

Celgene
96 Boulevard Haussmann
75008 Paris, France
Tel. +33 (0) 1 53 42 43 51
Fax +33 (0) 1 53 42 43 20

Paris, le 25 septembre 2009

Objet : Mise sur le marché de THALIDOMIDE Celgene 50 mg, gélule (thalidomide), informations importantes sur le bon usage et la surveillance du traitement

Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), Celgene vous informe de la mise à disposition, le 19 octobre de THALIDOMIDE Celgene 50 mg, gélule.

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 multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose.

THALIDOMIDE Celgene est soumis à une 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. Il nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. Sa dispensation est en outre réservée aux pharmacies hospitalières (rétrocession).

Pour permettre la poursuite de la prise en charge du traitement dans certaines indications ayant précédemment fait l'objet d'Autorisation temporaires d'utilisation (ATU), un arrêté ministériel sur avis de la HAS et de l'Afssaps a été adopté pour une prise en charge dérogatoire.

Compte tenu de sa **tératogénicité** chez l'Homme et des risques avérés d'effets indésirables (neuropathie périphérique, risque thrombo-embolique veineux, réactions cutanées, somnolence, bradycardie/syncope) de THALIDOMIDE, un plan de gestion des risques a été mis en place pour ce médicament à la demande des autorités sanitaires. Il comprend en particulier un **Plan de Prévention des Grossesses**, la surveillance des autres risques liés à l'utilisation de ce médicament, la mise en place d'un observatoire des prescriptions et la diffusion d'outils d'information et d'éducation. Le plan de prévention des grossesses et l'observatoire de prescription, s'applique à chacune des prises en charge dérogatoires.

Ces outils sont regroupés dans un **kit d'information destiné aux prescripteurs et aux pharmaciens** joint à cette lettre. Ce kit contient :

- le **guide d'information prescripteurs et pharmaciens** qui comporte notamment un tableau récapitulatif des documents à remettre aux patients, la périodicité des consultations et des examens biologiques, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du médicament ;
- un **accord de soins** à faire signer à tous vos patients avant toute prescription de thalidomide ;
- un **carnet patient** incluant des informations sur la sécurité d'emploi, les mesures de suivi du traitement et la notice d'information. Pour les femmes susceptibles de procréer, les dates et les résultats des tests de grossesse devront y être systématiquement reportés ;
- le **protocole de l'observatoire des prescriptions** ;
- la **fiche initiale de recueil** pour l'observatoire des prescriptions ;
- un **formulaire de déclaration de grossesse**.

Nous souhaitons attirer votre attention sur des informations importantes en termes de risques liés au traitement par THALIDOMIDE.

1) Plan de prévention des grossesses :

Thalidomide est un puissant tératogène humain qui induit avec une fréquence élevée des malformations congénitales sévères pouvant entraîner le décès du fœtus. **Une seule dose (soit une gélule de 50 mg) peut être tératogène.**

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, Thalidomide a été retiré du marché en 1962. A l'époque, environ 12 000 enfants sont nés avec des malformations congénitales sévères causées par thalidomide.

Par conséquent, Thalidomide Celgene est contre-indiqué chez la femme enceinte et chez la femme susceptible de l'être, à moins que toutes les conditions du programme de prévention des grossesses ne soient remplies. Les conditions de ce programme doivent être remplies par tous les patients, y compris les hommes.

Bien que le myélome multiple soit une maladie observée essentiellement chez le sujet âgé, des **femmes susceptibles de procréer** peuvent être concernées. Toute femme ne répondant pas aux critères tels que définis en rubrique 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi du RCP doit être considérée comme susceptible de procréer.

• Avant de débiter le traitement :

Tous les patients doivent :

- Etre informés du caractère tératogène de Thalidomide Celgene et de la nécessité d'éviter toute grossesse ;
- Etre évalués et classés dans l'une de ces 3 catégories : femmes susceptibles de procréer, femmes non susceptibles de procréer ou hommes ;
- Recevoir, lors de la première consultation, un carnet patient rappelant les conditions du programme de prévention des grossesses ;
- Lire attentivement et signer un accord de soins correspondant à leur catégorie, dont un exemplaire est à conserver dans leur carnet, l'autre dans le dossier médical ;
- Présenter leur carnet à chaque consultation et lors de chaque délivrance du médicament ;
- Etre informés que le traitement est strictement personnel et qu'il ne doit jamais être donné à une autre personne ;
- Rapporter les gélules non utilisées à leur pharmacien en fin de traitement ;
- S'abstenir de tout don de sang ou de sperme pendant la prise de thalidomide Celgene et pendant 1 semaine après la fin du traitement.

Toutes les femmes susceptibles de procréer doivent également :

- Utiliser une méthode de contraception efficace depuis 4 semaines ou être adressée à un médecin compétent pour instaurer une méthode de contraception efficace ;
Nous attirons votre attention sur le fait que **l'utilisation des oestroprogestatifs n'est pas recommandée** en raison d'un risque accru d'accidents thrombo-emboliques veineux chez les patients atteints de myélomes multiples et traités par thalidomide. Des exemples de méthode de contraception efficace dans le cadre du traitement figurent en rubrique 4.4 du RCP.
- A l'issue de 4 semaines de contraception efficace, faire un test sérologique de grossesse dans les trois jours précédant la prescription.

• Pendant et après l'arrêt du traitement :

Toutes les femmes susceptibles de procréer doivent :

- Poursuivre la méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement y compris en cas d'interruption du traitement ;
- Effectuer un test sérologique de grossesse tous les mois dans les trois jours précédant la prescription mensuelle de Thalidomide Celgene ;

Le prescripteur doit reporter systématiquement la date et les résultats des tests de grossesse dans le carnet de suivi de la patiente.

La délivrance du thalidomide devra avoir lieu au plus tard 7 jours après la prescription et au vu du carnet de suivi complété.

- Poursuivre la méthode de contraception pendant le mois suivant l'arrêt de Thalidomide Celgene et effectuer un test de grossesse 4 semaines après la fin du traitement.

- Nous vous rappelons qu'en cas de grossesse survenant pendant le traitement par Thalidomide, celui-ci doit **immédiatement être interrompu**.
- La patiente doit être orientée vers un médecin compétent en tératologie qui pourra évaluer le risque pour l'enfant à naître et la conseiller. Ceci s'applique également pour toute grossesse survenant dans les 4 semaines suivant l'arrêt du traitement ou chez la partenaire d'un patient traité.

Tous les hommes ayant une partenaire susceptible de procréer et n'utilisant pas de méthode contraceptive efficace doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement, y compris en cas d'interruption des prises, et pendant 1 semaine après l'arrêt du traitement dans la mesure où le Thalidomide passe dans le sperme.

2) Neuropathie périphérique

Le Thalidomide est connu pour entraîner des neuropathies périphériques dont les lésions peuvent être irréversibles. La neuropathie périphérique est un effet indésirable très fréquent survenant généralement à la suite d'un traitement prolongé. Toutefois, certains cas ont été observés après une utilisation de courte durée.

Des examens neurologiques cliniques avant le début du traitement par thalidomide et une surveillance régulière pendant le traitement sont recommandés afin de détecter tout symptôme de neuropathie (paresthésie, dysesthésie, gêne, coordination anormale ou faiblesse).

Les médicaments associés à un risque de neuropathie doivent être utilisés avec précaution chez les patients traités par Thalidomide (Cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments du RCP).

En cas de neuropathie périphérique, il est recommandé d'adapter la posologie ou d'interrompre le traitement si nécessaire comme précisé à la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration du RCP.

3) Evénements thromboemboliques

Chez les patients atteints de myélome multiple, le traitement par Thalidomide Celgene est associé à un risque accru de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire qui semble plus important au cours des 5 premiers mois du traitement. Une prophylaxie antithrombotique devra donc être mise en œuvre au moins pendant les 5 premiers mois du traitement, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de thrombose supplémentaires, par exemple lors de l'administration concomitante d'érythropoïétines ou d'antécédent de thrombose veineuse profonde (voir rubriques 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables du RCP).

Vous devrez informer votre patient(e) de ces risques et de la nécessité de consulter un médecin en cas de survenue de symptômes tels qu'essoufflement, douleur thoracique, œdèmes des bras et/ou des jambes.

4) Réactions cutanées

Des réactions cutanées graves, dont des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell, ont été signalées avec Thalidomide. Si le patient présente une réaction cutanée grave (par exemple, syndrome de Stevens-Johnson), il est recommandé d'interrompre **définitivement** le traitement (Cf. rubrique 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi du RCP).

5) Syncope et bradycardie

Des bradycardies ont été rapportées avec Thalidomide. Il est recommandé de surveiller la survenue de syncope et de bradycardie chez les patients. Ces effets peuvent nécessiter une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement (Cf. rubriques 4.4 et 4.8 du RCP). Les médicaments, tels que les substances actives connues pour induire des torsades de pointes, les bêta-bloquants ou les anticholinestérasiques ayant le même effet pharmacodynamique que thalidomide doivent être utilisés avec précaution.

6) Somnolence et vertiges

Thalidomide est associé à un risque important de somnolence et de vertiges.

Par conséquent, la prise de Thalidomide se fera de préférence le soir, en prise unique (voir rubrique 4.2 du RCP).

Pour de plus amples informations, veuillez vous reporter aux rubriques correspondantes du RCP (rubriques 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8 et au guide d'information prescripteurs et pharmaciens.

Nous vous rappelons que toute grossesse et tout effet indésirable grave ou inattendu doivent être notifiés au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site de l'Afssaps : www.afssaps.fr ou dans le dictionnaire VIDAL).

N'hésitez pas à contacter notre service de pharmacovigilance (tel N° Vert: 0 800 88 13 28) pour toute demande d'informations complémentaires ou de documents supplémentaires.

Enfin, dans le cadre du plan de gestion des risques, un système de surveillance de l'utilisation hors AMM est planifié. En France, il s'agit d'un observatoire des prescriptions, tenu par Celgene à la demande des autorités, 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 prescripteur 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 renseignée par le prescripteur puis par le dispensateur sera envoyée directement à ICTA (société en charge de l'étude pour le compte de Celgene). Les documents nécessaires à la bonne conduite de cet observatoire sont contenus dans le **kit d'information** adressés aux prescripteurs et aux pharmaciens joint à ce courrier.

Pour les femmes susceptibles de procréer, le respect du plan de prévention des grossesses sera documenté tous les mois, transmise par le pharmacien à ICTA au fur et à mesure des dispensations.

Veuillez agréer, Cher Confrère, l'expression de notre considération distinguée.

May Alakl
Directeur Médical

Nathalie Forget
Pharmacien Responsable

PJ : Kit d'information destiné aux prescripteurs et aux pharmaciens.