

### THALIDOMIDE CELGENE : bilan après quatre ans de commercialisation

**Quatre ans après la commercialisation de THALIDOMIDE CELGENE en France, l'ANSM présente les données de l'observatoire des prescriptions, ainsi que le bilan du suivi national de pharmacovigilance (Bilan réalisé au 31 décembre 2013). Les données de l'observatoire montrent que le plan de prévention des grossesses est respecté et qu'aucune grossesse n'a été détectée chez les 641 femmes en âge de procréer traitées par THALIDOMIDE CELGENE. Le suivi national de pharmacovigilance n'a pas identifié de nouveau signal de sécurité.**

THALIDOMIDE CELGENE a obtenu une autorisation européenne de mise sur le marché (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 dose. THALIDOMIDE CELGENE 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 de 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.

La commercialisation s'est accompagnée d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) européen et national notamment en raison de ses effets tératogènes. 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 ;
- un suivi national de pharmacovigilance (CRPV Fernand Widal).

THALIDOMIDE CELGENE a été mis sur le marché en France le 19 octobre 2009. Au 31 Décembre 2013, un peu plus de quatre ans après sa commercialisation, l'ANSM présente les données de ce suivi renforcé.

**Le Plan de prévention des grossesses (PPG) (ANNEXE)** est respecté avec une bonne traçabilité. Aucune grossesse n'a été détectée chez les 641 femmes susceptibles de procréer traitées par THALIDOMIDE CELGENE. Un seul cas de grossesse d'évolution favorable a été notifié chez une partenaire d'un patient traité. A noter 3 tests de grossesse manquants parmi les 641 femmes.

**L'observatoire des prescriptions (ANNEXE)** recense 8642 patients exposés dont 55.8% ont reçu THALIDOMIDE CELGENE dans l'indication de l'AMM, 42.4% pour une des 18 indications hors AMM prises en charge à titre dérogatoire depuis 2009 dans le cadre de l'article L.162-17-2-1 du code de la sécurité sociale et 0.8 % dans une indication « autre ».

La très grande majorité des prescripteurs (89,8%) était autorisée à prescrire THALIDOMIDE CELGENE. Pour les 641 femmes en âge de procréer et les 49 enfants qui ont reçu du THALIDOMIDE CELGENE, les indications étaient essentiellement dermatologiques (aphtose sévère ou lupus érythémateux cutané résistant).

**Le Suivi National de Pharmacovigilance** : au cours de ces quatre années de commercialisation, les chiffres de vente de THALIDOMIDE CELGENE, en nombre de boîtes, ont chuté d'environ 33%. Au 31 décembre 2013, 8642 patients ont reçu THALIDOMIDE CELGENE. Le bilan de Pharmacovigilance a identifié 212 cas d'effets indésirables (EI) depuis la mise sur le marché français, correspondant à 284 effets indésirables (185 graves et 99 non graves). 22% de ces effets étaient neurologiques, 15% cutanés et 14% thrombo-emboliques.

Au total, 2 enfants ont présenté un EI (neuropathie et éruption cutanée).

Concernant les EI d'intérêt (événements thrombo-emboliques, neuropathie, bradycardie et syncope, cancers secondaires) et les EI dans l'utilisation hors AMM, leur taux de notification est stable au cours du temps. Les données de pharmacovigilance dans les utilisations AMM et hors AMM sont conformes au profil de tolérance actuellement établi dans le Résumé des Caractéristiques du produit.

**Encadrement des prescriptions non conformes à l'AMM** : l'arrêté permettant la prise en charge des 18 situations hors AMM à titre dérogatoire dans le cadre de l'article L.162-17-2-1 du code de la sécurité sociale paru en octobre 2009 est caduque depuis le 31 décembre 2013. Les situations hors AMM correspondantes ont fait l'objet d'une réévaluation\*\* par l'ANSM en 2012. A ce jour, seules les 4 situations suivantes ont été retenues en vue de l'élaboration d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation\* (RTU) :

- aphoses sévères, y compris chez les patients HIV positifs et dans la maladie de Behçet, en cas d'échec aux traitements de 1<sup>ère</sup> intention (traitements locaux et colchicine) ;
- formes cutanées du lupus érythémateux, y compris la maladie de Jessner-Kanof, en 2<sup>ème</sup> ligne après échec des antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine et chloroquine) ;
- formes aiguës sévères de l'érythème noueux lépreux (réaction lépreuse de type II) ;
- maladie de Crohn réfractaire chez l'enfant.

Cette RTU est en cours d'élaboration et sera publiée sur le site Internet de l'ANSM.

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 :**

Compte rendu du Comité technique de pharmacovigilance de juillet 2014 :

[http://ansm.sante.fr/content/download/69855/890987/version/1/file/CR\\_CT012014073\\_Pharmacovigilance\\_08-07-2014.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/69855/890987/version/1/file/CR_CT012014073_Pharmacovigilance_08-07-2014.pdf)

Point d'information Thalidomide Celgene du 17/02/2011

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Thalidomide-bilan-apres-apres-quinze-mois-de-commercialisation-Point-d-information>

Point d'information Thalidomide Celgene du 15/04/2013

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Thalidomide-et-risque-de-cancer-secondaire-hematologique-Point-d-information>

\* Compte rendu de la Commission évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé N°7 du 30/01/ 2014 :

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/971e0d94f0be7052eee8ecb4703824e5.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/971e0d94f0be7052eee8ecb4703824e5.pdf)

\*\* Comptes rendus des commission d'AMM d'avril et de juillet 2012 :

Commission d'AMM du 12/07/2012

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/06e4f6d0e432c5e7601e054797c9c519.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/06e4f6d0e432c5e7601e054797c9c519.pdf)

Commission d'AMM du 12/04/2012

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/bd15a41df7537ee446e07905144c83dd.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bd15a41df7537ee446e07905144c83dd.pdf)

## ANNEXE

### Informations issues de l'observatoire des prescriptions de THALIDOMIDE CELGENE (bilan réalisé au 31/12/2013)

Au 31 décembre 2013, d'après les données de l'observatoire transmises par la firme, 8 642 patients ont été traités par THALIDOMIDE CELGENE en France depuis le début de sa commercialisation (19 octobre 2009).

#### Prescripteurs

8642 fiches initiales de traitement ont été complétées par 2095 prescripteurs et 509 pharmacies. La très grande majorité des prescripteurs (89,8%) était autorisée à prescrire THALIDOMIDE CELGENE.

#### Catégories de patients

Sur 8642 fiches complétées (8593 adultes et 49 enfants), 4195 patients sont de sexe masculin dont 26 garçons de moins de 18 ans, 4447 patients sont de sexe féminin dont 3806 sont des patientes non susceptibles de procréer dont 9 âgées de moins de 18 ans et 641 sont des patientes susceptibles de procréer dont 14 âgées de moins de 18 ans.

#### Indications thérapeutiques

Dans l'ensemble de la population traitée,

- 4819 patients (55.8%) ont reçu THALIDOMIDE CELGENE dans l'indication de l'AMM ;
- 3663 patients (42.4%) ont reçu THALIDOMIDE CELGENE pour une des indications hors AMM prises en charge à titre dérogatoire jusqu'en décembre 2013 (article L.162-17-2-1 du code de la sécurité sociale), notamment 1729 (20%) pour un myélome multiple réfractaire ou en rechute, 620 (7.2%) pour une aphotose sévère et 546 (6.3%) pour un lupus érythémateux cutané résistant.
- 160 patients (1.85%) ont reçu THALIDOMIDE CELGENE pour une indication « autre » dont 54 pour des affections dermatologiques et 29 pour des affections tumorales.

Les indications chez les patientes susceptibles de procréer sont essentiellement dermatologiques avec 230 patientes traitées pour un lupus érythémateux cutané résistant (35.9%) et 182 traitées pour une aphotose sévère (28.4%).

Les 49 enfants traités par THALIDOMIDE CELGENE ont également, pour la majorité, des pathologies dermatologiques: 20 patients sont traités pour une aphotose sévère (40.8%), 7 pour un lupus érythémateux cutané résistant (14.3%). 8 patients sont par ailleurs traités pour une maladie de Crohn (16.3%).

#### Suivi des femmes susceptibles de procréer

Le programme de prévention des grossesses prévu dans le plan de gestion de risque est respecté avec une bonne traçabilité. Seuls 3 tests de grossesse sont manquants parmi les 641 femmes en âge de procréer.

#### Grossesses

Un cas de grossesse, d'évolution favorable a été notifié chez la partenaire d'un patient traité par du THALIDOMIDE CELGENE et qui aurait été exposée durant les 15 premiers jours de grossesse.

Au total, depuis le bilan précédent (en date du 31/12/2011), environ 3000 patients supplémentaires ont été traités par THALIDOMIDE CELGENE. La proportion de patients traités dans l'indication de l'AMM a augmenté (56% vs 48%). Hormis la répartition des indications, l'ensemble des données à fin 2013 concorde avec les données précédemment recueillies.