

Thalidomide - Point d'information après quinze mois de commercialisation

Quinze mois après la commercialisation de THALIDOMIDE CELGENE en France, l'Afssaps présente les données de l'observatoire des prescriptions et des délivrances, ainsi que le bilan du suivi national de pharmacovigilance. Les données de l'observatoire montrent que THALIDOMIDE CELGENE est majoritairement bien utilisé et que le plan de prévention des grossesses est respecté. Aucune grossesse n'a été détectée chez les 304 femmes susceptibles de procréer traitées par THALIDOMIDE CELGENE. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié au cours de la première année de commercialisation de THALIDOMIDE CELGENE en France. L'Afssaps rappelle qu'un tel programme ne peut être efficace que s'il obtient l'adhésion de l'ensemble des acteurs (prescripteurs, pharmaciens et patients).

THALIDOMIDE CELGENE a obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne (AMM) en avril 2008 dans le traitement des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple (MM) non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose¹. En raison de ses effets tératogènes notamment, la commercialisation s'est accompagnée d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) européen et national. Ce dernier comprend :

- un Plan de Prévention des Grossesses (PPG),
- une participation obligatoire pour tout médecin prescrivait et tout pharmacien délivrant THALIDOMIDE CELGENE à un observatoire prospectif ayant pour objectif de suivre l'utilisation du médicament dans la pratique clinique et de s'assurer du respect du PPG, quelle que soit l'indication thérapeutique pour laquelle il est prescrit.
- un suivi de son utilisation en vie réelle
- un suivi national de pharmacovigilance.

THALIDOMIDE CELGENE a été mis sur le marché en France le 19 octobre 2009. Auparavant, le médicament avait été mis à disposition dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation de cohorte et nominatives délivrées par l'Afssaps. Afin de permettre aux patients de continuer de bénéficier d'un traitement par THALIDOMIDE CELGENE dans des indications différentes de celle de l'AMM, un dispositif spécifique de prise en charge dérogatoire a été mis en œuvre sur la base d'un arrêté pris en application de l'article L. 162-17-2-1 du Code de la Sécurité Sociale. Cet arrêté liste les 18 indications autorisées à la prise en charge dérogatoire après avis de la Haute Autorité de Santé et consultation de l'Afssaps.

Un peu plus d'un an après sa commercialisation, l'Afssaps présente les données de l'observatoire des prescriptions et des délivrances ainsi que le bilan de pharmacovigilance. Ces données mettent en évidence un certain nombre de points :

L'observatoire des prescriptions et des délivrances recense 3646 patients exposés dont 46,7% ont reçu THALIDOMIDE CELGENE dans l'indication de l'AMM et 51,1% pour une indication prise en charge à titre dérogatoire.

- La très grande majorité des prescripteurs (90,4%) était autorisée à prescrire THALIDOMIDE CELGENE. En particulier, 5,6% des prescripteurs non habilités étaient des rhumatologues qui, dans certains établissements de santé, prennent en charge certains patients atteints de myélome multiple.
- Une prescription de THALIDOMIDE CELGENE a été observée chez 20 enfants (0,5%) principalement pour aphotose sévère ou lupus érythémateux cutané résistant. Cependant, quelques cas d'indications hors AMM et hors article 56 sont retrouvés.

¹ Il est soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie, médecine interne, dermatologie, gastroentérologie, néphrologie ou stomatologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

- Aucune grossesse n'a été détectée chez les 304 femmes (8,3%) susceptibles de procréer traitées essentiellement pour des indications dermatologiques prises en charge à titre dérogatoire. Pour ces patientes, 90% des délivrances se sont faites dans les conditions d'AMM. Cependant, quelques cas de non respect du délai entre la date de réalisation du test de grossesse et la date de délivrance sont à déplorer.

Le bilan de Pharmacovigilance a identifié 52 cas d'événements indésirables depuis la mise sur le marché français parmi lesquels 31 cas sont considérés comme graves. Une grande majorité des cas est déjà connue comme les neuropathies et les accidents thrombo-emboliques.

L'Afssaps rappelle aux professionnels de santé que, quelle que soit l'indication, chez les femmes ou jeunes filles susceptibles de procréer, les prescriptions de THALIDOMIDE CELGENE sont limitées à 4 semaines de traitement et que la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription. Un nouveau test de grossesse sous contrôle médical doit être effectué toutes les 4 semaines et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement. Ces tests de grossesse doivent être effectués le jour de la consultation dédiée à la prescription ou dans les 3 jours précédents. La délivrance doit avoir lieu au plus tard 7 jours après la prescription. La transmission de ces informations dans le cadre de l'observatoire des prescriptions est obligatoire.

Au total, l'ensemble de ces résultats montre que THALIDOMIDE CELGENE est bien utilisé et le PPG respecté. Ces résultats confirment l'efficacité de l'observatoire qui assure une traçabilité de l'ensemble des patients traités. L'Afssaps rappelle qu'un tel programme ne peut être efficace que s'il obtient l'adhésion de l'ensemble des acteurs (prescripteurs, pharmaciens et patients).

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié au cours de la première année de commercialisation de THALIDOMIDE CELGENE en France. Les données de Pharmacovigilance observées sont conformes au profil de sécurité connu.

THALIDOMIDE CELGENE est commercialisé dans la majorité des autres pays européens qui ont également mis en place des mesures de minimisation des risques en accord avec le PGR européen.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave et/ou inattendu doit obligatoirement être immédiatement déclaré par les professionnels de santé aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).

Informations issues de l'observatoire des prescriptions de THALIDOMIDE CELGENE (bilan réalisé au 31/10/2010)

Prescripteurs

Un total de 3646 fiches initiales de traitement a été complété par 1279 prescripteurs et 414 pharmacies. Les hématologues constituent la majorité des prescripteurs (457), suivis par les internistes (281), les dermatologues (242) et les oncologues (106).

On note un certain nombre d'autres spécialistes (non inclus dans la liste des médecins autorisés), en particulier 71 rhumatologues. Cette situation a déjà été portée à la connaissance de l'Afssaps par les rhumatologues concernés et l'opportunité des les inclure dans la liste des médecins habilités à prescrire est en cours d'examen.

Catégories de patients

Sur 3646 fiches complétées (3626 adultes et 20 enfants), 1747 patients sont de sexe masculin dont 8 garçons de moins de 18 ans, 1595 sont des patientes non susceptibles de procréer dont 6 âgées de moins de 18 ans et 304 sont des patientes susceptibles de procréer dont 6 âgées de moins de 18 ans.

Indications thérapeutiques

Dans l'ensemble de la population traitée,

- 1702 patients (46.7%) ont reçu THALIDOMIDE CELGENE dans l'indication de l'AMM

- 1863 patients (51.1%) ont bénéficié d'un traitement pour une indication prise en charge à titre dérogatoire, notamment 881 (24,2%) pour un myélome multiple réfractaire ou en rechute, 372 (10,2%) pour une aphotose sévère, 288 (7,9%) pour un lupus érythémateux cutané résistant.

- 81 patients (2,2%) ont reçu THALIDOMIDE CELGENE pour une autre indication dont 26 patients souffrant d'un myélome multiple en traitement post greffe et 8 atteints d'une maladie de Rendu-Osler.

Les indications chez les patientes susceptibles des procréer sont essentiellement dermatologiques et comprennent notamment : 125 lupus érythémateux cutanés résistants, 101 aphotoses sévères et 13 prurigos de Hyde.

20 enfants ont été traités par THALIDOMIDE CELGENE depuis sa mise sur le marché. Les indications principales sont l'aphtose sévère et le lupus érythémateux cutané résistant.

Suivi des femmes susceptibles de procréer

Les informations recueillies sur la fiche initiale de traitement concernent les délais entre le test de grossesse, la prescription et la délivrance du traitement ainsi que la vérification de la négativité des tests. 90% des délivrances ont été effectuées dans les 10 jours suivant la réalisation du test de grossesse négatif.

Grossesses

Aucune grossesse n'a été rapportée en France depuis la mise sur le marché du médicament en octobre 2009.

Suivi renforcé de pharmacovigilance

Bilan de notification des événements indésirables au 18 octobre 2010

Depuis la commercialisation et jusqu'au 18 octobre 2010, 52 cas d'événements indésirables, dont 31 événements indésirables graves, ont été rapportés et analysés par la Pharmacovigilance.

Les observations concernent des patients âgés en moyenne de 69,3 ans et traités en majorité (x%) pour un myélome. Lorsque précisée, la posologie de THALIDOMIDE CELGENE était le plus souvent inférieure à la posologie recommandée (≤ 100 mg dans 61,5 % des cas).

Les effets indésirables rapportés sont survenus dans un délai moyen de 4 mois. Il s'agit le plus souvent d'atteintes neurologiques (27,1 %, 14 cas), en particulier des neuropathies périphériques bien connues avec ce médicament. Les effets indésirables vasculaires à type d'accidents thrombo-emboliques artériels (3 cas) ou veineux (7 cas) représentent 18,5% des événements rapportés. Il s'agit de 7 cas de thrombose veineuse parmi lesquelles 5 phlébites profondes dont une compliquée d'embolie pulmonaire. Pour les accidents thrombotiques artériels, il s'agit d'un cas de thrombose cérébrale, un cas d'infarctus cérébral ischémique et un accident vasculaire cérébral. Pour la majorité de ces cas, au moins un facteur de risque de thrombose était associé, le myélome ainsi que plusieurs de ses traitements étant considérés comme des facteurs favorisants. Ce risque peut être minimisé par la mise en place d'un traitement thromboprophylactique par une héparine de bas poids moléculaire ou la warfarine, comme cela est mentionné dans le RCP.

Quatre cas graves d'atteintes hématologiques à type de pancytopénie et neutropénie ont également été notifiés. Les autres effets indésirables rapportés sont le plus souvent bénins, à type d'éruptions cutanées, bradycardie, troubles anxio-dépressifs.

L'évolution des événements rapportés est favorable dans environ la moitié des cas, en cours ou inconnue dans les autres cas. Les deux observations d'évolution fatale (cause du décès inconnue) sont mal documentées.

L'analyse des données de pharmacovigilance disponibles depuis la commercialisation de THALIDOMIDE CELGENE confirme le profil de sécurité d'emploi constaté au moment de l'autorisation de mise sur le marché.

Liste des indications prises en charge à titre dérogatoire

Myélome multiple réfractaire et/ou en rechute
Myélofibrose (Splénomégalie myéloïde)
Myélodysplasie
Lymphome du manteau
Amylose à chaîne légère (AL)
Aphthose sévère
Lupus érythémateux cutanés résistants
Prurigo nodulaire
Sarcoïdose cutanée
Maladie de Jessner-Kanof
Erythème polymorphe récidivant et récurrent subintrait
Erythème noueux lépreux (Réactions lépreuses de type II)
Histiocytose à cellules de Langerhans
Mélanome métastatique
Lichen érosif buccal
Scléromyxoedème
Maladie de Still chez l'enfant et l'adulte jeune (Arthrite idiopathique juvénile systémique)
Maladie de Crohn