

Bilan de l'expérience du Thalidomide dans le cadre des ATU.

Février 1997 / Février 2009

Depuis 12 ans, le Thalidomide a été mis à disposition en France dans le cadre d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) de cohorte et nominatives délivrées par l'Afssaps ; ce dispositif permet, de traiter à titre dérogatoire, exceptionnel et temporaire, avec un médicament qui n'a pas (encore) d'autorisation de mise sur le marché (AMM), certains patients atteints de pathologies rares ou graves et en impasse thérapeutique. L'ATU dite de cohorte concerne un groupe de patients traités et surveillés de façon prospective selon des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. L'ATU nominative est accordée pour un seul malade nommément désigné et sous la responsabilité du médecin prescripteur.

ATU DE COHORTE

HISTORIQUE DE L' ATU DE COHORTE DE THALIDOMIDE DEPUIS 1997

Une ATU de cohorte a été octroyée à la spécialité Thalidomide LAPHAL 50mg, gélule, en février 1997 : l'utilisation de thalidomide est strictement limitée aux indications suivantes lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe :

- Réactions lépreuses de type II au cours de la maladie de Hansen dont l'érythème noueux lépreux,
- Aftoses sévères notamment celles observées au cours des infections par le VIH.
- Infiltration lymphocytaire de la peau (maladie de Jessner-Kanoff),
- Lupus érythémateux cutané ayant résisté aux traitements classiques,
- Réactions chroniques du greffon contre l'hôte,

puis en août 2001 pour la forme à 100 mg dans :

- myélome réfractaire et/ou en rechute après au moins une ligne thérapeutique ayant comporté des alkylants lorsque aucune alternative thérapeutique n'existe.

En Juin 2004, les indications ont été harmonisées pour les deux dosages.

En juin 2007, l'indication a été élargie au :

- myélome non traité, en association avec le melphalan et la prednisone, chez les patients de plus de 65 ans ou présentant une contre indication à la chimiothérapie à haute dose.

La dénomination du médicament a été modifiée en 2008 et le dosage 100 mg abandonné : il s'agit alors du Thalidomide PHARMION 50mg.

L'AMM européenne a été octroyée le 16 avril 2008 à la spécialité Thalidomide Pharmion® dans le traitement de première ligne, en association avec le melphalan et la prednisone, des patients d'un âge ≥ 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose.

L'ATU de cohorte de Thalidomide Pharmion a été transférée au laboratoire Celgene le 30 octobre 2008. Par ailleurs l'AMM Européenne du médicament a été transférée à Celgene Europe LTD le 20 octobre 2008.

SYNTHESE DES DONNEES RECUEILLIES AU COURS DE L'ATU DE COHORTE

Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations comprend :

- le recueil des données démographiques,
- la vérification de l'indication prévue dans l'ATU cohorte,

- un bilan pré-thérapeutique comprenant notamment le recueil de l'accord de soins et de contraception signé par les patients, la vérification ou la mise en place d'un moyen efficace de contraception, le dosage d'hCG plasmatique chez les femmes susceptibles de procréer ainsi qu'un examen clinique neurologique et électro-neurophysiologique,
- un suivi de pharmacovigilance et une recherche d'hCG plasmatiques tous les mois chez la femme susceptible de procréer (cf ci-dessous « suivi des femmes susceptibles de procréer »).

Les effets indésirables graves susceptibles d'être dus au Thalidomide doivent être notifiés au laboratoire titulaire de l'ATU cohorte et un suivi national de cette ATU est aussi assuré par le CRPV de Grenoble (également en charge de la pharmacovigilance des ATU nominatives du Thalidomide). Un rapport sur les données recueillies dans le cadre du protocole est fourni par la firme tous les semestres.

Données démographiques

Au total 18 807 patients ont reçu un traitement par Thalidomide dans le cadre des indications de l'ATU dite de cohorte entre février 1997 et la fin du mois de février 2009, soit en 12 ans. Cette population se compose de 49.4% d'hommes d'âge moyen 67.8 ans (6-103 ans) et 50.6% de femmes d'âge moyen 68.5 ans (9-105 ans) [cf tableau 1 pour la répartition par indication, et selon le sexe (tableau 2) et selon les tranches d'âge (tableau 3)]

Sur la période des 6 derniers mois de ce bilan (entre septembre 2008 et février 2009), 3407 patients ont été traités par Thalidomide dans le cadre de l'ATU de cohorte. Parmi ceux-ci, l'indication stricte de l'AMM correspondait à 40.92% des patients (soit 1394 patients). 1274 patients (37.39%) étaient traités pour un myélome réfractaire et/ou en rechute après au moins une ligne thérapeutique ayant comporté des alkylants. L'ATU de cohorte hors myélome multiple concernait 739 patients soit 21.69 %. Parmi ces patients hors-myélome, 61.4% étaient des femmes (454 patientes) dont 253 étaient susceptibles de procréer. Ainsi 34.2% des patients traités dans l'ATU de cohorte dans des indications hors myélome sont des femmes susceptibles de procréer (253/739).

Données de pharmacovigilance

Recueil dans l'ATU de cohorte

1 419 observations d'effets indésirables, médicalement confirmées, ont été rapportées durant ces 12 ans soit un taux de notification de 7,5%.

Parmi ces 1 419 observations, 638 (45% du total des cas) concernent des effets indésirables graves (selon les définitions de l'article R. 5121-153 du décret de pharmacovigilance) dont 272 évolutions fatales et 781 observations (55%) étaient des effets indésirables non graves (cf tableau 4).

Les effets indésirables les plus fréquents dans l'ATU de cohorte étaient :

- Les effets neurologiques : 406 cas (28.6%), les effets indésirables les plus fréquents étant, « neuropathie périphérique » (n=136), « somnolence » (n=39), « neuropathie sensitive périphérique » (n=38), « paresthésie » (n=36), « vertiges » (n=19) et « polyneuropathie » (n=15).

- 397 cas d'effets dits généraux (27,5%), les effets indésirables les plus fréquents étant représentés par une inefficacité de traitement (n=183), une progression de la maladie (n=62), un décès (n=57), une asthénie (n=34) et une détérioration de l'état général (n=10).

Les autres classes de système organe les plus représentées étaient :

- les atteintes cutanées : 81 observations (5.7%), dont 17 atteintes dites « bulleuses » et 34 cas d'éruption.

- les atteintes hématologiques : 72 cas (5%), dont 32 cas de neutropénie

Les autres classes de système organe ont représenté moins de 5% du total des cas :

- les effets thrombo - emboliques veineux et artériels (n=76) chez des patients traités pour myélome dans 59 cas.
 - les effets digestifs (60 cas) dont 19 cas graves comprenant principalement constipation (19), nausées (8), diarrhée (5), péritonite (6), obstruction intestinale (3)
 - troubles rénaux : 48 dont 43 insuffisances rénales.
 - troubles respiratoires : 44 dont 41 graves comprenant principalement une embolie pulmonaire (21).
 - les troubles cardiaques : 43 cas dont 13 cas d'insuffisance cardiaque, 8 bradycardies et 5 infarctus du myocarde.
 - et les infections diverses : 39
- Les autres effets moins nombreux incluaient : vertiges, troubles visuels, atteinte hépatique, hypothyroïdie, arthralgies, myalgies.

73.83% des patients ayant eu un ou plusieurs effets indésirables étaient traités pour un myélome multiple (cf tableau 1) alors que 14.16 % étaient traités pour aptoses et 8.86 % pour lupus. La répartition est comparable à la répartition des indications dans l'ensemble de la population traitée dans ce cadre.

Suivi des femmes susceptibles de procréer

Parmi les 9510 femmes traitées dans l'ATU de cohorte, les tests sérologiques de grossesse n'ont pas été réalisés chez 7878 patientes (82.8 %) car elles ont été considérées comme des femmes non susceptibles de procréer avec principalement un diagnostic de ménopause, hystérectomie, patientes prépubères, mais aussi stérilités de diverses étiologies, salpingectomie bilatérale, ovariectomie, ligature des trompes. Les résultats sont manquants pour 30 patientes.

Une recherche d'hCG plasmatiques afin de dépister au plus tôt une grossesse débutante malgré la contraception est réalisée dans les trois jours précédant la consultation. L'ordonnance mensuelle mentionne la date de réalisation du test sérologique de grossesse et le pharmacien ne délivre qu'après vérification de la réalisation du test, que celui-ci date de moins de 7 jours et qu'il est négatif.

1602 femmes (16.9 %) ont effectué la surveillance mensuelle des béta-hCG.

Au total durant les 12 années d'ATUc, une seule grossesse a été rapportée suivie d'une interruption de grossesse.

ATU NOMINATIVES

Concomitamment à l'ATU de cohorte, des ATU dites nominatives destinées au traitement de patients atteints de pathologies diverses en impasse thérapeutique ont été accordées (cf annexe 2) et notamment myélodysplasie, splénomégalie myéloïde, sarcoïdose cutanée, érythème polymorphe.

Les services hospitaliers dans lesquels ont été réalisées les prescriptions de Thalidomide sont essentiellement des services d'onco-hématologie, de dermatologie, de médecine interne, de néphrologie, de gastro-entérologie, d'immunologie et de pédiatrie.

En 2008, 785 ATU nominatives ont été accordées correspondant à 350 patients traités.

Parmi ces 350 patients, 59 étaient des femmes susceptibles de procréer (17%) pour lesquels les ATU étaient accordées pour une durée d'1 mois permettant à l'Afssaps de vérifier tous les mois le résultat du test sérologique de grossesse.

Aucun cas de grossesse n'a été déclaré à l'Afssaps dans le cadre de ces ATU nominatives.

CONCLUSION

Le profil de sécurité d'emploi est resté stable durant cette période dans le cadre de son utilisation en ATU. Les modifications de l'information sur les données de sécurité d'emploi ont porté essentiellement sur l'ajout en 1999 du risque d'hypotension orthostatique et de neutropénie et en 2002 du risque de syndrome de Lyell et d'accidents thrombo-emboliques faisant suite à son utilisation dans le myélome dans une population plus âgée. Il est comparable à celui issu des essais cliniques et présenté dans le dossier d'AMM.

ANNEXE 1. Bilan chiffré / Thalidomide / ATU de cohorte

Tableau 1 : Répartition par indication du nombre de patients traités et du nombre de patients traités ayant eu un ou plusieurs effets indésirables (EI).

Nbre de patients traités		Indications	Nbre de patients ayant eu un ou pl EI
11615	61,76 %	myélome réfractaire et/ou en rechute	1104
2271	12,07 %	myélome non traité	
2664	14,16 %	aphtoses sévères	148
1666	8,86 %	lupus érythémateux cutanés résistants	131
300	1,60 %	maladies de Jessner-Kanoff	13
193	1,03 %	réactions chroniques du greffon contre l'hôte (GVH)	12
96	0,51 %	réactions lépreuses de type II	0
2	0,01 %	non précisée ¹	11
18807	100%		Total =1419

Tableau 2 : Répartition du nombre de patients traités par indication et selon le sexe

Sexe	Réactions Lépreuses (%)	Aphtoses (%)	Maladie de Jessner-Kanoff (%)	Lupus (%)	Réactions chroniques du greffon contre l'hôte (%)	Myélome réfractaire et/ou en rechute (%)	Myélome non traité (%)	Indication non précisée	Total
Hommes	75 (0,81%)	1387 (14,91%)	182 (1,96%)	478 (5,14%)	133 (1,43%)	5903 (63,51%)	1137 (12,23%)	1 (0,01%)	9296
Femmes	21 (0,22%)	1276 (13,43%)	118 (1,24%)	1188 (12,49%)	60 (0,63%)	5712 (60,06%)	1134 (11,92%)	1 (0,01%)	9510

Tableau 3 : Répartition du nombre de patients traités par indication et par tranche d'âge

	< 18 ans	≥ 18 et ≤ 65 ans	> 65 et ≤ 80 ans	> 80 ans	Non précisé	Total
Réactions lépreuses	1 (1%)	74 (77,1%)	18 (18,8%)	3 (3,1%)	0 (0%)	96
Aphtoses	19 (0,7%)	2057 (77,2%)	383 (14,4%)	191 (7,2%)	14 (0,5%)	2664
Maladie de Jessner-Kanoff	0 (0%)	223 (74,4%)	60 (20%)	16 (5,3%)	1 (0,3%)	300
Lupus	6 (0,4%)	1422 (85,3%)	171 (10,3%)	59 (3,5%)	8 (0,5%)	1666
Réactions chroniques du greffon contre l'hôte	16 (8,3%)	170 (88,1%)	6 (3,1%)	1 (0,5%)	0 (0%)	193
Myélome réfractaire et/ou en rechute	0 (0%)	2600 (22,4%)	5771 (49,7%)	3244 (27,9%)	0 (0%)	11615
Myélome non traité	0	79 (3,5%)	1499 (66%)	693 (30,5%)	0 (0%)	2271

¹ Pour 2 patients, l'indication n'a pas été précisée sur les ordonnances. Pour 11 patients, l'indication n'a pas été précisée sur la déclaration des EI.

Non précisé	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	2
Total	42 (0,2%)	6626 (35,2%)	7908 (42,1%)	4207 (22,4%)	24 (0,1%)	18807

Tableau 4 : Nombre d'observations d'effets indésirables notifiés médicalement confirmés

Nombre total de cas	Nombre total de cas graves	Nombre total de cas d'évolution fatale
1419	638	272

ANNEXE 2 : Pathologies pour lesquelles, en l'absence d'alternatives thérapeutiques, Thalidomide a été utilisé le plus fréquemment dans le cadre du dispositif d'ATU nominative

- Myélodysplasie
- Splénomégalie myéloïde
- Prurigo nodulaire de Hyde
- Lymphome à cellules B
- Sarcoïdose cutanée
- Maladie de Crohn
- Amylose AL
- Erythème polymorphe
- Mélanome malin
- Spondylarthrite ankylosante
- Maladie de Still
- Histiocytose