

2 octobre 2009

L'encadrement de la commercialisation de Thalidomide Celgene™

Anne CASTOT

Chef du service de l'évaluation, de la surveillance du risque, et de l'information sur le médicament

Chantal BELORGEY

*Chef du département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier
Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques.*

Le Thalidomide est un médicament qui a été commercialisé dans de nombreux pays dans les années 1950 en tant que sédatif et a été prescrit à des femmes enceintes comme anti-nauséux. Ce médicament, qui s'est avéré par la suite fortement tératogène a été à l'origine de nombreuses malformations congénitales graves, ce qui a conduit à son retrait du marché en 1962. Depuis 1997, le Thalidomide est délivré dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) pour des patients atteints de pathologies graves ou rares et en impasse thérapeutique. En avril 2008, une AMM européenne a été accordée à la spécialité Thalidomide Celgene™. La commercialisation de ce médicament sur le marché français, à partir du 19 octobre 2009, mettra fin à son utilisation dans le cadre des ATU et sera étroitement encadrée par un plan de gestion des risques spécifique.

Historique

Le Thalidomide a été commercialisé dans de nombreux pays à partir de 1956 en tant que sédatif et pour soulager les nausées et vomissements des femmes enceintes. A la suite de la survenue de malformations congénitales graves, en particulier de phocomélies, le thalidomide a été retiré du marché en 1962. A l'époque, environ 12 000 enfants sont nés avec des malformations congénitales sévères causées par le thalidomide.

Le thalidomide est depuis identifié comme un tératogène puissant, induisant une fréquence élevée (environ 30 %) d'anomalies congénitales graves, potentiellement létales telles que des anomalies des membres supérieurs et/ou inférieurs, des atteintes oculaires et auriculaires, des cardiopathies congénitales, des anomalies rénales. D'autres anomalies ont pu être également rapportées. Ces atteintes sont très variables et dépendent de la période d'exposition au thalidomide au cours de la grossesse.

En dépit de cette tératogénicité avérée, son intérêt dans certaines pathologies graves a conduit à le réutiliser d'abord en 1998 aux Etats-Unis, puis dans d'autres pays. En France, le thalidomide a été réutilisé au début des années 1980 dans le cadre dérogatoire d'une circulaire, puis à partir de 1997 dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) de cohorte¹ et nominatives² délivrées par l'Afssaps pour le traitement de certaines pathologies graves ou rares en l'absence d'alternatives thérapeutiques disponibles ou adaptées. Plus de 18000 patients ont ainsi été traités. Toutefois son utilisation dans le cadre des ATU a été subordonnée au respect de conditions strictes visant notamment à prévenir toute grossesse et comprenant : la délivrance systématique d'une information adaptée aux patients concernés sur le risque tératogène, la signature d'un accord de soin, le respect de mesures contraceptives efficaces et la réalisation de tests de grossesse mensuels pour les femmes susceptibles de procréer. Le contrôle du respect de ces dispositions a été assuré par l'Afssaps et par le titulaire de l'ATU de cohorte.

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) communautaire de Thalidomide Celgene™

En 2001, le thalidomide a fait l'objet d'une désignation de médicament orphelin par la Commission européenne dans diverses pathologies rares. Le 16 avril 2008, après avis favorable du Comité des médicaments à usage humain de

¹ ATU de cohorte : réactions lépreuses de type II au cours de la maladie de Hansen dont l'érythème noueux lépreux, aphtoses 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, myélome réfractaire et/ou en rechute après au moins une ligne thérapeutique ayant comporté des alkylants lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe, 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.

² ATU nominatives : autres indications thérapeutiques
Afssaps – octobre 2009

l'Agence européenne d'évaluation du médicament (EMA), la Commission européenne a délivré une AMM à la spécialité pharmaceutique Thalidomide Celgene™ 50 mg, gélules.

En raison du caractère tératogène puissant du thalidomide, la Commission européenne a, en outre, imposé des conditions spécifiques au titulaire de l'AMM et aux autorités nationales compétentes, et en particulier un plan de gestion et de minimisation des risques conséquent, comprenant la mise en œuvre d'un programme de prévention des grossesses, un programme d'information des professionnels de santé et des patients, des mesures de surveillance du respect des conditions d'utilisation, notamment chez les femmes susceptibles de procréer, ainsi que des mesures de surveillance de l'utilisation en dehors des indications prévues par l'AMM.

Thalidomide Celgene™ est indiqué, en association avec le melphalan et la prednisone, pour le traitement de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome (cancer de la moelle osseuse) multiple non traité ou chez lesquels la chimiothérapie à haute dose est contre-indiquée.

Thalidomide Celgene™ est contre-indiqué chez la femme enceinte ou susceptible de procréer à moins que toutes les mesures ne soient prises pour confirmer l'absence de grossesse à l'initiation du traitement et éviter toute grossesse pendant le traitement et le mois suivant son arrêt (contraception efficace et tests sérologiques). Des exemples de méthode efficace de contraception dans le cadre du traitement figurent dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'AMM. Chez les femmes susceptibles de procréer, l'utilisation des oestroprogestatifs n'est pas recommandée. Chez les hommes, en raison du passage dans le sperme, le port du préservatif est obligatoire en cas de rapport sexuel avec une femme susceptible de procréer ne suivant pas de traitement contraceptif efficace ou une femme enceinte.

Le traitement doit être administré, de préférence le soir en prise unique, pendant ou en dehors des repas, à la posologie de 200 mg par jour, par voie orale. Un nombre maximum de 12 cycles de 6 semaines doit être pratiqué. La durée maximale du traitement pour une prescription est de 4 semaines pour les femmes susceptibles de procréer et de 12 semaines pour les hommes et les femmes non susceptibles de procréer.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$), imputables au thalidomide, sont des troubles hématologiques (neutropénie, leucopénie, lymphopénie, thrombopénie, anémie), une somnolence, une constipation, des troubles de la sensibilité (dysesthésie, paresthésie), des tremblements, des vertiges, des œdèmes périphériques et des neuropathies périphériques de type sensitive (dysesthésie, paresthésie).

Les effets indésirables les plus graves observés ont été des accidents thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire), des neuropathies périphériques, des réactions cutanées graves (syndrome de Stevens Johnson et syndrome de Lyell), des syncopes, des bradycardies, des vertiges.

La neuropathie périphérique est un effet indésirable très fréquent, potentiellement grave, associé au traitement par thalidomide, pouvant entraîner des lésions irréversibles et survenant généralement à la suite d'un traitement prolongé. Un examen clinique et neurologique avant le début du traitement par thalidomide et une surveillance régulière pendant le traitement afin de détecter tout symptôme de neuropathie sont recommandés. En cas de survenue de neuropathies périphériques, la posologie doit être adaptée selon les recommandations du RCP ou le traitement interrompu si les troubles sont invalidants ou s'il existe un retentissement sur les activités quotidiennes.

En raison du risque accru d'accidents thromboemboliques, un traitement préventif doit être instauré au moins pendant les 5 premiers mois du traitement, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de thrombose supplémentaires. La survenue d'une thrombose veineuse impose l'interruption du traitement et la mise en place d'un traitement anticoagulant.

Le profil de sécurité de Thalidomide Celgene™ n'a pas été étudié chez l'insuffisant hépatique ou rénal.

Spécificités nationales de l'autorisation de mise sur le marché

Afin d'assurer la continuité du traitement et de la prise en charge des patients dans les indications précédentes des ATU et non prévues à ce jour par l'AMM, un dispositif spécifique de prescription, de délivrance et de prise en charge dérogatoire a été mis en place par le Ministère de la santé et des sports et par l'Afssaps.

Thalidomide Celgene™ est soumis à prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie en médecine interne, en dermatologie, en gastro-entérologie, en néphrologie ou en stomatologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement (notamment des tests de grossesse mensuels pour les femmes susceptibles de procréer). Sa dispensation est en outre réservée aux pharmaciens hospitaliers (rétrocession).

Par ailleurs, Thalidomide Celgene™ pourra être prescrit dans des situations cliniques non validées par l'AMM mais pour lesquelles des ATU étaient accordées avant l'arrivée sur le marché de Thalidomide Celgene™. A titre dérogatoire, sa prise en charge dans le cadre de ces indications sera autorisée au titre l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité Afssaps – octobre 2009

sociale. Néanmoins, le plan de gestion des risques et les conditions particulières de prescription et de délivrance qui accompagne la commercialisation de Thalidomide Celgene™, notamment le plan de prévention des grossesses en raison du risque de malformations congénitales, s'appliquent à chacune de ces indications.

Des mesures d'accompagnement pour informer les professionnels et suivre les patients

Compte tenu de l'histoire du thalidomide et de ses nombreux effets indésirables, l'Afssaps accompagne la mise sur le marché français de Thalidomide Celgene™, prévue le 19 octobre 2009, d'un plan de gestion des risques et de conditions de prescription et de délivrance spécifiques.

En effet, dans le prolongement du plan de gestion des risques européen, l'Afssaps met en place au niveau national un plan de gestion des risques, notamment pour informer les professionnels et suivre l'ensemble des patients et des utilisations, y compris celles qui sont hors AMM.

Les différentes dispositions du PGR mis en œuvre au niveau national sont les suivantes :

- un suivi national de pharmacovigilance en collaboration avec le réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance ;
- la mise à disposition par le laboratoire 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 complété ; en raison du caractère tératogène (risque de malformations congénitales) puissant du thalidomide. Les patients devront présenter leur carnet de suivi à chaque consultation et lors de chaque délivrance. Les résultats des tests de grossesse mensuels obligatoires y seront notamment indiqués.
 - Une fiche de signalement des grossesses.
- un observatoire des prescriptions (y compris de l'utilisation hors AMM), tenu par Celgene à la demande des autorités sanitaires, et visant à recueillir les caractéristiques des patients traités, à documenter les indications de prescriptions de Thalidomide Celgene™ ainsi que le respect du plan de prévention des grossesses et des conditions de prescription et de délivrance dans les conditions réelles d'utilisation. Cette étude prospective sera exhaustive et menée dans tous les établissements hospitaliers prescrivant ou dispensant Thalidomide Celgene™ .
La participation à l'Observatoire est obligatoire pour tout médecin prescrivait et tout pharmacien dispensant le médicament, conformément aux conditions de prescription et de délivrance fixées par l'Afssaps. Lors de l'initiation d'un traitement par Thalidomide Celgene™, une fiche initiale de recueil sera renseignée par le médecin prescripteur, remise au patient avec l'ordonnance, et le patient se chargera de la transmission à la pharmacie hospitalière pour qu'elle soit complétée. Cette fiche de recueil d'informations fera ensuite l'objet d'un traitement informatique. Les documents nécessaires à la bonne conduite de cet Observatoire sont contenus dans le kit d'information adressé aux prescripteurs et aux pharmaciens hospitaliers.
Pour les femmes susceptibles de procréer, le respect du plan de prévention des grossesses sera documenté tous les mois.
Une synthèse des données recueillies dans le cadre de ce dispositif sera adressée tous les trois mois par le laboratoire Celgene à l'Afssaps. Un retour d'information régulier sur le déroulement de cette étude à l'attention des professionnels de santé concernés sera assuré par l'Afssaps.

L'analyse des informations issues de ce suivi permettra de s'assurer du respect des conditions de prescription et de délivrance de Thalidomide Celgene™ notamment vis-à-vis du plan de prévention des grossesses. Si l'exploitation des données met en évidence des insuffisances dans la mise en œuvre de ce suivi, celles-ci seront signalées à l'Afssaps qui prendra, le cas échéant, les mesures correctrices adaptées permettant de garantir la sécurité d'utilisation du produit. Ces mesures pourront notamment consister en des actions de communication et de sensibilisation en direction des prescripteurs et des pharmaciens hospitaliers.