% (Cuadrado 2005, Briani 2005, Ordi-Ros 2000, Sato 1998, Cortes-Hernandez 2011).

5.3.3 Réactions lépreuses de type II au cours de la maladie de Hansen

Selon le protocole de l'ANSM : « Au vu des données publiées¹⁵, le rapport bénéfice/risque du thalidomide dans cette situation est présumé favorable dans le cadre d'une RTU. »

-
- Le Bozec P et al. Chronic lupus erythematosus in lupus disease. Retrospective study of 136 patients. *Presse Med* 1994 Nov 12;23(35):1598-602.
- Sato EI et al. Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus. *Rev Assoc Med Bras*. 1998 Oct-Dec;44(4):289-93.
- Duong DJ et al. American experience with low-dose thalidomide therapy for severe cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 1999 Sep;135(9):1079-87.
- Kyriakis KP et al. Experience with low-dose thalidomide therapy in chronic discoid lupus erythematosus. *Int J Dermatol*. 2000 Mar;39(3):218-22.
- Ordi-Ros J et al. Thalidomide in the treatment of cutaneous lupus refractory to conventional therapy. *J Rheumatol*. 2000 Jun;27(6):1429-33.
- Walchner M et al. Clinical and immunologic parameters during thalidomide treatment of lupus erythematosus. *Int J Dermatol*. 2000 May;39(5):383-8.
- Versapuech J et al. Subacute cutaneous lupus. Evolutive and therapeutic features of a series of 24 cases. *Presse Med*. 2000 Oct 7;29(29):1596-9.
- Flageul B et al. Thalidomide and thrombosis. [Article in French]. *Ann Dermatol Venereol*. 2000 Feb;127(2):171-4.
- Jeffrey R. LaDuca et al. Thalidomide therapy for cutaneous lupus erythematosus: historical and practical considerations. *Dermatologic Therapy*, 2001.
- Cuadrado, M.J et al. Thalidomide: Efficacy and Safety in 30 Patients with Lupus and Skin Involvement 2001. Presented at the 65th Annual Meeting of the American College of Rheumatology, San Francisco, California, November 10-15, 2001.
- Karim MY et al. Update on therapy--thalidomide in the treatment of lupus. *Lupus*. 2001;10(3):188-92.
- Piette JC et al. Warning: thalidomide-related thrombotic risk potentially concerns patients with lupus. *Lupus*. 2002;11(2):67-70.
- Housman TS et al. Low-dose thalidomide therapy for refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2003 Jan;139(1):50-4.
- Pelle MT et al. Thalidomide in cutaneous lupus erythematosus. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(6):379-87.
- Fabbri P et al. Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(7):449-65.
- Briani C et al. Thalidomide neurotoxicity: prospective study in patients with lupus erythematosus. *Neurology*. 2004 Jun 22;62(12):2288-90.
- Gambini D et al. Thalidomide treatment for hypertrophic cutaneous lupus erythematosus. *J Dermatolog Treat*. 2004 Dec;15(6):365-71.
- Heath M et al. Evidence-based evaluation of immunomodulatory therapy for the cutaneous manifestations of lupus. *Adv Dermatol*. 2004;20:257-91.
- Cuadrado MJ et al. Thalidomide for the treatment of resistant cutaneous lupus: efficacy and safety of different therapeutic regimen. *Am J Med*. 2005 Mar;118(3):246-50.
- Briani C et al. Positive and negative effects of thalidomide on refractory cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2005 Nov;38(7):549-55.
- Coelho A et al. Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus: a 65 series of Brazilian patients. *Lupus*. 2005;14(6):434-9.
- Brocard A et al. Thalidomide in the treatment of chronic discoid lupus erythematosus. *Ann Dermatol Venereol*. 2005 Nov;132(11 Pt 1):853-6.
- Lyakhovskiy A et al. Thalidomide therapy for discoid lupus erythematosus. *Harefuah*. 2006 Jul;145(7):489-92, 551.
- Llambich A et al. Acute myocardial infarction in a patient with cutaneous lupus erythematosus treated with thalidomide. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Jan;21(1):136-7.
- Doherty SD et al. A case series of 48 patients treated with thalidomide. *J Drugs Dermatol*. 2008 Aug;7(8):769-73.
- Jessop S et al. Drugs for discoid lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD002954.
- Kuhn A et al. Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options Part II. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Aug 25.
- Kuhn A et al. Treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Lupus*. 2010 Aug;19(9):1125-36.
- Knott HM et al. Innovative management of lupus erythematosus. *Dermatol Clin*. 2010 Jul;28(3):489-99.
- Ladizinski B et al. Thalidomide and analogues: potential for immunomodulation of inflammatory and neoplastic dermatologic disorders. *J Drugs Dermatol*. 2010 Jul;9(7):814-26.
- Chen M et al. Innovative uses of thalidomide. *Dermatol Clin*. 2010 Jul;28(3):577-86.
- Cortés-Hernández J et al. Thalidomide in the treatment of refractory cutaneous lupus: prognostic factors of clinical outcome. *Br J Dermatol*. 2011 Oct 16.
- Chang AY et al. Treatment of cutaneous lupus. *Curr Rheumatol Rep*. 2011 Aug;13(4):300-7.
- ¹⁵ Données publiées dans les réactions lépreuses de type II au cours de la maladie de Hansen :

Par ailleurs, 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 sur la base des résultats d'un essai clinique E-003P promu par le laboratoire, de 6 publications d'essais randomisés dans lesquels un total de 192 patients ont été inclus, 29 essais non contrôlés et 15 publications de cas totalisant 1650 patients.

-
- Sheskin J et al. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1965 May-Jun;6:303-6.
- Pearson JM et al. Treatment of moderately severe erythema nodosum leprosum with thalidomide--a doubleblind controlled trial. *Lepr Rev.* 1969 Apr;40(2):111-6.
- Waters MF et al. An internally-controlled double blind trial of thalidomide in severe erythema nodosum leprosum.. *Lepr Rev.* 1971 Mar;42(1):26-42.
- Iyer CG et al. WHO co-ordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous patients. *Bull World Health Organ.* 1971;45(6):719-32.
- Sheskin J. The treatment of lepra reaction in lepromatous leprosy. Fifteen years' experience with thalidomide.. *Int J Dermatol.* 1980 Jul-Aug;19(6):318-22.
- Saint-André P et al. Therapy of lepromatous erythema nodosum using chloramphenicol. Comparison with thalidomide. Statistical study from the Marchoux Institute. *Acta Leprol.* 1981 Jul-Sep;(84):57-62.
- Sheskin J. Treatment of erythema nodosum leprosum using thalidomide. *Acta Leprol.* 1983 Jan-Mar;1(1):41-50.
- Moreira AL et al. Comparison of pentoxifylline, thalidomide and prednisone in the treatment of ENL. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1998 Mar;66(1):61-5.
- Teo SK et al. Thalidomide in the treatment of leprosy. *Microbes Infect.* 2002 Sep;4(11):1193-202.
- Okafor MC. Thalidomide for erythema nodosum leprosum and other applications. *Pharmacotherapy.* 2003 Apr;23(4):481-93.
- Nasca MR et al. Dermatologic and nondermatologic uses of thalidomide. *Ann Pharmacother.* 2003 Sep;37(9):1307-20.
- Sharma NL et al. Deep vein thrombosis: a rare complication of thalidomide therapy in recurrent erythema nodosum leprosum. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2004 Dec;72(4):483-5.
- Villahermosa LG et al. A randomized, double-blind, double-dummy, controlled dose comparison of thalidomide for treatment of erythema nodosum leprosum. *Am J Trop Med Hyg.* 2005 May;72(5):518-26.
- Gerson Oliveira Pennal et al. Thalidomide in the treatment of erythema nodosum leprosum (ENL): systematic review of clinical trials and prospects of new investigations. *An. Bras. Dermatol.* vol.80 no.5 Rio de Janeiro Sept./Oct. 2005
- Haslett PA et al. Effective treatment of erythema nodosum leprosum with thalidomide is associated with immune stimulation. *J Infect Dis.* 2005 Dec 15;192(12):2045-53. Comments in *J Infect Dis.* 2006 Jun 15;193(12):1743-4; author reply 1744-5.
- Crawford CL et al. No role for thalidomide in the treatment of leprosy. *J infect Dis* 2006 Jun 15; 193(12):1743-4; author reply 1744-5.
- Sales AM et al. 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.
- Walker SL et al. The role of thalidomide in the management of erythema nodosum leprosum. *Lepr Rev.* 2007 Sep;78(3):197-215.
- Sharma NL et al. Thalidomide: an experience in therapeutic outcome and adverse reactions. *J Dermatolog Treat.* 2007;18(6):335-40.
- Feuth M et al. Erythema nodosum leprosum in Nepal: a retrospective study of clinical features and response to treatment with prednisolone or thalidomide. *Lepr Rev.* 2008 Sep;79(3):254-69.
- Vetrichevvel TP et al. A case report of venous thrombosis in a leprosy patient treated with corticosteroid and thalidomide. *Lepr Rev.* 2008 Jun;79(2):193-5.
- Medeiros S et al. Hansen's disease in an HIV patient complicated by deep vein thrombosis: a rare complication of thalidomide therapy. *Eur J Dermatol.* 2009 May-Jun;19(3):272-3.
- Rattan R et al. Severe form of type 2 reaction in patients of Hansen's disease after withdrawal of thalidomide: case reports. *Indian J Lepr.* 2009 Oct-Dec;81(4):199-203.
- Van Veen NH et al. Interventions for erythema nodosum leprosum. A Cochrane review. *Lepr Rev.* 2009 Dec;80(4):355-72.
- Kaur I et al. Comparative efficacy of thalidomide and prednisolone in the treatment of moderate to severe erythema nodosum leprosum: a randomized study. *Australas J Dermatol.* 2009 Aug;50(3):181-5. Erratum in *Australas J Dermatol.* 2009 Nov;50(4):307.
- Chaudhry NS et al. Our experience of the use of thalidomide in the steroid-dependent severe erythema nodosum leprosum. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009 Mar-Apr;75(2):189-90.
- Valente Mdo S et al. Thalidomide used by patients with erythema nodosum leprosum. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010 Mar-Apr;43(2):201-4.
- Ahamed R et al. An unexpected case of venous and pulmonary thrombo-embolism in a patient treated with thalidomide for refractory erythema nodosum leprosum: a case report. *Thromb J.* 2011 Jan 18;9(1):2.
- Ishii N et al. Japanese guideline on thalidomide usage in the management of erythema nodosum leprosum. *Nihon Hansenbyo Gakkai Zasshi.* 2011 Sep;80(3):275-85.

5.3.4 Maladie de Crohn¹⁶

Selon le protocole de l'ANSM : « Au vu des données publiées, le rapport bénéfice/risque du thalidomide dans cette indication est présumé favorable dans le cadre d'une RTU.

Concernant les données récentes de l'utilisation du thalidomide dans la maladie de Crohn réfractaire chez l'enfant, les essais suivants ont été conduits :

Une étude rétrospective (Zheng, 2011) chez 6 enfants atteints d'une maladie de Crohn réfractaire aux traitements conventionnels a démontré une efficacité du thalidomide à une dose initiale de 2 mg/kg/jour (ajustement au cours du traitement entre 1 et 3 mg/kg/jour). Une rémission a été atteinte dans les 3 mois avec une très bonne amélioration de la maladie avec une bonne tolérance au traitement.

Une étude (Felipez, 2012) a évalué le thalidomide en rechute chez 12 enfants atteints d'une maladie de Crohn réfractaire après échec des traitements anti-TNF (Age moyen : 10 ans). Cette étude a montré une amélioration clinique significative de la maladie : score Harvey Bradshaw amélioré de 11.8 à 3.9. Une diminution significative de la dose de prednisone, du nombre d'hospitalisation et du taux de chirurgie a également été observée sous traitement par thalidomide. Les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du thalidomide sont les suivants : 42% de neuropathies périphériques (résolue dans les 2 à 3 mois suivant l'arrêt du thalidomide chez 5 patients), aggravation de la maladie pour 17%, 8% de vertiges et 8% de réactions allergiques.

Un essai randomisé versus placebo (Lazzerini, 2013) chez 56 patients atteints de maladies inflammatoires intestinales modérées à sévères et réfractaires aux traitements conventionnels montre un taux de rémission clinique de 46,4% pour le thalidomide (n=13) versus 11,52 pour le placebo (n=3). Auparavant, une étude (Lazzerini, 2007) avait mis en évidence l'intérêt du thalidomide comme traitement efficace dans les maladies inflammatoires intestinales avec une rémission à long terme (34,5 mois en moyenne).

Au vu des données disponibles, le rapport bénéfice/risque du thalidomide dans cette situation est présumé favorable dans le cadre d'une RTU. »

¹⁶ Données publiées dans la maladie de Crohn :

Effect of thalidomide on clinical remission in children and adolescents with refractory Crohn disease: a randomized clinical trial. Lazzerini et al. JAMA. 2013 Nov 27;310 (20):2164-73.

Treatment of pediatric refractory Crohn's disease with thalidomide. Zheng CF, World J Gastroenterol. 2011 Mar 14;17(10):1286-91.

Thalidomide Use and Outcomes in Pediatric Patients with Crohn's Disease Refractory to Infliximab and Adalimumab. Felipez LM, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Jan;54(1):28-33.

Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial. Ehrenpreis ED, Kane SV, Cohen LB, Cohen RD, Hanauer SB. Gastroenterology. 1999 Dec;117(6):1271-7.

An open-label study of thalidomide for maintenance therapy in responders to infliximab in chronically active and fistulizing refractory Crohn's disease. Sabate JM, Villarejo J, Lemann M, Bonnet J, Allez M, Modigliani R. Aliment Pharmacol Ther. 2002 Jun;16(6):1117-24.

An open-label pilot study of low-dose thalidomide in chronically active, steroid-dependent Crohn's disease. Vasilias EA, Kam LY, Abreu-Martin MT, Hassard PV, Papadakis KA, Yang H, Zeldis JB, Targan SR. Gastroenterology. 1999 Dec;117(6):1278-87.

Early studies on the safety and efficacy of thalidomide for symptomatic inflammatory bowel disease. Bariol C, Meagher AP, Vickers CR, Byrnes DJ, Edwards PD, Hing M, Wettstein AR, Field A. J Gastroenterol Hepatol. 2002 Feb;17(2):135-9.

Thalidomide reduces tumour necrosis factor alpha and interleukin 12 production in patients with chronic active Crohn's disease. Bauditz J, Wedel S, Lochs H. Gut. 2002 Feb;50(2):196-200.

Efficacy of long-term treatment with thalidomide in children and young adults with Crohn disease: preliminary results. Facchini S, Candusso M, Martellosi S, Liubich M, Panfili E, Ventura A. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001 Feb;32(2):178-81.

Efficacy and safety of thalidomide in children and young adults with intractable inflammatory bowel disease: long-term results. Lazzerini M, Martellosi S, Marchetti F, Scabar A, Bradaschia F, Ronfani L, Ventura A. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Feb 15;25(4):419-27.

Thalidomide in luminal and fistulizing Crohn's disease resistant to standard therapies. Plamondon S, Ng SC, Kamm MA. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25 : 557-567

Thalidomide for the treatment of recalcitrant oral Crohn's disease and orofacial granulomatosis. Hegarty A, Hodgson T, Porter S. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003 May;95(5):576-85.

Kane S, Stone LJ, Ehrenpreis E. J Clin Gastroenterol. 2002 Aug;35(2):149-50.

Thalidomide in Crohn disease and the risk of peripheral neuropathy. Ahmed M, El-Hadi S, Jenkins HR. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003 Oct;37(4):522.

06 INTERET DE LA SPECIALITE POUR LES PATIENTS

Compte tenu des données disponibles, la commission estime que THALIDOMIDE CELGENE 50 mg, gélule contribue à l'amélioration ou à l'absence de dégradation de l'état de santé du patient dans les indications de la RTU.

07 POPULATION CONCERNEE

Selon l'observatoire des prescriptions mis en place en 2009 et qui couvrent la période du 19 octobre 2009 au 30 sept 2013, THALIDOMIDE a été prescrit chez :

- 604 patients dans les aphtoses sévères,
- 527 patients dans le lupus érythémateux cutané,
- 14 patients dans les réactions lépreuses de type II (érythème noueux lépreux).

La population cible de THALIDOMIDE CELGENE correspond aux enfants de 6 à 17 ans atteints de maladie de Crohn active, sévère, qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par corticoïde, immunosuppresseur et anti-TNF ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés peut être estimée à partir des éléments suivants :

Données d'incidence :

L'incidence annuelle de la maladie de Crohn chez l'enfant en France peut être estimée à partir du registre EPIMAD¹⁷ à 2,3 pour 100 000.

En appliquant ce chiffre à la population des enfants âgés de 6 à 17 ans (données INSEE bilan démographique au 1^{er} janvier 2019, 10 145 973), la population d'enfants atteints de maladie de Crohn peut être estimée à 233 nouveaux cas par an. On ne dispose pas de données permettant d'estimer la proportion de malades sévères non répondeurs aux traitements conventionnels, susceptibles d'être traités par THALIDOMIDE CELGENE.

Le nombre de patients âgés de 6 à 17 ans éligibles à un traitement par THALIDOMIDE CELGENE ne peut donc être estimé avec précision au sein des 233 nouveaux cas par an d'enfants atteints de maladie de Crohn.

08 CONCLUSIONS

Considérant l'ensemble des informations suivantes :

- ▶ du caractère invalidant des maladies concernées par la présente RTU, pouvant entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie,
- ▶ THALIDOMIDE CELGENE pourrait représenter une option thérapeutique indispensable chez les patients relevant des indications de la présente RTU pour améliorer leur état de santé ou éviter leur dégradation permettant ainsi de répondre au besoin thérapeutique identifié,
- ▶ de l'analyse des données d'efficacité et de tolérance disponibles.
- ▶ du fait que l'utilisation de ce médicament ait un intérêt pour les patients,

la commission de la transparence estime bien fondé le renouvellement de la prise en charge à titre dérogatoire de la spécialité à base de thalidomide (THALIDOMIDE CELGENE) dans les indications :

¹⁷ Vernier- Massouille G, Balde M, Salleron J et al. Natural History of Pediatric Crohn's disease: a population based cohort study. Gastroenterology 2008 ; 135 : 1106-1113.

- Traitement des aphtoses sévères, y compris chez les patients HIV positifs et dans la maladie de Behçet, en cas d'échec aux traitements de 1^{ère} intention (traitements locaux et colchicine),
- Traitement des formes cutanées du lupus érythémateux, y compris la maladie de Jessner-Kanof, en 2^{ème} ligne après échec des antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine et chloroquine),
- Traitement des formes aiguës sévères de l'érythème noueux lépreux (réaction lépreuse de type II).
- Traitement de la maladie de Crohn active, sévère chez les enfants de plus de 6 ans qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par corticoïde, immunosuppresseur ou anti-TNF ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

► **Autres demandes**

La commission estime que les données sur l'efficacité et la tolérance issues du suivi des patients traités dans le cadre des indications de la RTU devraient être collectées et analysées.