

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES PAR THALIDOMIDE

dans le traitement de :

- aphtoses sévères, y compris chez les patients HIV positifs et dans la maladie de Behçet, en cas d'échec aux traitements de 1^{ère} intention (traitements locaux et colchicine),
- formes cutanées du lupus érythémateux, y compris la maladie de Jessner-Kanof, en 2^{ème} ligne après échec des antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine et/ou chloroquine),
- formes aiguës sévères de l'érythème noueux lépreux (réaction lépreuse de type II),
- maladie de Crohn active, sévère chez les enfants de plus de 6 ans qui n'ont pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par corticoïde, immunosuppresseur ou anti-TNF ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

DECEMBRE 2020

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Tél : 33 (0)1 55 87 30 00</p> <p>E-mail : rtu@ansm.sante.fr</p>	<p>Laboratoire Celgene 3 Rue Joseph Monier, 92506 Rueil- Malmaison Information médicale : 01 58 83 84 96</p> <p>Accord Healthcare France SAS 45 rue de Faubourg de Roubaix 59000 LILLE Information médicale : 03 20 40 17 70</p>
---	--

La Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est une procédure dérogatoire exceptionnelle qui permet de sécuriser une prescription hors AMM d'un médicament non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament est présumé favorable par l'ANSM (cf annexe V : Dispositions législatives et réglementaires de la RTU).

1 LE THALIDOMIDE

Les médicaments concernés par cette RTU sont :

THALIDOMIDE CELGENE 50 mg, gélule

L'ensemble des spécialités identifiées comme génériques

Le thalidomide présente des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et potentiellement antitumorales. Il est par ailleurs hautement tératogène. Suite à sa commercialisation en 1956 en tant que sédatif, il avait été retiré du marché en 1962 à la suite de nombreux cas de phocomélie. Son utilisation a néanmoins persisté dans diverses affections, dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) en France.

Le thalidomide a ensuite obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne (AMM) le 16 avril 2008, en association au melphalan et à la prednisone, pour le traitement de première ligne 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 et a ainsi été remis sur le marché dans cette indication en France..

Compte tenu de son potentiel tératogène et de ses autres effets indésirables, la réintroduction du thalidomide sur le marché européen dans le cadre d'une AMM s'est accompagnée d'un Plan de Gestion des Risques (PGR). Ce dernier comprend :

- Un Programme de Prévention de la Grossesse (PPG) ;
- L'observatoire des prescriptions : une étude prospective ayant pour objectif de :
 - o Décrire les indications des prescriptions de thalidomide et d'estimer la fréquence des prescriptions dans l'AMM et hors AMM ;
 - o Documenter le respect du Programme de Prévention de la Grossesse de thalidomide et des conditions de prescription et de délivrance du médicament y compris chez les patientes traitées en dehors de l'AMM ; c'est ainsi que tout médecin prescrivait et tout pharmacien délivrant une spécialité à base de thalidomide est tenu de participer à cet observatoire (**Annexe I**).

Dans ce contexte, il est indispensable de disposer du « Kit d'information prescripteurs et pharmaciens », avant de prescrire et dispenser le produit ; et de compléter la fiche initiale de recueil de l'Observatoire des Prescriptions Thalidomide et la fiche de suivi pour les femmes en âge de procréer incluses dans le kit ainsi qu'en **Annexe I et II** de ce protocole.

Ce kit inclut :

- un accusé de réception à renvoyer par fax à la société ICTA en charge du suivi de l'Observatoire des Prescriptions de thalidomide,
- une brochure d'information sur le traitement par thalidomide pour les prescripteurs et les pharmaciens,
- trois modèles d'accords de soins et de contraception pour tous les patients traités (hommes, femmes en âge de procréer et femmes dans l'impossibilité de procréer) devant être signés avant de débiter le traitement,
- un carnet patient, délivré par le spécialiste au patient lors de l'initiation du traitement, qui inclut des informations sur la sécurité d'emploi, les mesures de suivi du traitement et la notice patient. Ce carnet doit être présenté à chaque consultation et délivrance du produit. Le prescripteur y notera systématiquement les dates et les résultats des tests de grossesse pour les femmes en âge de procréer. Le pharmacien ne délivre une spécialité à base de thalidomide qu'au vu du carnet dûment complété,
- une note d'information destinée au patient inclus dans la RTU (**Annexe III**),
- une fiche de signalement d'une grossesse,
- un bloc de fiche initiale de recueil de l'observatoire des prescriptions de thalidomide à compléter pour toute initiation de traitement par thalidomide
- un bloc de fiche de suivi pour les femmes en âge de procréer de l'observatoire des prescriptions de thalidomide à compléter tous les mois pour cette catégorie de patiente
- une fiche contact du laboratoire

2 THALIDOMIDE: MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE, D'ADMINISTRATION ET DE SUIVI DES PATIENTS DANS LE CADRE DE LA PRESENTE RTU

La présente Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) vise à encadrer l'utilisation des spécialités à base de thalidomide dans d'autres indications (cf chapitre 3.1) que celles de l'AMM, via la mise en place d'un protocole, établi par l'ANSM en concertation avec les laboratoires commercialisant une spécialité à base de thalidomide.

Au cours de plusieurs essais cliniques, le thalidomide a montré une efficacité sur les symptômes de ces maladies. Ces données sont détaillées en Annexe IV.

Les données recueillies dans le cadre de cette RTU sont résumées et disponibles sur le site internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr rubrique RTU.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable.

2.1 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE, D'ADMINISTRATION DU MEDICAMENT

Outre l'indication, les modalités d'utilisation des spécialités à base de thalidomide dans le cadre de cette RTU sont identiques à celles de l'AMM notamment les contre-indications, les modalités de surveillance du patient, l'adaptation posologique, les modalités d'administration ; les effets indésirables attendus sont également comparables. Il est donc impératif que le médecin prescrivant une spécialité à base de thalidomide dans le cadre de cette RTU prenne connaissance du RCP correspondant à l'AMM et de ses mises à jour (cf <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>).

Critères de prescription :

- Traitement des aphtoses sévères, y compris chez les patients HIV positifs et dans la maladie de Behçet, en cas d'échec aux traitements de 1^{ère} intention (traitements locaux et colchicine),
- Traitement des formes cutanées du lupus érythémateux, y compris la maladie de Jessner-Kanof, en 2^{ème} ligne après échec des antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine et/ou chloroquine),
- Traitement des formes aiguës sévères de l'érythème noueux lépreux (réaction lépreuse de type II).
- Traitement de la maladie de Crohn active sévère chez les enfants de plus de 6 ans qui n'ont pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par corticoïde, immunosuppresseur ou anti-TNF ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

Pour chaque situation, les spécialités à base de thalidomide doivent être uniquement prescrites par et sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de son utilisation ainsi qu'une parfaite connaissance des risques liés à son utilisation et de la surveillance qu'ils imposent (cf Plan de Gestion des Risques du thalidomide).

De par leur forme pharmaceutique, les spécialités à base de thalidomide sont **réservées aux enfants de plus de 6 ans.**

Posologie :

- **Aphthose sévère réfractaire :**
Dose d'attaque : 50-100 mg/jour puis dose d'entretien minimale efficace.
- **Lupus érythémateux cutané (y compris maladie de Jessner-Kanof) réfractaire :**
Dose d'attaque : 100 mg/jour puis dose d'entretien minimale efficace.
- **Réaction lépreuse de type II :**
Dose d'attaque : 300 mg/jour pendant 5-6 jours puis dose d'entretien minimale efficace.
- **Maladie de Crohn réfractaire chez l'enfant de plus de 6 ans :**

Dose d'attaque : 1,5 à 2,5 mg/kg/jour.

La prise de thalidomide se fera de préférence le soir. Ce médicament peut être pris pendant ou en dehors des repas. Avaler les gélules avec un grand verre d'eau, **sans les ouvrir**, en raison du risque tératogène pour toute personne en contact avec la poudre de thalidomide.

Contre-indications :

- Hypersensibilité au thalidomide ou à l'un des excipients,
- Femmes enceintes,
- Femmes en âge de procréer, à moins que toutes les conditions requises par le Programme de Prévention de la Grossesse ne soient remplies,
- Patients dans l'incapacité de respecter les mesures de contraception exigées.

Précautions d'emploi :

Se reporter au RCP de l'AMM.

Les patients traités par thalidomide ont un risque accru de thrombo-embolie veineuse (tels que thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) et de thrombo-embolie artérielle (tels qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral). Une thromboprophylaxie doit être recommandée en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de thrombose supplémentaires, tels que les patients atteints de la maladie de Behçet ou en présence d'anticorps antiphospholipides. La décision de mettre en place des mesures prophylactiques antithrombotiques devra être prise au cas par cas en fonction des facteurs de risque individuels supplémentaires ; le choix du médicament restant à la discrétion du prescripteur en fonction du profil du patient.

Des cas de réactivation virale, dont certains cas graves, ont été rapportés à la suite du traitement par thalidomide, en particulier chez des patients ayant des antécédents d'infection par le virus de la varicelle et du zona (VZV) ou le virus de l'hépatite B (VHB). Dans certains cas, la réactivation du VZV a entraîné un zona disséminé nécessitant un traitement antiviral et l'interruption temporaire du traitement par le thalidomide. Certains cas de réactivation du VHB ont évolué vers une insuffisance hépatique aiguë et conduit à l'arrêt du traitement par le thalidomide. La sérologie VHB doit donc être déterminée avant l'instauration du traitement par le thalidomide. Chez les patients présentant un résultat positif au test de dépistage du virus de l'hépatite B, une consultation chez un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B est recommandée. Les patients ayant des antécédents d'infection doivent être étroitement surveillés tout au long du traitement afin de détecter des signes et symptômes de réactivation virale, notamment d'une infection active par le VHB.

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire, parfois d'issue fatale, ont été rapportés à la suite du traitement par le thalidomide. Les signes et symptômes de maladie cardiopulmonaire sous-jacente doivent être évalués avant et pendant le traitement par le thalidomide.

Plan de Gestion des Risques :

Les spécialités à base de thalidomide sont soumises à un plan de gestion des risques, les prescripteurs sont tenus d'y participer et de le suivre comme indiqué ci-dessous :

Le thalidomide est un puissant tératogène, provoquant des anomalies congénitales graves, potentiellement létales chez l'enfant à naître après exposition pendant la grossesse. Les spécialités à base de thalidomide ne doivent en aucun cas être utilisées chez la femme enceinte ou susceptible de l'être, sauf si toutes les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse sont remplies. Les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse doivent être remplies par tous les patients, et concernent à la fois les hommes et les femmes.

Pour chaque patient, le prescripteur doit :

- Définir à quelle catégorie le patient appartient :
 - homme
 - femme dans l'impossibilité de procréer
 - femme en âge de procréer

selon les critères définis par l'AMM et l'algorithme décrit dans le « Kit Information Prescripteurs et Pharmaciens ».

- Informer le patient du risque tératogène du thalidomide et du Programme de Prévention de la Grossesse.
- Confirmer que le patient a bien compris les informations délivrées et accepte de suivre les mesures indiquées en lui faisant signer un « Accord de soins (et de contraception)».
- Remettre au patient un exemplaire du carnet patient.
- Compléter et remettre au patient la fiche initiale de recueil de l'Observatoire des Prescriptions du Thalidomide.

Pour les hommes, le prescripteur doit :

- Informer le patient de la nécessité d'éviter l'exposition fœtale.
- Informer le patient de la nécessité d'utiliser des préservatifs si la partenaire sexuelle est enceinte ou est une femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace, le thalidomide étant présent dans le sperme.
- Informer le patient de la nécessité de toujours utiliser un préservatif durant les rapports sexuels et de l'avertir si sa partenaire découvre une grossesse.
- Informer le patient de l'importance de ne pas donner son sperme durant le traitement et pendant une semaine après l'arrêt du thalidomide.

Pour les femmes en âge de procréer, le prescripteur doit :

- Informer la patiente de la nécessité d'éviter l'exposition fœtale.
- Informer la patiente de l'exigence de prévention de la grossesse et de la nécessité de mise en place d'une méthode contraceptive efficace, à moins qu'elle ne déclare une abstinence totale et continue, qui sera confirmée de façon mensuelle.
- Informer la patiente de la nécessité d'arrêter immédiatement le thalidomide en cas de suspicion de grossesse.
- Informer la patiente de la nécessité d'avertir immédiatement son médecin traitant en cas de suspicion de grossesse.
- Informer la patiente en suivant la liste de vérification ci-après.
 - Faire signer « l'accord de soins et de contraception » destiné aux femmes en âge de procréer traitées par thalidomide.
 - Compléter la « carte patient » à la première page du « carnet patient », et y joindre une copie de « l'accord de soins et de contraception » signé.
 - Compléter le « carnet patient » en précisant le résultat et la date du test de grossesse sur le calendrier. Ajouter les initiales et la date de naissance de la patiente dans le cadre du suivi mensuel de l'Observatoire des Prescriptions.
 - Remettre le « carnet patient ».
 - Lors de la première prescription, et à chaque renouvellement, noter obligatoirement dans le « carnet patient » la date et le résultat du test de grossesse qui sera indispensable pour permettre la délivrance de thalidomide par le pharmacien et le suivi mensuel de l'Observatoire des Prescriptions du thalidomide.
 - **Le test de grossesse mensuel doit être négatif** et dater de moins de 3 jours au moment de la prescription.
 - Expliquer à la patiente qu'elle doit apporter son « carnet patient » à chaque consultation et le présenter à chaque délivrance. Le pharmacien ne pourra lui délivrer son traitement qu'après avoir vérifié que le test de grossesse est négatif. Le délai entre la date de prescription et la date de délivrance devra être inférieur à 7 jours.
 - Compléter et remettre au patient la fiche de suivi des femmes en âge de procréer de l'Observatoire des Prescriptions du Thalidomide.

A noter : une attention particulière sera apportée aux jeunes patientes qui pourraient devenir en âge de procréer au cours du traitement.

Conditions de prescription et de délivrance dans le cadre de la RTU

- Liste I.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (cf. **mesures décrites en 2.2** et notamment test de grossesse mensuel et prescription limitée à un mois de traitement pour les femmes en âge de procréer).
- Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en DERMATOLOGIE, MEDECINE INTERNE, STOMATOLOGIE et GASTRO ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE.

2.2 MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES DANS LE CADRE DE LA RTU

Initiation du traitement ou patient déjà traité par thalidomide

L'inclusion d'un patient dans cette RTU est renseignée via la fiche initiale de recueil de l'Observatoire des Prescriptions Thalidomide (**Annexe I**).

Lors de la visite d'inclusion d'un patient dans la RTU, le médecin prescripteur :

- vérifie les critères de prescription (cf. **2.1**) ;
- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement (se référer au RCP de l'AMM) ;
- informe le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament, de la nécessité de se conformer au PGR et de remplir l'observatoire, des conditions de prise en charge par l'assurance maladie et s'assure de la bonne compréhension de ces informations ;
- vérifie la sérologie VHB avant l'instauration du traitement (cf **2.1**). En cas de résultat positif, une consultation chez un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B est recommandée ;
- remet au patient (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée) la note d'information destinée au patient (cf. **Annexe III**) accompagnée du carnet patient ;
- informe, si possible, le médecin traitant du patient ;
- porte sur l'ordonnance la mention : « Prescription sous RTU » ;
- motive sa prescription dans le dossier médical du patient ;

Les spécialités à base de thalidomide étant soumises à un Plan de Gestion des Risques (PGR), le médecin doit informer son patient que son respect du PGR est obligatoire dans le cadre de cette RTU comme indiqué ci-dessous :

Compte tenu de sa tératogénicité chez l'Homme et des risques avérés d'effets indésirables du thalidomide, un « Plan de Gestion des Risques » a été mis en place, incluant notamment un Programme de Prévention de la Grossesse et un Observatoire des Prescriptions.

Dans le cadre du Programme de Prévention de la Grossesse, l'information du patient et la signature de l'accord de soins (et de contraception) sont obligatoires.

Pour les femmes en âge de procréer, **la réalisation et le résultat négatif du test de grossesse sont vérifiés chaque mois**. Le pharmacien ne peut effectuer la dispensation que sur présentation du test de grossesse négatif. Pour les hommes, le port du préservatif est obligatoire en cas de rapport sexuel avec une femme enceinte ou en âge de procréer et si elle n'utilise pas de méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant la semaine suivant l'arrêt du traitement (Cf. Kit d'information prescripteurs et pharmaciens).

Les conditions du PGR incluant le Programme de Prévention de la Grossesse doivent être remplies par tous les patients traités par thalidomide.

Suivi du traitement

Le suivi du traitement relève de la prise en charge habituelle des patients dans le cadre de leur pathologie.

La prescription du renouvellement du traitement est **mensuelle pour la femme en âge de procréer**, et trimestrielle pour les autres patients (hommes et femmes dans l'impossibilité de procréer). Le médecin précise sur l'ordonnance la mention « Prescription sous RTU ».

En cas de survenue d'effet indésirable, le prescripteur doit le déclarer dès que possible au Centre régional de Pharmacovigilance dont il dépend géographiquement.

3 MODALITES DE SAISIE ET EXPLOITATION DES DONNEES

Les données recueillies sur les patients seront saisies via les fiches de l'Observatoire des Prescriptions de Thalidomide.

Les données relatives à cette RTU feront l'objet de rapports périodiques rédigés par le laboratoire et transmis à l'ANSM. Le résumé de ces rapports validé par l'ANSM sera publié sur son site Internet : www.ansm.sante.fr.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré auprès de votre CRPV ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

ANNEXES

- Annexe I** Observatoire des Prescriptions Thalidomide – fiche initiale de recueil
- Annexe II** Observatoire des Prescriptions Thalidomide – fiche de suivi pour les femmes en âge de procréer
- Annexe III** Note d'information destinée au patient dans le cadre de la RTU de thalidomide
- Annexe IV** Argumentaire et Références bibliographiques
- Annexe V** Dispositions législatives relatives à la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

Annexe I

Observatoire des prescriptions de thalidomide FICHE INITIALE DE RECUEIL

Ce formulaire est à compléter par le prescripteur puis par le pharmacien pour tous les patients recevant une première prescription de thalidomide et à adresser au laboratoire par le pharmacien au moment de la dispensation de thalidomide

A COMPLETER PAR LE PRESCRIPTEUR :

J'atteste avoir reçu et pris connaissance des outils du Plan de Gestion des risques du Thalidomide : Oui Non

SPECIALITE DU PRESCRIPTEUR : Oncologie Hématologie Médecine interne Compétence en cancérologie
 Dermatologie Stomatologie Gastro-entérologie et hépatologie Compétence en maladie du sang
 Autre, préciser :

PATIENT

INITIALES PATIENT : _Nom _Prénom

DATE DE NAISSANCE : ____ / ____ / ____
(mois) (année)

SEXE ET CATEGORIE : 1. Homme
 2. Femme dans l'impossibilité de procréer
 3. Femme en âge de procréer

Contraception efficace : Oui Non Abstinence

Si oui, préciser la contraception :

Date de mise en place de la contraception : ____ / ____ / ____

Information du patient faite et bonne compréhension du risque tératogène, de la surveillance et des contraintes particulières :

Oui Non

Indication faisant l'objet d'une AMM (en date du 16/04/2008)

Myélome multiple 1^{ère} ligne du sujet âgé de plus de 65 ans non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose

Indication faisant l'objet d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

Apathose sévère, y compris patients HIV positifs et maladie de Behçet, en cas d'échec aux traitements de 1^{ère} intention (traitements locaux et colchicine).

Formes cutanées du lupus érythémateux, y compris la maladie de Jessner-Kanof, en 2^{ème} ligne après échec des antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine et/ou chloroquine).

Formes aiguës sévères de l'érythème noueux lépreux (réaction lépreuse de type II).

Maladie de Crohn active, sévère chez les enfants de plus de 6ans qui n'ont pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par corticoïde, immunosuppresseur ou anti-TNF ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

Autre indication

Spécifier :

POSOLOGIE (à préciser) : ____ mg/jour ____ mg/kg/jour

Date de la prescription de thalidomide : ____ / ____ / ____

A COMPLETER PAR LE PHARMACIEN :

J'atteste avoir reçu et pris connaissance des outils du Plan de Gestion des risques du Thalidomide : Oui Non

Signature de l'accord de soins (et de contraception) dans le carnet patient :

Si la patiente est une femme en âge de procréer :

- Date du dernier test de grossesse : ____ / ____ / ____

- Résultat du dernier test de grossesse : Négatif Positif Non effectué

En cas de positivité, le thalidomide ne doit pas être délivré. Toute grossesse doit être déclarée au centre régional de pharmacovigilance dont vous dépendez.

Date de la dispensation de thalidomide : ____ / ____ / ____

Veillez préciser le nom complet du produit concerné par cette dispensation :

MEDECIN	PHARMACIEN
NOM DU PRESCRIPTEUR :	NOM DU PHARMACIEN :
Hôpital (adresse) :	Hôpital (adresse) :
J'atteste que les informations que j'ai fournies sont exactes.	J'atteste que les informations que j'ai fournies sont exactes.
Date : Signature :	Date : Signature :

Veillez s'il vous plaît envoyer cette fiche à ICTA (centre logistique de l'observatoire) :
par fax au **0 800 89 07 44** ou par email à l'adresse observatoire.thalidomide@icta.fr

Annexe II

Observatoire des prescriptions de thalidomide

FICHE DE SUIVI POUR LES FEMMES EN AGE DE PROCREER
Ce formulaire est à compléter par le prescripteur puis par le pharmacien pour le suivi
de toutes les femmes en âge de procréer traitées par thalidomide et à adresser au laboratoire

par le pharmacien au moment de la dispensation de thalidomide

SUIVI N° :

A COMPLETER PAR LE PRESCRIPTEUR :

PATIENTE

Initiales de la patiente : _Nom _Prénom

DATE DE NAISSANCE : ____ / ____ / ____

Changement de contraception depuis la consultation précédente ? Oui Non

Si oui, contraception efficace : Oui Non Abstinence

Date de mise en place de la contraception : ____ / ____ / ____

DATE DE LA PRESCRIPTION de thalidomide : ____ / ____ / ____

A COMPLETER PAR LE PHARMACIEN :

Dernier test de grossesse effectué le : ____ / ____ / ____

Résultat : Négatif Positif Non effectué

En cas de positivité, le thalidomide ne doit pas être délivré. Toute grossesse doit être déclarée au centre régional de pharmacovigilance dont vous dépendez

DATE DE LA DISPENSATION de thalidomide : ____ / ____ / ____

Veuillez préciser le nom complet du produit concerné par cette dispensation :

MEDECIN	PHARMACIEN
NOM DU PRESCRIPTEUR :	NOM DU PHARMACIEN :
Hôpital (adresse) :	Hôpital (adresse) :
<i>J'atteste que les informations que j'ai fournies sont exactes.</i>	<i>J'atteste que les informations que j'ai fournies sont exactes.</i>
Date : Signature :	Date : Signature :

Si vous avez observé un événement/effet indésirable depuis la consultation précédente, nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré auprès de votre CRPV ou www.signalement-santé.gouv.fr

Veillez s'il vous plaît envoyer cette fiche à ICTA (centre logistique de l'observatoire) :
par fax au **0 800 89 07 44** ou par email à l'adresse observatoire.thalidomide@icta.fr

Annexe III

Note d'information destinée au patient

A remettre au patient avant toute prescription dans le cadre de la

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

THALIDOMIDE 50 mg, gélule

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

*Votre médecin vous a proposé un traitement par **THALIDOMIDE 50 mg, gélule**.*

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- *des informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)*
- *des informations sur le médicament (notice destinée au patient)*
- *les modalités de signalement des effets indésirables par le patient.*

1) Informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)

Thalidomide est disponible pour le traitement de certaines maladies en dermatologie, en stomatologie et en gastro-entérologie dans le cadre d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU).

La RTU est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable. L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole de suivi validé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).

Les données concernant les patients traités dans ce contexte seront collectées et transmises à l'ANSM périodiquement. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

2) Participation à un observatoire des prescriptions

A la demande de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé) en charge du contrôle du bon usage des médicaments, votre hôpital participe à un observatoire destiné à évaluer l'utilisation et l'efficacité du Plan de Gestion des Risques de thalidomide, médicament qui vous a été prescrit par votre médecin.

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de thalidomide lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises au laboratoire qui procédera à un traitement informatisé de vos données.

3) Informations sur THALIDOMIDE 50 mg, gélule.

Ce médicament faisant l'objet de mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) dans le cadre de son AMM, votre médecin vous remettra un carnet patient, après vous avoir fait signer un

accord de soin (et de contraception). **Ce carnet contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez le montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.** Il est **indispensable que vous lisiez attentivement le carnet patient**.

Thalidomide est dangereux pour une enfant à naître en cas de prise pendant la grossesse.

La prise de thalidomide pendant la grossesse peut entraîner des anomalies graves ou la mort de l'enfant à naître. Thalidomide ne doit jamais être utilisé chez une femme susceptible de devenir enceinte à moins de respecter les règles du Programme de Prévention de la Grossesse.

4) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien ou infirmier/ière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr. Pour plus d'informations, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

Pour toute information sur thalidomide, veuillez consulter la notice disponible sur le site : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

ANNEXE IV

Argumentaire pour l'utilisation de THALIDOMIDE dans certaines affections dermatologiques.

Utilisation hors-AMM du thalidomide dans les aphtoses sévères

Au vu des données publiées, le rapport bénéfice/risque de le thalidomide dans cette situation est présumé favorable dans le cadre d'une RTU.

Le libellé retenu est le suivant :

« Traitement des aphtoses sévères, y compris chez les patients HIV positifs et dans la maladie de Behçet, en cas d'échec aux traitements de première intention (traitements locaux et colchicine). »

Posologie proposée : dose d'attaque de 50-100 mg/jour puis rechercher la dose d'entretien minimale efficace.

BIBLIOGRAPHIE

Thalidomide in severe orogenital ulceration. Jenkins JS, [Powell RJ](#), [Allen BR](#), [Littlewood SM](#), [Maurice PD](#), [Smith NJ](#). [Lancet](#). 1984 Dec 22;2(8417-8418):1424-6.

Treatment of aphthosis with thalidomide and with colchicine. Genvo MF, [Faure M](#), [Thivolet J](#). [Dermatologica](#). 1984;168(4):182-8.

Treatment of Behçet's disease with thalidomide. Hamza MH. [Clin Rheumatol](#). 1986 Sep;5(3):365-71. Treatment of aphthae with thalidomide. Grinspan D, Blanco GF, Agüero S. [J Am Acad Dermatol](#). 1989 Jun;20(6):1060-3. Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. Revuz J, [Guillaume JC](#), [Janier M](#), [Hans P](#), [Marchand C](#), [Soutevrand P](#), [Bonnetblanc JM](#), [Claudy A](#), [Dallac S](#), [Klene C](#), et al. [Arch Dermatol](#). 1990 Jul;126(7):923-7. Current use of thalidomide. Revuz J. [Ann Dermatol Venereol](#). 1990;117(4):313-21.

Clinical experience with thalidomide in the management of severe oral and genital ulceration in conditions such as Behçet's disease: use of neurophysiological studies to detect thalidomide neuropathy. Gardner-Medwin JM, [Smith NJ](#), [Powell RJ](#). [Ann Rheum Dis](#). 1994 Dec;53(12):828-32.

Thalidomide as treatment of refractory aphthous ulceration related to human immunodeficiency virus infection. Paterson DL, [Georghiou PR](#), [Allworth AM](#), [Kemp RJ](#). [Clin Infect Dis](#). 1995 Feb;20(2):250-4.

Thalidomide effective treatment for AIDS-related mouth ulcers. [Randall P](#). [NIAID AIDS Agenda](#). 1995 Dec:2.

Thalidomide and recurrent aphthous stomatitis: a follow-up study. [Bonnetblanc JM](#), [Royer C](#), [Bedane C](#). [Dermatology](#). 1996;193(4):321-3.

Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. [Jacobson JM](#), [Greenspan JS](#), [Spritzler J](#), [Ketter N](#), [Fahey JL](#), [Jackson JB](#), [Fox L](#), [Chernoff M](#), [Wu AW](#), [MacPhail LA](#), [Vasquez GJ](#), [Wohl DA](#). [N Engl J Med](#). 1997 May 22;336(21):1487-93.

A prospective trial of thalidomide for the treatment of HIV-associated idiopathic esophageal ulcers. [Alexander LN](#), [Wilcox CM](#). [AIDS Res Hum Retroviruses](#). 1997 Mar 1;13(4):301-4.

Thalidomide for aphthous ulcers in HIV infection. Comment on [N Engl J Med](#). 1997 May 22;336(21):1487-93. [Birnkrant D](#). [N Engl J Med](#). 1997 Oct 9;337(15):1086-7.

Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. [Hamuryudan V](#), [Mat C](#), [Saip S](#), [Ozyazgan Y](#), [Siva A](#), [Yurdakul S](#), [Zwingenberger K](#), [Yazici H](#). [Ann Intern Med](#). 1998 Mar 15;128(6):443-50.

Treatment of recurrent ulceration with low doses of thalidomide. Pilot study in 17 patients. [Article in French] [de Wazières B](#), [Gil H](#), [Maqy N](#), [Berthier S](#), [Vuitton DA](#), [Dupond JL](#). [Rev Med Interne](#). 1999 Jul;20(7):567-70.

Thalidomide as therapy for human immunodeficiency virus-related oral ulcers: a double-blind placebo-controlled clinical trial. Ramirez-Amador [VA](#), [Esquivel-Pedraza L](#), [Ponce-de-Leon S](#), [Reyes-Teran G](#), [Gonzalez-Guevara M](#), [Ponce-de-Leon S](#), [Sierra-Madero JG](#). [Clin Infect Dis](#). 1999 Apr;28(4):892-4.

Thalidomide for the treatment of esophageal aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Disease AIDS Clinical Trials Group. [Jacobson JM](#), [Spritzler J](#), [Fox L](#), [Fahey JL](#), [Jackson JB](#), [Chernoff M](#), [Wohl DA](#), [Wu AW](#), [Hooton TM](#), [Sha BE](#), [Shikuma CM](#), [MacPhail LA](#), [Simpson DM](#), [Trapnell CB](#), [Basgoz N](#). [J Infect Dis](#). 1999 Jul;180(1):61-7.

Ovarian failure with thalidomide treatment in complex aphthosis: comment on the concise communication by Ordi et al. [Gompel A](#), [Frances C](#), [Piette JC](#), [Blanc AS](#), [Cordoliani F](#), [Piette AM](#). [Arthritis Rheum](#). 1999 Oct;42(10):2259-60.

Thalidomide: current and potential clinical applications. [Calabrese L](#), [Fleischer AB](#). [Am J Med](#). 2000 Apr 15;108(6):487-95.

Thalidomide in low intermittent doses does not prevent recurrence of human immunodeficiency virus-associated aphthous ulcers. [Jacobson JM](#), [Greenspan JS](#), [Spritzler J](#), [Fox L](#), [Fahey JL](#), [Jackson JB](#), [Chernoff M](#), [Wohl DA](#), [Pulvirenti JJ](#), [Hooton TM](#), [Shikuma C](#). [J Infect Dis](#). 2001 Jan 15;183(2):343-346.

Behçet's disease in UK children: clinical features and treatment including thalidomide. Kari JA, [Shah V](#), [Dillon MJ](#). [Rheumatology \(Oxford\)](#). 2001 Aug;40(8):933-8.

Selecting topical and systemic agents for recurrent aphthous stomatitis. [Eisen D](#), [Lynch DP](#). [Cutis](#). 2001 Sep;68(3):201-6.

Safety, tolerability, and pharmacokinetic effects of thalidomide in patients infected with human immunodeficiency virus: AIDS Clinical Trials Group 267. [Wohl DA](#), [Aweeka FT](#), [Schmitz J](#), [Pomerantz R](#), [Cherng DW](#), [Spritzler J](#),

[Fox L, Simpson D, Bell D, Holohan MK, Thomas S, Robinson W, Kaplan G, Tepler H; National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group 267. J Infect Dis. 2002 May 1;185\(9\):1359-63.](#)

Transient secondary amenorrhea in women treated by thalidomide. [Frances C, El Khoury S, Gompel A, Bécherel PA, Chosidow O, Piette JC. Eur J Dermatol. 2002 Jan-Feb;12\(1\):63-5.](#)

Thalidomide in Behçet's disease. [Shek LP, Lim DL. Biomed Pharmacother. 2002 Feb;56\(1\):31-5.](#)

Management strategies for HIV-associated aphthous stomatitis. [Kerr AR, Ship JA. Am J Clin Dermatol. 2003;4\(10\):669-80.](#)

Managing the symptoms of Behçet's disease. [Evereqlioğlu C. Expert Opin Pharmacother. 2004 Feb;5\(2\):317-28.](#)

Thalidomide in the management of recurrent aphthous ulcerations in patients who are HIV-positive: a review and case reports. [Shetty K. Spec Care Dentist. 2005 Sep-Oct;25\(5\):236-41.](#)

Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. [Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Hsu S, Tyring SK. Br J Dermatol. 2005 Aug;153\(2\):254-73.](#)

Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. [Altenburg A, Abdel-Naser MB, Seeber H, Abdallah M, Zouboulis CC. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007 Sep;21\(8\):1019-26.](#)

Management of oral lesions in HIV-positive patients. [Baccaglini L, Atkinson JC, Patton LL, Glick M, Ficarra G, Peterson DE. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007 Mar;103 Suppl:S50.e1-23.](#)

Current role of thalidomide in HIV-positive patients with recurrent aphthous ulcerations. [Shetty K. Gen Dent. 2007 Nov-Dec;55\(6\):537-42.](#)

Thalidomide: an experience in therapeutic outcome and adverse reactions. [Sharma NL, Sharma VC, Mahajan VK, Shanker V, Ranjan N, Gupta M. J Dermatolog Treat. 2007;18\(6\):335-40.](#)

Thalidomide has both anti-inflammatory and regulatory effects in Behçet's disease. [Direskeneli H, Ergun T, Yavuz S, Hamuryudan V, Eksioğlu-Demiralp E. Clin Rheumatol. 2008 Mar;27\(3\):373-5.](#)

Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis: an open trial. [Mimura MA, Hirota SK, Sugaya NN, Sanches Jr JA, Migliari DA. Clinics \(Sao Paulo\). 2009;64\(3\):193-8.](#)

Prognosis of Behçet's syndrome among men with mucocutaneous involvement at disease onset: long-term outcome of patients enrolled in a controlled trial. [Hamuryudan V, Hatemi G, Tascilar K, Sut N, Ozyazgan Y, Seyahi E, Mat C, Yurdakul S, Yazici H. Rheumatology \(Oxford\). 2010 Jan;49\(1\):173-7.](#)

Use of thalidomide for severe recurrent aphthous stomatitis: a multicenter cohort analysis. [Hello M, Barbarot S, Bastuji-Garin S, Revuz J, Chosidow O. Medicine \(Baltimore\). 2010 May;89\(3\):176-82.](#)

Recurrent aphthosis: safety of low dose thalidomide. [Gil H, Perrin S, Dupond JL, Meaux-Ruault N, Hafsaoui C, Limat S, Magy-Bertrand N. Rev Med Interne. 2010 Jun ;31\(6\) :403-5.](#)

Utilisation hors-AMM du thalidomide dans le lupus érythémateux cutané résistant à un traitement bien conduit par des antipaludéens de synthèse

Au vu des données publiées, le rapport bénéfice/risque du thalidomide dans cette indication est présumé favorable dans le cadre d'une RTU. Il n'y a pas d'étude comparative permettant d'évaluer les effets du thalidomide. Toutefois, cinq études ouvertes prospectives menées chez des patients réfractaires (N=162) montrent une rémission complète de la maladie comprise entre 60 et 85% (Cuadrado 2005, Briani 2005, Ordi-Ros 2000, Sato 1998, Cortes-Hernandez 2011).

Le libellé retenu est le suivant :

« Traitement des formes cutanées du lupus érythémateux, y compris la maladie de Jessner-Kanof, en 2^{ème} ligne après échec des antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine et/ou chloroquine) ».

Posologie proposée : dose d'attaque de 100 mg/j puis rechercher la dose minimale efficace d'entretien.

BIBLIOGRAPHIE

Cutaneous lupus erythematosus – a study of clinical and laboratory prognostic factors in 65 patients. Healy E, Kieran E, Rogers S. *Ir J Med Sci.* 1995 Apr-Jun;164(2):113-5.

Chronic lupus erythematosus in lupus disease. Retrospective study of 136 patients. Le Bozec P, La Guyadec T, Crickx B, Grossin M, Belaïch S. *Presse Med.* 1994 Nov 12;23(35):1598-602.

Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus. [Sato EI](#), [Assis LS](#), [Lourenzi VP](#), [Andrade LE](#). *Rev Assoc Med Bras.* 1998 Oct-Dec;44(4):289-93.

American experience with low-dose thalidomide therapy for severe cutaneous lupus erythematosus. [Duong DJ](#), [Spigel GT](#), [Moxley RT 3rd](#), [Gaspari AA](#). *Arch Dermatol.* 1999 Sep;135(9):1079-87.

Experience with low-dose thalidomide therapy in chronic discoid lupus erythematosus. Kyriakis KP, [Kontochristopoulos GJ](#), [Pantelios DN](#). *Int J Dermatol.* 2000 Mar;39(3):218-22.

Thalidomide in the treatment of cutaneous lupus refractory to conventional therapy. Ordi-Ros J, [Cortés F](#), [Cucurull E](#), [Mauri M](#), [Buján S](#), [Vilardell M](#). *J Rheumatol.* 2000 Jun;27(6):1429-33.

Clinical and immunologic parameters during thalidomide treatment of lupus erythematosus. Walchner M, [Meurer M](#), [Plewig G](#), [Messer G](#). *Int J Dermatol.* 2000 May;39(5):383-8.

Subacute cutaneous lupus. Evolutionary and therapeutic features of a series of 24 cases. Versapuech J, [Beylot-Barry M](#), [Doutre MS](#), [Beylot C](#). *Presse Med.* 2000 Oct 7;29(29):1596-9.

Thalidomide and thrombosis. [Article in French] [Flageul B](#), [Wallach D](#), [Cavelier-Balloy B](#), [Bachelez H](#), [Carsuzaa F](#), [Dubertret L](#). *Ann Dermatol Venerol.* 2000 Feb;127(2):171-4.

Thalidomide therapy for cutaneous lupus erythematosus: historical and practical considerations Jeffrey R. LaDuca, David N. Herrmann, Anthony A. Gaspari. *Dermatologic Therapy*, 2001.

Thalidomide: Efficacy and Safety in 30 Patients with Lupus and Skin Involvement 2001. Cuadrado, M.J., Smith, E., Gordon, P. et al. Presented at the 65th Annual Meeting of the American College of Rheumatology, San Francisco, California, November 10-15, 2001.

Update on therapy—thalidomide in the treatment of lupus. [Karim MY](#), [Ruiz-Irastorza G](#), [Khamashta MA](#), [Hughes GR](#). *Lupus.* 2001;10(3):188-92.

Warning: thalidomide-related thrombotic risk potentially concerns patients with lupus. [Piette JC](#), [Sbai A](#), [Francès C](#). *Lupus.* 2002;11(2):67-70.

Low-dose thalidomide therapy for refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus. Housman TS, [Jorizzo JL](#), [McCarty MA](#), [Grummer SE](#), [Fleischer AB Jr](#), [Sutej PG](#). *Arch Dermatol*. 2003 Jan;139(1):50-4.

Thalidomide in cutaneous lupus erythematosus. Pelle MT, [Werth VP](#). *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(6):379-87.

Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and management. Fabbri P, [Cardinali C](#), [Giomi B](#), [Caproni M](#). *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(7):449-65.

Thalidomide neurotoxicity: prospective study in patients with lupus erythematosus. Briani C, [Zara G](#), [Rondinone R](#), [Della Libera S](#), [Ermani M](#), [Ruggero S](#), [Ghirardello A](#), [Zampieri S](#), [Doria A](#). *Neurology*. 2004 Jun 22;62(12):2288-90.

Thalidomide treatment for hypertrophic cutaneous lupus erythematosus. Gambini D, [Carrera C](#), [Passoni E](#), [Muratori S](#), [Berti E](#), [Caputo R](#). *J Dermatolog Treat*. 2004 Dec;15(6):365-71.

Evidence-based evaluation of immunomodulatory therapy for the cutaneous manifestations of lupus. Heath M, [Raugi GJ](#). *Adv Dermatol*. 2004;20:257-91.

Thalidomide for the treatment of resistant cutaneous lupus: efficacy and safety of different therapeutic regimens. [Cuadrado MJ](#), [Karim Y](#), [Sanna G](#), [Smith E](#), [Khamashta MA](#), [Hughes GR](#). *Am J Med*. 2005 Mar;118(3):246-50.

Positive and negative effects of thalidomide on refractory cutaneous lupus erythematosus. Briani C, [Zara G](#), [Rondinone R](#), [Iaccarino L](#), [Ruggero S](#), [Toffanin E](#), [Ermani M](#), [Ghirardello A](#), [Zampieri S](#), [Sarzi-Puttini P](#), [Doria A](#). *Autoimmunity*. 2005 Nov;38(7):549-55.

Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus: a 65 series of Brazilian patients. Coelho A, [Souto MJ](#), [Cardoso CR](#), [Salgado DR](#), [Schmal TR](#), [Waddington Cruz M](#), [de Souza Papi JA](#). *Lupus*. 2005;14(6):434-9.

Thalidomide in the treatment of chronic discoid lupus erythematosus. [Article in French] [Brocard A](#), [Barbarot S](#), [Milpied B](#), [Stalder JF](#). *Ann Dermatol Venereol*. 2005 Nov;132(11 Pt 1):853-6.

Thalidomide therapy for discoid lupus erythematosus. [Article in Hebrew] [Lyakhovisky A](#), [Baum S](#), [Shapiro D](#), [Salomon M](#), [Trau H](#), [Harefuah](#). 2006 Jul;145(7):489-92, 551.

Acute myocardial infarction in a patient with cutaneous lupus erythematosus treated with thalidomide. [Llambrich A](#), [Romero D](#), [Iranzo P](#), [Segura S](#), [Moreno JA](#), [Herrero C](#). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Jan;21(1):136-7.

A case series of 48 patients treated with thalidomide. Doherty SD, [Hsu S](#). *J Drugs Dermatol*. 2008 Aug;7(8):769-73.

Drugs for discoid lupus erythematosus. [Jessop S](#), [Whitelaw DA](#), [Delamere FM](#). *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD002954.

Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options Part II. [Kuhn A](#), [Ruland V](#), [Bonsmann G](#). *J Am Acad Dermatol*. 2010 Aug 25.

Treatment of cutaneous lupus erythematosus. [Kuhn A](#), [Ochsendorf F](#), [Bonsmann G](#). *Lupus*. 2010 Aug;19(9):1125-36.

Innovative management of lupus erythematosus. [Knott HM](#), [Martínez JD](#). *Dermatol Clin*. 2010 Jul;28(3):489-99.

Thalidomide and analogues: potential for immunomodulation of inflammatory and neoplastic dermatologic disorders. [Ladizinski B](#), [Shannon EJ](#), [Sanchez MR](#), [Levis WR](#). *J Drugs Dermatol*. 2010 Jul;9(7):814-26.

Innovative uses of thalidomide. Chen M, [Doherty SD](#), [Hsu S](#). *Dermatol Clin*. 2010 Jul ;28(3) :577-86.

ISLEC : index de sévérité du lupus érythémateux cutané

Thalidomide in the treatment of refractory cutaneous lupus: prognostic factors of clinical outcome. [Cortés-Hernández J, Torres-Salido M, Castro-Marrero J, Vilardell-Tarres M, Ordi-Ros J. Br J Dermatol. 2011 Oct 16.](#)

Treatment of cutaneous lupus. [Chang AY, Werth VP. Curr Rheumatol Rep. 2011 Aug ;13\(4\) :300-7.](#)

Utilisation hors-AMM du thalidomide dans les réactions lépreuses de type II au cours de la maladie de Hansen

Au vu des données publiées, le rapport bénéfice/risque du thalidomide dans cette situation est présumé favorable dans le cadre d'une RTU.

Le libellé retenu est le suivant :

« Traitement des formes sévères de l'érythème noueux lépreux (réaction lépreuse de type II) ».

Posologie proposée : dose d'attaque de 300 mg/j pendant 5-6 jours puis rechercher la dose minimale efficace.

Par ailleurs, le thalidomide a été approuvé aux USA en 1998 et en Australie en 2003 pour le traitement des manifestations cutanées de l'érythème noueux lépreux sévère à modéré sur la base des résultats d'un essai clinique E-003P promu par le laboratoire, de 6 publications d'essais randomisés dans lesquels un total de 192 patients ont été inclus, 29 essais non contrôlés et 15 publications de cas totalisant 1650 patients.

BIBLIOGRAPHIE

Thalidomide in the treatment of lepra reactions. [Sheskin J.](#) *Clin Pharmacol Ther.* 1965 May-Jun;6:303-6.

Treatment of moderately severe erythema nodosum leprosum with thalidomide—a double-blind controlled trial. Pearson JM, [Vedagiri M.](#) *Lepr Rev.* 1969 Apr;40(2):111-6.

An internally-controlled double blind trial of thalidomide in severe erythema nodosum leprosum. Waters MF. *Lepr Rev.* 1971 Mar;42(1):26-42.

WHO co-ordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous patients. Iyer CG, Languillon J, Ramanujam K, Tarabini-Castellani G, De las Aguas JT, Bechelli LM, Uemura K, Martinez Dominguez V, Sundaresan T. *Bull World Health Organ.* 1971;45(6):719-32.

The treatment of lepra reaction in lepromatous leprosy. Fifteen years' experience with thalidomide. [Sheskin J.](#) *Int J Dermatol.* 1980 Jul-Aug;19(6):318-22.

Therapy of lepromatous erythema nodosum using chloramphenicol. Comparison with thalidomide. Statistical study from the Marchoux Institute. [Saint-André P](#), [Ferracci C](#), [Baquillon G](#), [Ridel PR](#), [Boucher P.](#) *Acta Leprol.* 1981 Jul-Sep;(84):57-62.

Treatment of erythema nodosum leprosum using thalidomide. [Sheskin J.](#) *Acta Leprol.* 1983 Jan-Mar;1(1):41-50.

Comparison of pentoxifylline, thalidomide and prednisone in the treatment of ENL. [Moreira AL](#), [Kaplan G](#), [Villahermosa LG](#), [Fajardo TJ](#), [Abalos RM](#), [Cellona RV](#), [Balaçon MV](#), [Tan EV](#), [Walsh GP.](#) *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1998 Mar;66(1):61-5.

Thalidomide in the treatment of leprosy. [Teo SK](#), [Resztak KE](#), [Scheffler MA](#), [Kook KA](#), [Zeldis JB](#), [Stirling DJ](#), [Thomas SD.](#) *Microbes Infect.* 2002 Sep;4(11):1193-202.

Thalidomide for erythema nodosum leprosum and other applications. Okafor MC. [Pharmacotherapy](#). 2003 Apr;23(4):481-93.

Dermatologic and nondermatologic uses of thalidomide. [Nasca MR](#), [Micali G](#), [Cheigh NH](#), [West LE](#), [West DP](#). [Ann Pharmacother](#). 2003 Sep;37(9):1307-20.

Deep vein thrombosis: a rare complication of thalidomide therapy in recurrent erythema nodosum leprosum. [Sharma NL](#), [Sharma V](#), [Shanker V](#), [Mahajan VK](#), [Sarin S](#). [Int J Lepr Other Mycobact Dis](#). 2004 Dec;72(4):483-5.

A randomized, double-blind, double-dummy, controlled dose comparison of thalidomide for treatment of erythema nodosum leprosum. Villahermosa LG, [Fajardo TT Jr](#), [Abalos RM](#), [Balagon MV](#), [Tan EV](#), [Cellona RV](#), [Palmer JP](#), [Wittes J](#), [Thomas SD](#), [Kook KA](#), [Walsh GP](#), [Walsh DS](#). [Am J Trop Med Hyg](#). 2005 May;72(5):518-26.

Thalidomide in the treatment of erythema nodosum leprosum (ENL): systematic review of clinical trials and prospects of new investigations. [Gerson Oliveira Pennal](#) ; [Celina M. T. Martellill](#) ; [Mariane M. A. Stefanill](#) ; [Vanize O. MacedoIII](#) ; [Maria de Fátima MaroalV](#) ; [Açar ChauIV](#). [An. Bras. Dermatol](#). Vol.80 no.5 Rio de Janeiro Sept./Oct. 2005

Effective treatment of erythema nodosum leprosum with thalidomide is associated with immune stimulation. [Haslett PA](#), [Roche P](#), [Butlin CR](#), [Macdonald M](#), [Shrestha N](#), [Manandhar R](#), [Lemaster J](#), [Hawksworth R](#), [Shah M](#), [Lubinsky AS](#), [Albert M](#), [Worley J](#), [Kaplan G](#). [J Infect Dis](#). 2005 Dec 15;192(12):2045-53.

No role for thalidomide in the treatment of leprosy. [Crawford CL](#). [J Infect Dis](#). 2006 Jun 15;193(12):1743-4; [author reply 1744-5](#).

Double-blind trial of the efficacy of pentoxifylline vs thalidomide for the treatment of type II reaction in leprosy. [Sales AM](#), [de Matos HJ](#), [Nery JA](#), [Duppre NC](#), [Sampaio EP](#), [Sarno EN](#). [Braz J Med Biol Res](#). 2007 Feb;40(2):243-8.

The role of thalidomide in the management of erythema nodosum leprosum. [Walker SL](#), [Waters MF](#), [Lockwood DN](#). [Lepr Rev](#). 2007 Sep;78(3):197-215.

Thalidomide: an experience in therapeutic outcome and adverse reactions. [Sharma NL](#), [Sharma VC](#), [Mahajan VK](#), [Shanker V](#), [Ranjan N](#), [Gupta M](#). [J Dermatolog Treat](#). 2007;18(6):335-40.

Erythema nodosum leprosum in Nepal: a retrospective study of clinical features and response to treatment with prednisolone or thalidomide. [Feuth M](#), [Brandsma JW](#), [Faber WR](#), [Bhattarai B](#), [Feuth T](#), [Anderson AM](#). [Lepr Rev](#). 2008 Sep;79(3):254-69.

A case report of venous thrombosis in a leprosy patient treated with corticosteroid and thalidomide. [Vetrichevvel TP](#), [Pise GA](#), [Thappa DM](#). [Lepr Rev](#). 2008 Jun;79(2):193-5.

Hansen's disease in an HIV patient complicated by deep vein thrombosis: a rare complication of thalidomide therapy. [Medeiros S](#), [Fernandes C](#), [Martins N](#), [Machado J](#), [Kutzner H](#), [Afonso A](#), [Vieira R](#), [Maltez F](#), [Cardoso J](#). [Eur J Dermatol](#). 2009 May-Jun;19(3):272-3.

Severe form of type 2 reaction in patients of Hansen's disease after withdrawal of thalidomide: case reports. [Rattan R](#), [Shanker V](#), [Tegta GR](#), [Verma GK](#). [Indian J Lepr](#). 2009 Oct-Dec;81(4):199-203.

Interventions for erythema nodosum leprosum. A Cochrane review. [Van Veen NH](#), [Lockwood DN](#), [Van Brakel WH](#), [Ramirez J Jr](#), [Richardus JH](#). [Lepr Rev](#). 2009 Dec;80(4):355-72.

Comparative efficacy of thalidomide and prednisolone in the treatment of moderate to severe erythema nodosum leprosum: a randomized study. [Kaur J](#), [Dogra S](#), [Narang T](#), [De D](#). [Australas J Dermatol](#). 2009 Aug;50(3):181-5. Erratum in [Australas J Dermatol](#). 2009 Nov;50(4):307.

Our experience of the use of thalidomide in the steroid-dependent severe erythema nodosum leprosum. [Chaudhry NS](#), [Rath SR](#), [Visvanath V](#), [Torsekar RG](#). [Indian J Dermatol Venereol Leprol](#). 2009 Mar-Apr;75(2):189-90.

Thalidomide used by patients with erythema nodosum leprosum. [Article in Portuguese] [Valente Mdo S, Vieira JL. Rev Soc Bras Med Trop. 2010 Mar-Apr;43\(2\):201-4.](#)

An unexpected case of venous and pulmonary thrombo-embolism in a patient treated with thalidomide for refractory erythema nodosum leprosum: a case report. Ahamed [R, Bandula W, Chamara R. Thromb J. 2011 Jan 18;9\(1\):2.](#)

Japanese guideline on thalidomide usage in the management of erythema nodosum leprosum. [Article in Japanese] [Ishii N, Ishida Y, Okano Y, Ozaki M, Gidoh M, Kumano K, Goto M, Noqami R, Hatano K, Yamada A, Yotsu RR. Nihon Hansenbyo Gakkai Zasshi. 2011 Sep;80\(3\):275-85.](#)

2011

Sep;80(3):275-85.

Utilisation du thalidomide dans la maladie de Crohn réfractaire chez l'enfant

Au vu des données publiées, le rapport bénéfice/risque du thalidomide dans cette indication est présumé favorable dans le cadre d'une RTU.

Concernant les données récentes de l'utilisation du thalidomide dans la maladie de Crohn réfractaire chez l'enfant, les essais suivants ont été conduits :

Une étude rétrospective (Zheng, 2011) chez 6 enfants atteints d'une maladie de Crohn réfractaire aux traitements conventionnels a démontré une efficacité du thalidomide à une dose initiale de 2 mg/kg/jour (ajustement au cours du traitement entre 1 et 3 mg/kg/jour). Une rémission a été atteinte dans les 3 mois, avec une très bonne amélioration de la maladie avec une bonne tolérance au traitement.

Une étude (Felipez, 2012) a évalué le thalidomide en rechute chez des 12 enfants atteints d'une maladie de Crohn réfractaire après échec des traitements anti-TNF. (Age moyen : 10 ans). Cette étude a montré une amélioration clinique significative de la maladie : score Harvey Bradshaw amélioré de 11.8 à 3.9. Une diminution significative de la dose de prednisone, du nombre d'hospitalisation et du taux de chirurgie a également été observée sous traitement par thalidomide. Les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du thalidomide sont les suivants : 42% de neuropathies périphériques (résolue dans les 2 à 3 mois suivant l'arrêt du thalidomide chez 5 patients), aggravation de la maladie pour 17%, 8% de vertiges et 8% réactions allergiques.

Un essai randomisé versus placebo (Lazzerini, 2013) chez 56 enfants atteints de maladies inflammatoires intestinales modérées à sévères et réfractaires aux traitements conventionnels montre un taux de rémission clinique de 46,4 % pour le thalidomide (n=13) versus 11,52 pour le placebo (n=3). Auparavant, une étude (Lazzerini, 2007) avait mis en évidence l'intérêt du thalidomide comme traitement efficace dans les maladies inflammatoires intestinales avec une rémission à long terme (34,5 mois en moyenne).

Au vu des données publiées, le rapport bénéfice/risque du thalidomide dans cette situation est présumé favorable dans le cadre d'une RTU.

Le libellé retenu est le suivant :

« Traitement de la maladie de Crohn active sévère chez les enfants de plus de 6 ans qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par corticoïde, immunosuppresseur et anti- TNF ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés. ».

La limite d'âge est liée à la forme pharmaceutique. Les gélules ne doivent pas être ouvertes.

Posologie proposée est de 1.5 à 2.5 mg/kg/jour.

BIBLIOGRAPHIE

Effect of thalidomide on clinical remission in children and adolescents with refractory Crohn disease: a randomized clinical trial. Lazzerini et al. JAMA. 2013 Nov27;310 (20):2164-73.

Treatment of pediatric refractory Crohn's disease with thalidomide. Zheng CF, World J Gastroenterol. 2011 Mar14;17(10):1286-91.

Thalidomide Use and Outcomes in Pediatric Patients with Crohn's Disease Refractory to Infliximab and Adalimumab. Felipez LM, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Jan; 54(1):28-33.

Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial. Ehrenpreis ED, Kane SV, Cohen LB, Cohen RD, Hanauer SB. Gastroenterology. 1999 Dec;117(6):1271-7.

An open-label study of thalidomide for maintenance therapy in responders to infliximab in chronically active and fistulizing refractory Crohn's disease. Sabate JM, Villarejo J, Lemann M, Bonnet J, Allez M, Modigliani R. Aliment Pharmacol Ther. 2002 Jun;16(6):1117-24.

An open-label pilot study of low-dose thalidomide in chronically active, steroid-dependent Crohn's disease. Vasiliauskas EA, Kam LY, Abreu-Martin MT, Hassard PV, Papadakis KA, Yang H, Zeldis JB, Targan SR. Gastroenterology. 1999 Dec;117(6):1278-87.

Early studies on the safety and efficacy of thalidomide for symptomatic inflammatory bowel disease. Bariol C, Meagher AP, Vickers CR, Byrnes DJ, Edwards PD, Hing M, Wettstein AR, Field A. J Gastroenterol Hepatol. 2002 Feb;17(2):135-9.

Thalidomide reduces tumour necrosis factor alpha and interleukin 12 production in patients with chronic active Crohn's disease. Bauditz J, Wedel S, Lochs H. Gut. 2002 Feb;50(2):196-200.

Efficacy of long-term treatment with thalidomide in children and young adults with Crohn disease: preliminary results. Facchini S, Candusso M, Martelossi S, Liubich M, Panfili E, Ventura A. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001 Feb;32(2):178-81.

Efficacy and safety of thalidomide in children and young adults with intractable inflammatory bowel disease: long-term results. Lazzerini M, Martelossi S, Marchetti F, Scabar A, Bradaschia F, Ronfani L, Ventura A. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Feb 15;25(4):419-27.

Thalidomide in luminal and fistulizing Crohn's disease resistant to standard therapies. Plamondon S, Ng SC, Kamm MA. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25 : 557-567.

Thalidomide for the treatment of recalcitrant oral Crohn's disease and orofacial granulomatosis. Hegarty A, Hodgson T, Porter S. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003 May;95(5):576-85.

Kane S, Stone LJ, Ehrenpreis E. J Clin Gastroenterol. 2002 Aug;35(2):149-50.

Thalidomide in Crohn disease and the risk of peripheral neuropathy. Ahmed M, El-Hadi S, Jenkins HR. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003 Oct ;37(4) :522.

ANNEXE V

Dispositions législatives et réglementaires relatives à La Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

Généralités

L'article L.5121-12-1 du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) autorisant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France, dans une indication ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable. Dans le cas présent, la RTU initiée en 2015 est renouvelée pour 3 ans.

La RTU permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription dans le cadre d'une RTU en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, sous réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. Le prescripteur peut en effet recourir au médicament dans le cadre de la RTU pour répondre aux besoins spéciaux de son patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

Elle s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée.

La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

Engagement des médecins

Les médecins qui décident de prescrire une spécialité dans les indications et les conditions faisant l'objet de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à la RTU et notamment :

- à informer le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels,
- à informer le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie et à mentionner sur l'ordonnance « Prescription sous RTU »,
- à collecter et transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patients conformément au protocole de suivi.

Protocole de suivi

Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités.

Il décrit également les modalités de recueil des données issues de ce suivi notamment les données d'efficacité, de sécurité d'emploi et les conditions réelles d'utilisation du produit.

Le protocole de suivi comporte les documents suivants :

1. Une fiche initiale de recueil de l'Observatoire des Prescriptions THALIDOMIDE (cf Annexe I) et une fiche de suivi pour les femmes en âge de procréer (cf Annexe II)
2. Une information à destination des patients sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU (cf. note d'information **Annexe III**). Le patient peut consulter la notice du produit dans le cadre de son AMM présente dans les boites de médicament, et également consultable sur le site internet suivant <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.
3. Un argumentaire sur l'utilisation du médicament concerné dans le cadre de la RTU (cf Annexe IV).
4. Une information à destination des prescripteurs sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU. Les prescripteurs sont par ailleurs invités à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) dans le cadre de son AMM consultable sur le site internet suivant <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.

Un exemplaire du protocole de suivi et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique activités, RTU) qui mentionne également la date d'entrée en vigueur de la RTU. Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés par le laboratoire.

Exploitation des données :

L'ensemble des données collectées par les prescripteurs seront recueillies et analysées par le laboratoire concerné et transmises périodiquement à l'ANSM. Ces données comporteront notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- les données d'efficacité et de sécurité (données de pharmacovigilance) ;
- ainsi que toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, seront publiés sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).