



Lettre aux professionnels de santé



21 juin 2013

Nouvelle indication du Revlimid®

- A destination de :**
- Pharmaciens hospitaliers
 - CRPV
 - Prescripteurs (*oncologues, hématologues, médecins compétents en cancérologie ou médecins compétents en maladies du sang*)

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et l'Agence européenne des médicaments (EMA), Celgene souhaite vous communiquer les éléments importants suivants pour l'utilisation clinique de Revlimid® (lénalidomide), qui a été autorisé récemment pour :

- le traitement des patients présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque faible ou intermédiaire 1 associé à une anomalie cytogénétique de type délétion 5q isolée (del 5q), lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées.

Revlimid® (lénalidomide) est également autorisé :

- en association avec la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.

Plan de gestion des risques

Du fait du risque tératogène de Revlimid® et de son profil de sécurité (myélosuppression, effets thrombo-emboliques, risque de progression en leucémie aiguë myéloblastique - LAM), les autorités de santé ont demandé la mise en place de mesures de minimisation du risque qui sont toujours en cours. Elles incluent notamment un programme de prévention des grossesses, des activités de surveillance des risques associés à Revlimid® et la diffusion d'outils d'information et d'éducation aux professionnels de santé et aux patients.

Progression en leucémie aiguë myéloblastique dans les SMD de risque faible ou intermédiaire 1

- Une étude clinique a montré un risque plus élevé de progression en LAM chez les patients dépendants des transfusions et porteurs au bilan initial d'anomalies cytogénétiques complexes par rapport aux patients porteurs d'une anomalie del 5q isolée. Le risque estimé cumulé à 2 ans de progression en LAM était de 13,8% chez les patients porteurs d'une anomalie del 5q isolée comparé à 17,3% chez les patients porteurs de la délétion del 5q et d'une autre anomalie cytogénétique et de 38,6% chez les patients présentant un caryotype complexe. Le rapport bénéfice/risque de Revlimid® lorsque le SMD est associé à la délétion 5q et à des anomalies cytogénétiques complexes est inconnu. Le traitement par Revlimid® est donc limité aux patients porteurs d'une anomalie cytogénétique de type délétion 5q isolée, sans autres anomalies cytogénétiques, qui sont considérés comme ayant un risque plus faible de progression en LAM.

Lettre aux professionnels de santé

- Afin de recueillir des données de sécurité sur l'utilisation de Revlimid® chez les patients présentant un SMD, la réalisation d'une étude de sécurité post-AMM (PASS) a été définie en accord avec le CHMP. Les problèmes de sécurité spécifiques incluent la progression en LAM et les facteurs de risque associés à cette progression. L'inclusion dans l'étude PASS doit être effectuée en parallèle avec la première prescription de lénalidomide chez les patients présentant un SMD.

Les conditions d'évaluation et le détail relatif à l'étude PASS [en cours d'évaluation au niveau du comité d'évaluation du risque en pharmacovigilance (PRAC)] ainsi que ses modalités de mise en œuvre en France vont être complétées et vous seront transmises après approbation au niveau européen et par l'ANSM.

Programme de prévention des grossesses

Le lénalidomide est structurellement proche du thalidomide qui est une substance active tératogène connue chez l'être humain. Une étude du développement embryo-fœtal chez l'animal a indiqué que le lénalidomide provoque des malformations (raccourcissement des membres, torsion des doigts, des poignets et/ou de la queue, polydactylie ou oligodactylie) chez la progéniture de singes femelles ayant reçu le médicament pendant la gestation. Dans la même étude, le thalidomide a induit des malformations similaires. Ces résultats montrent que chez l'animal, le lénalidomide est tératogène comme le thalidomide, et un effet tératogène est attendu chez l'être humain.

Par conséquent, le lénalidomide est contre-indiqué pendant la grossesse.

Il est également contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer, à moins que toutes les conditions du programme de prévention des grossesses du lénalidomide soient remplies.

Nous souhaitons attirer votre attention sur les conditions du programme de prévention des grossesses qui doivent être respectées dans cette population spécifique de patientes.

Toutes les femmes en âge de procréer doivent :

- Être informées sur les risques tératogènes attendus du lénalidomide et sur la nécessité d'éviter une grossesse.
- Utiliser une méthode de contraception efficace pendant 4 semaines avant le début du traitement, pendant toute la durée de celui-ci et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du lénalidomide, même en cas d'interruption du traitement, à moins qu'elles ne déclarent une abstinence totale et continue, qui sera confirmée de façon mensuelle.
- Avoir un test de grossesse négatif, réalisé sous contrôle médical, 4 semaines après l'instauration de la contraception et avant le début de lénalidomide, toutes les 4 semaines pendant le traitement et pendant 4 semaines après la fin du traitement. Cette obligation s'applique également aux femmes en âge de procréer pratiquant une abstinence totale et continue.

Lettre aux professionnels de santé

- Les méthodes ci-dessous peuvent être considérées comme des exemples de moyens de contraception efficaces :
 - implant contraceptif ;
 - dispositif intra-utérin (DIU) au lévonorgestrel ;
 - acétate de médroxyprogestérone retard ;
 - stérilisation tubaire ;
 - rapports sexuels exclusivement avec un partenaire ayant subi une vasectomie ; la vasectomie doit être confirmée par deux spermogrammes négatifs ;
 - pilule progestative inhibant l'ovulation (c'est-à-dire désogestrel).

En raison du risque accru d'accidents thrombo-emboliques veineux chez les patients atteints d'un myélome multiple et traités par l'association lénalidomide et dexaméthasone, **l'utilisation de pilules contraceptives œstroprogestatives n'est pas recommandée.**

Le test de grossesse, la prescription et la délivrance du médicament devraient idéalement être effectués le même jour. **La délivrance du lénalidomide doit avoir lieu dans les 7 jours suivant la prescription.**

La rubrique 4.4 du RCP ci-joint présente des informations supplémentaires sur la définition d'une femme en âge de procréer, les conseils pour les patients, les méthodes de contraception efficaces et les tests de grossesse.

Les outils d'information et d'éducation sont regroupés dans un kit d'information destiné aux prescripteurs et aux pharmaciens. Ce kit contient :

- Le guide d'information prescripteurs et pharmaciens qui comporte un tableau récapitulatif des documents à remettre aux patients, la périodicité des consultations et des examens biologiques ;
- Un accord de soins à faire signer à tous vos patients avant toute prescription de lénalidomide dont un accord de soins spécifique pour les femmes en âge de procréer ;
- Un carnet patient incluant des informations sur la sécurité d'emploi et les mesures de suivi du traitement. Pour les femmes en âge de procréer, les dates et les résultats des tests de grossesse devront y être systématiquement reportés ;
- Une fiche de signalement d'une grossesse.

En cas de survenue d'une grossesse chez une de vos patientes traitée par le lénalidomide, le traitement doit être arrêté et la patiente doit être adressée à un médecin spécialiste ou expérimenté en tératologie pour évaluation et conseil. *Vous devez également déclarer au CRPV de votre région toute grossesse pouvant survenir.*

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

- La fiche de signalement d'une grossesse peut être retrouvée dans le kit d'information destiné aux prescripteurs et aux pharmaciens.

Lettre aux professionnels de santé

Pour les hommes

Le lénalidomide est excrété dans le sperme. **Les hommes doivent donc utiliser des préservatifs** pendant toute la durée du traitement, si leur partenaire est enceinte ou en âge de procréer et n'utilise pas de contraception efficace, y compris en cas d'interruption des prises, et pendant 1 semaine après l'arrêt du traitement (même si le patient a subi une vasectomie).

En cas de survenue d'une grossesse chez la partenaire d'un patient traité par le lénalidomide, il est recommandé d'adresser la partenaire à un médecin spécialiste ou expérimenté en tératologie pour évaluation et conseil. *Vous devez également déclarer au CRPV de votre région toute grossesse pouvant survenir.*

Pour tous les patients

Les patients doivent être avertis qu'ils ne doivent jamais donner le lénalidomide à quelqu'un d'autre et qu'ils doivent rapporter les gélules non utilisées à leur pharmacien.

Myélosuppression

Les principales toxicités dose-limitantes du lénalidomide sont la neutropénie et la thrombopénie.

Un hémogramme complet, avec formule leucocytaire, numération plaquettaire, hémoglobine et hématocrite, doit être réalisé avant le traitement, une fois par semaine pendant les 8 premières semaines de traitement par le lénalidomide, puis une fois par mois.

Des recommandations pour les réductions de dose figurent à la rubrique 4.2 du RCP ci-joint.

En cas de neutropénie, le médecin devra envisager l'utilisation de facteurs de croissance.

L'administration concomitante de lénalidomide avec d'autres traitements myélosuppresseurs doit être faite avec précaution.

Chez les patients présentant un myélome multiple

Dans les études pivots de phase III, une neutropénie de grade 4 est survenue chez 5,1% des patients traités par lénalidomide/dexaméthasone contre 0,6% des patients traités par placebo/dexaméthasone. Cependant, les épisodes de neutropénie fébrile de grade 4 ont été observés peu fréquemment (0,6% des patients traités par lénalidomide/dexaméthasone contre 0,0% des patients traités par placebo/dexaméthasone).

Des thrombopénies de grade 3 et de grade 4 sont survenues respectivement chez 9,9% et 1,4% des patients traités par lénalidomide/dexaméthasone contre 2,3% et 0,0% des patients traités par placebo/dexaméthasone.

Lettre aux professionnels de santé

Chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique

Dans une étude clinique de phase III chez des patients présentant un SMD, le lénalidomide a été associé à une fréquence accrue de neutropénie de grades 3 ou 4 par rapport au placebo (74,6% des patients traités par le lénalidomide *versus* 14,9% des patients recevant le placebo).

Des épisodes de neutropénie fébrile de grades 3 ou 4 ont été observés chez 2,2% des patients traités par le lénalidomide *versus* 0,0% des patients sous placebo.

Le lénalidomide est associé à une fréquence accrue de thrombopénie de grades 3 ou 4 (37% chez les patients traités par le lénalidomide *versus* 1,5% des patients recevant le placebo).

Effets thrombo-emboliques veineux et artériels

Chez les patients atteints de myélome multiple, l'utilisation concomitante du lénalidomide et de la dexaméthasone est associée à un risque accru d'accidents thrombo-emboliques veineux et artériels (essentiellement thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral).

Une analyse des effets thrombo-emboliques artériels (ETEA) entrés dans la base de données de pharmacovigilance de Celgene jusqu'au 26 décembre 2009 a montré un total de 493 cas d'ETEA médicalement confirmés. Le taux de notification total d'ETEA était de 0,5%, la plupart des cas concernant des effets cardiaques (65,7%, essentiellement des infarctus du myocarde, avec 319 rapports). Une relation de causalité entre le lénalidomide et les ETEA ne peut donc être exclue. Cependant, les explications possibles et les facteurs prédisposant restent à déterminer et le mécanisme impliqué dans la physiopathologie des infarctus du myocarde reste inconnu.

L'utilisation d'une thromboprophylaxie n'était pas documentée chez la majorité des patients ayant présenté des événements thrombo-emboliques artériels (> 60%) et veineux (> 80%), bien que des facteurs de risque ont été identifiés chez la plupart des patients ayant présenté un événement thrombo-embolique médicalement confirmé.

Chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique, le traitement par le lénalidomide en monothérapie est également associé à un risque de thrombo-embolie veineuse (essentiellement thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire), mais le risque est plus faible que chez les patients atteints d'un myélome multiple.

La prescription d'anti-thrombotiques en prophylaxie est recommandée, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de thrombose supplémentaires. **En cas d'événements thrombo-emboliques, le traitement du patient doit être interrompu et une thérapie anticoagulante standard doit être mise en œuvre.** Une fois le patient stabilisé sous traitement anticoagulant et toute complication éventuelle de l'événement thrombo-embolique écartée, le traitement par le lénalidomide peut être repris à la dose d'origine, en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice-risque. Le patient doit poursuivre son traitement anticoagulant pendant toute la durée du traitement par le lénalidomide.

La rubrique 4.4 du RCP ci-joint présente des informations supplémentaires sur les risques spécifiques associés au lénalidomide.

Lettre aux professionnels de santé

Posologie initiale chez les patients présentant une insuffisance rénale

Le lénalidomide est essentiellement excrété par voie rénale.

La dose initiale doit être réduite chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min.

Des recommandations pour la posologie initiale chez les patients atteints d'insuffisance rénale figurent à la rubrique 4.2 du RCP ci-joint.

Hypothyroïdie

Des cas d'hypothyroïdie ayant été rapportés, **un contrôle de la fonction thyroïdienne devra être envisagé.**

Neuropathie périphérique

Le lénalidomide est structurellement proche du thalidomide, qui est connu pour entraîner des neuropathies périphériques sévères. À l'heure actuelle, le potentiel neurotoxique du lénalidomide ne peut être exclu en cas d'administration prolongée.

Syndrome de lyse tumorale

Le lénalidomide ayant une activité antinéoplasique, des complications de type syndrome de lyse tumorale peuvent survenir. **Les patients présentant des risques de syndrome de lyse tumorale sont ceux qui ont une charge tumorale élevée avant le traitement. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et les précautions appropriées doivent être prises.**

Réactions allergiques

Des cas de réaction allergique/réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. **Les patients ayant présenté des réactions allergiques pendant un traitement antérieur par le thalidomide doivent être surveillés étroitement** car la possibilité d'une réaction croisée entre le lénalidomide et le thalidomide a été rapportée dans la littérature.

Réactions cutanées sévères

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell ont été rapportés. **Le traitement par le lénalidomide doit être arrêté en cas de dermatite exfoliative, d'éruption bulleuse ou de suspicion d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'un syndrome de Lyell. Le traitement ne doit pas être repris après la résolution de ces réactions. Une interruption ou l'arrêt du traitement par lénalidomide doit être envisagé(e) en cas d'autres formes de réaction cutanée en fonction de leur sévérité. Les patients ayant des antécédents d'éruption sévère associée au traitement par le thalidomide ne doivent pas recevoir le lénalidomide.**

Lettre aux professionnels de santé

Affections hépatiques

Une insuffisance hépatique, parfois d'issue fatale, a été rapportée chez des patients traités par le lénalidomide en association avec la dexaméthasone : insuffisance hépatique aiguë et cholestase, hépatite cytolytique, hépatite mixte cytolytique/cholestatique et hépatite toxique. Les mécanismes de cette hépatotoxicité sévère d'origine médicamenteuse restent inconnus, même si, dans certains cas, une hépatopathie virale préexistante, des enzymes hépatiques élevées avant l'initiation du traitement et possiblement un traitement par des antibiotiques peuvent constituer des facteurs de risque.

Des anomalies des paramètres hépatiques ont fréquemment été rapportées. Ces anomalies étaient généralement asymptomatiques et réversibles après l'interruption du traitement. **La reprise du traitement à une dose plus faible peut être envisagée après normalisation de ces paramètres.**

Le lénalidomide est éliminé par voie rénale. **Il est important d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale afin de rester en deçà des taux plasmatiques susceptibles de majorer l'hématotoxicité ou l'hépatotoxicité. Il est recommandé de surveiller la fonction hépatique, en particulier en cas d'antécédents ou de présence d'une infection hépatique d'origine virale ou lorsque le lénalidomide est associé à des médicaments connus pour induire une toxicité hépatique.**

Cancers secondaires au traitement

Dans les études cliniques menées chez des patients recevant l'association lénalidomide/dexaméthasone et ayant déjà reçu un traitement pour leur myélome, une augmentation de l'incidence de cancers secondaires (CS) a été observée chez les patients sous lénalidomide/dexaméthasone (3,98 pour 100 patients-années) par rapport aux témoins (1,38 pour 100 patients-années). Les CS non invasifs sont essentiellement des épithéliomas basocellulaire ou spinocellulaire. La majorité des CS invasifs étaient des tumeurs solides.

Dans les études cliniques menées dans le myélome multiple *de novo*, une incidence 4 fois plus élevée de cancers secondaires a été observée chez les patients recevant Revlimid® (7,0%) par rapport aux témoins (1,8%). Parmi les CS invasifs, des cas de leucémie aiguë myéloblastique (LAM), de syndromes myélodysplasiques (SMD) et de tumeurs solides ont été observés chez des patients recevant Revlimid® en association avec le melphalan ou immédiatement après melphalan à forte dose et autogreffe de cellules souches. Des cas d'hémopathies malignes lymphoïdes B (dont des lymphomes de Hodgkin) ont été rapportés dans les études cliniques au cours desquelles les patients ont reçu Revlimid® après une autogreffe de cellules souches.

Le risque de survenue d'un cancer secondaire doit être pris en compte avant d'instaurer le traitement par Revlimid®. Les médecins doivent évaluer soigneusement les patients avant et pendant le traitement en utilisant les méthodes habituelles de dépistage des cancers et instaurer un traitement s'il est indiqué.

Dons de sang

Les patients (homme ou femme) ne doivent pas faire de don de sang pendant le traitement par Revlimid® et pendant une semaine après l'arrêt du traitement.

Lettre aux professionnels de santé

Déclaration des effets indésirables

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr ou dans le Dictionnaire Vidal).

Contact

*Pour toute autre question ou information complémentaire, notre département pharmacovigilance se tient à votre disposition au numéro vert suivant : **0800 88 13 28**.*



May ALAKL
Directeur Médical



Sophie BOURJAC
Pharmacien Responsable

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>