

### Thalidomide et risque de cancer secondaire hématologique

Près de 40 mois après la commercialisation du thalidomide dans le traitement du myélome multiple, une augmentation du risque de cancer secondaire hématologique a été mise en évidence au cours d'un essai clinique, conduisant le laboratoire Celgène, en accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et l'Agence européenne des médicaments (EMA), à attirer l'attention des professionnels de santé sur ce risque et à compléter le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Il est rappelé que, depuis sa commercialisation en France en 2009, Thalidomide Celgène fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance et un observatoire des prescriptions et des délivrances a été mis en place en raison des risques d'effets indésirables de ce produit et de sa tératogénicité. Ce dispositif permet d'exercer une surveillance renforcée et une bonne traçabilité des patients traités.

Retiré du marché en 1962 en raison de la survenue de malformations congénitales graves, le thalidomide a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en avril 2008 et est de nouveau commercialisé en France depuis octobre 2009 par le Laboratoire Celgène (gélule à 50 mg). Il est indiqué, en association avec le melphalan et la prednisone, pour le traitement 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<sup>1</sup>.

Le thalidomide était auparavant mis à disposition dans le cadre d'autorisations temporaires de cohorte et nominatives. Pour permettre aux patients de continuer à bénéficier de ce traitement dans des indications différentes que celle de l'AMM, un dispositif de prise en charge dérogatoire pris en application de l'article L.162-17-2-1 du Code de la Sécurité Sociale a été mis en œuvre via un arrêté publié en octobre 2009 pour 18 indications de dermatologie, rhumatologie et hématologie. Ces indications sont actuellement en cours de réévaluation.

Afin de sécuriser l'ensemble des prescriptions, un plan de gestion des risques (PGR) européen et national a été mis en place et comprend :

- un plan de prévention des grossesses (PPG),
- un observatoire des prescriptions et des délivrances,
- un suivi national de pharmacovigilance.

Deux premiers bilans des données de pharmacovigilance et de l'observatoire des prescriptions et des délivrances ont été réalisés fin 2010 et fin 2011 par le Centre régional de pharmacovigilance de Fernand Widal.

Le dernier de ces bilans porte sur les 26 premiers mois de commercialisation (19/10/2009 – 31/12/2011).

L'observatoire des prescriptions et des délivrances recense 5693 patients exposés. Il s'agit de 2713 hommes (47,65 %), 2948 femmes (51,78 %) dont 423 en âge de procréer et 32 enfants (0,55 %).

- 48,37% des patients ont reçu Thalidomide Celgène dans l'indication de l'AMM et 46,67% dans une indication prise en charge à titre dérogatoire ;
- une prescription de Thalidomide Celgène a été observée chez 32 enfants, principalement pour Aphotose sévère ou Lupus érythémateux cutané résistant ;
- aucune grossesse n'a été détectée chez les 423 femmes susceptibles de procréer traitées essentiellement pour des indications dermatologiques prises en charge à titre dérogatoire.

<sup>1</sup> Il est soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie, en médecine interne, en dermatologie, en gastro-entérologie, en néphrologie ou stomatologie, ou aux médecins compétents en cancérologie

Au total, l'ensemble de ces résultats montre que Thalidomide Celgène 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.

Le bilan de Pharmacovigilance recense toutes les notifications reçues du laboratoire Celgène et toutes les observations validées dans la base nationale de pharmacovigilance

116 observations ont été validées dont 77 sont des cas « graves » incluant 162 effets indésirables (101 « graves » et 61 « non graves »). Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont déjà connus comme des effets neurologiques (20,37 %), des événements thromboemboliques (14,45 %) et des affections de la peau et du tissu sous-cutané (13,58 %).

Durant cette période, 3 cas de cancer (2 leucémies aiguës et 1 carcinome cutané) ont été rapportés chez des patients traités pour myélome. Ce risque fait l'objet d'un suivi particulier au niveau européen et il a été demandé aux investigateurs des essais cliniques un suivi à plus long terme des patients ainsi que la déclaration de tout cas de cancer.

### **Risque accru de cancer secondaire hématologique associé au thalidomide**

C'est l'analyse détaillée de l'étude clinique en cours MM-020<sup>2</sup> qui a montré une fréquence plus élevée de leucémie aiguë myéloblastique et de syndromes myélodysplasiques chez les patients qui recevaient l'association melphalan, prednisone et thalidomide (1,8 %) en comparaison aux patients qui recevaient l'association lénalidomide et dexaméthasone (0,3 %). Le risque de cancer secondaire hématologique a augmenté avec le temps, passant de 2 % après 2 ans de traitement à 4 % après 3 ans. Le laboratoire Celgène a récemment informé les professionnels de santé de ce risque de cancer hématologique associé au thalidomide et le résumé des caractéristiques du produit (RCP) a été révisé en conséquence.

Le suivi des données de pharmacovigilance avait déjà permis d'apporter les modifications suivantes au RCP de Thalidomide Celgène :

- Avril 2011 : risque accru d'événements thromboemboliques artériels (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux), particulièrement au cours des 5 premiers mois de traitement et risque d'aggravation des symptômes de la maladie de Parkinson.
- Octobre 2011 : risque de troubles menstruels (dont aménorrhée), d'infections graves, de bloc auriculo-ventriculaire, de fibrillation auriculaire, de pancréatite et de convulsion.
- Août 2012 : risque accru de réactions allergiques (hypersensibilité, angioedème / urticaire).

Un nouveau bilan des données de suivi sera diffusé au cours du premier trimestre 2014.

L'ANSM rappelle que tout effet indésirable doit obligatoirement être immédiatement déclaré par les professionnels de santé aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).

### **Lire aussi**

Information importante de pharmacovigilance relative au risque de cancers secondaires hématologiques chez les patients traités par le thalidomide. Lettre aux professionnels de santé - avril 2013.

Bilan de notification des effets indésirables au 31/12/2011. Bilan de l'observatoire des prescriptions au 31/12/2011.

<sup>2</sup> Étude de phase III multicentrique, randomisée en ouvert, en trois bras, visant à déterminer l'efficacité et la sécurité du lénalidomide (Revlimid®) plus dexaméthasone à faible dose administrés jusqu'à la progression de la maladie ou pendant 18 cycles de quatre semaines par rapport à l'association de melphalan, prednisone et thalidomide administrée pendant 12 cycles de six semaines chez des patients présentant un myélome multiple de novo âgés de 65 ans et plus ou qui ne sont pas candidats à une autogreffe de cellules souches.