

Les Direct Healthcare Professional Communications (DHPC) sont des courriers envoyés aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, afin de les informer de risques potentiels apparus lors de l'utilisation de certains médicaments ainsi que des mesures ou des recommandations pour limiter ces risques. Le but de ce type de communication est d'informer au mieux les professionnels de la santé afin d'améliorer la sécurité d'emploi dans le cadre du bon usage des médicaments. Avant toute diffusion, les firmes doivent soumettre leur projet de DHPC aux autorités compétentes pour approbation.

Ces DHPC sont spécifiquement destinées aux médecins et aux pharmaciens. Les DHPC étant néanmoins accessibles au public, nous demandons aux patients qui auraient des questions après avoir lu ces informations de consulter leur médecin ou leur pharmacien.



Celgene bvba/sprl
Parc de l'Alliance – Bâtiment A
Boulevard de France 9
1420 Braine-l'Alleud
Tel : +32 2 793 48 11
Fax : +32 2 793 49 44

Communication directe aux professionnels de la santé

Le contenu de cette communication a été établi en accord avec le Comité pour les médicaments à usage humain (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA : European Medicines Agency) et l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

24 mars 2007
Révisée le 30 mai 2008
Révisée le 29 juin 2009
Révisée le 28 octobre 2009
Révisée le 9 novembre 2009
Révisée le 6 janvier 2010
Révisée le 13 octobre 2010
Révisée le 12 septembre 2012
Révisée le 25 avril 2013

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency, EMA) et l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), Celgene Europe Ltd. souhaite vous communiquer des éléments importants pour l'utilisation clinique du Revlimid® (légalidomide), qui a été autorisé récemment pour :

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

Revlimid® (légalidomide) 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 du Revlimid® et de son profil de sécurité (aplasie médullaire, événements thrombo-emboliques, risque de progression en leucémie aiguë myéloblastique), les autorités de santé ont demandé des mesures de minimisation du risque et celles-ci sont en cours. Elles incluent notamment un programme de prévention de la grossesse, des activités pour surveiller les risques associés au Revlimid® et la distribution de matériels d'information et d'éducation aux professionnels de la santé et aux patients.

Progression en leucémie aiguë myéloblastique (LAM) dans les syndromes myélodysplasiques (SMD) de risque faible et intermédiaire 1

- Une étude clinique a montré un risque plus élevé de progression en LAM chez les patients dépendants des transfusions et porteurs d'anomalies cytogénétiques complexes au début de l'étude par rapport aux patients porteurs d'une anomalie del 5q isolée. Le risque cumulé estimé 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 d'une Del (5q) et d'une autre anomalie cytogénétique, et de 38,6 % chez les patients présentant un caryotype complexe. Le rapport bénéfice/risque du 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.

- Afin de recueillir des données de sécurité sur l'utilisation du 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 comprennent la progression en LAM et les facteurs de risque associés à cette progression. L'inclusion dans l'étude PASS doit être effectuée simultanément à la première prescription de lénalidomide chez les patients présentant un SMD.

Programme de prévention de la grossesse

Le lénalidomide est structurellement proche du thalidomide, qui est un agent tératogène humain connu. Une étude du développement embryonnaire et 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 les petits de singes femelles ayant reçu le médicament pendant la gestation. Dans la même étude, le thalidomide a induit des types de malformations similaires. Ces résultats montrent que chez l'animal, le lénalidomide est tératogène de la même manière que 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 de la grossesse du lénalidomide soient remplies.

Nous souhaitons attirer votre attention sur les conditions du programme de prévention de la grossesse qui doivent être respectées dans cette population particulière 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, pendant toute interruption du traitement, et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du lénalidomide, à moins qu'elles s'engagent à une abstinence totale et continue, qui sera confirmée de façon mensuelle.
- Une fois sous contraception depuis 4 semaines, avoir un test de grossesse négatif, réalisé sous contrôle médical, 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.
- 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 vasectomisé ; 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 (combinées) n'est pas recommandée.**

Idéalement, le test de grossesse, la prescription et la délivrance du médicament doivent avoir lieu le même jour. **La délivrance du lénalidomide doit avoir lieu dans les 7 jours suivant la prescription.**

La rubrique 4.4 du RCP joint en annexe fournit 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.

Un « *Dossier d'information destiné aux professionnels de la santé* » est fourni à tous les médecins prescrivant du lénalidomide ainsi qu'à tous les pharmaciens qui en délivrent. Ce dossier contient des informations essentielles sur le profil de sécurité du lénalidomide. Il détaille également le Programme de Prévention de la Grossesse. Vous pouvez obtenir des dossiers supplémentaires en vous adressant à Celgene Belgique par e-mail (geninfo.be@celgene.com).

Celgene a instauré un système de distribution contrôlée dans le but de s'assurer que les fœtus ne soient pas exposés au lénalidomide. Avant de traiter un patient par lénalidomide, il est demandé au médecin traitant et au patient de signer un formulaire de consentement de soins confirmant que les avantages et les risques d'une thérapie par lénalidomide ont été expliqués et compris et que les exigences imposées par le Programme de Prévention de la Grossesse seront respectées. Ce formulaire doit être conservé dans le dossier du patient.

Chaque prescription de lénalidomide doit OBLIGATOIREMENT être accompagnée d'un « *Formulaire d'autorisation de prescription* » complété et signé par le médecin traitant. Ce formulaire confirme que les exigences du Programme de Prévention de la Grossesse sont respectées, et il doit être joint à la prescription remise au pharmacien. Celui-ci vérifiera que le formulaire mentionne bien que les différentes étapes de la prescription ont été respectées pour chaque type de patient et qu'une déclaration du prescripteur a été complétée. Le pharmacien transmettra ensuite le « *Formulaire d'autorisation de prescription* » au distributeur de Celgene. Le distributeur ne fournira le lénalidomide au pharmacien que s'il est confirmé que :

- Le document est signé ;
- Celgene certifie que médecin et pharmacien ont tous deux reçu le « *Dossier d'information destiné aux professionnels de la santé* » du Revlimid®.

Pour les patientes en âge de procréer, les prescriptions doivent se limiter à un traitement d'un mois. Afin de réduire au maximum le délai entre la lecture d'un test de grossesse négatif et le début du traitement, il est conseillé à la patiente d'apporter son ordonnance à la pharmacie idéalement le premier jour ouvrable suivant la date de la prescription.

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.

En pareils cas, nous vous demandons également d'avertir Celgene en utilisant le « *Formulaire de déclaration de grossesse* » que vous trouverez dans le « *Dossier d'information destiné aux professionnels de la santé* » et en contactant Celgene par e-mail (drugsafety-belux@celgene.com) ou par fax (+ 32 2 793 49 26).

Pour les hommes

Le lénalidomide est excrété dans le sperme. **Les hommes doivent donc utiliser des préservatifs** (même s'ils sont vasectomisés) pendant toute la durée du traitement, pendant toute interruption des prises, et pendant 1 semaine après l'arrêt du traitement si leur partenaire est enceinte ou en âge de procréer et n'utilise pas de contraception efficace.

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.

En pareils cas, nous vous demandons également d'avertir Celgene en utilisant le « *Formulaire de déclaration de grossesse* » que vous trouverez dans le « *Dossier d'information destiné aux professionnels de la santé* » et en contactant Celgene par e-mail (drugsafety-belux@celgene.com) ou par fax (+ 32 2 793 49 26).

Pour tous les patients

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

Les patients ne peuvent pas faire de don de sang pendant la prise de lénalidomide et pendant 1 semaine après la fin du traitement.

Aplasia médullaire

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 joint en annexe.

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

L'administration concomitante de lénalidomide avec d'autres myélosuppresseurs doit être entreprise 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 neutropéniques fébriles 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 chez respectivement 9,9 % et 1,4 % des patients traités par lénalidomide/dexaméthasone contre 2,3 % et 0,0 % des patients traités par placebo/dexaméthasone).

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 incidence accrue de neutropénie de grade 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 incidence accrue de thrombopénie de grade 3 ou 4 (37 % chez les patients traités par le lénalidomide *versus* 1,5 % des patients recevant le placebo).

Événements 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 de thrombo-embolie veineuse et artérielle (essentiellement thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral).

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

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 %), tandis 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'antithrombotiques 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 joint en annexe fournit des informations supplémentaires sur les risques spécifiques associés au lénalidomide.

Posologie initiale chez les patients présentant une insuffisance rénale

Le lénalidomide est essentiellement excrété par les reins.

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 joint en annexe.

Hypothyroïdie

Des cas d'hypothyroïdie ayant été rapportés, **un contrôle de la fonction thyroïdienne doit 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 réactions allergiques/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 (SJS) et de syndrome de Lyell ont été rapportés. **Le traitement par le lénalidomide doit être arrêté en cas d'éruption érythémateuse exfoliative ou bulleuse ou de suspicion d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'un syndrome de Lyell. Le traitement ne peut 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 peuvent pas recevoir le lénalidomide.**

Affections hépatiques

Une insuffisance hépatique, incluant des cas d'issue fatale, a été rapportée chez des patients traités par le lénalidomide en association avec la dexaméthasone : insuffisance hépatique aiguë et cholestase, hépatite cytolitique, hépatite mixte cytolitique/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 préalablement à la mise en œuvre du traitement et peut-être 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. **Une fois les paramètres revenus aux valeurs initiales, la reprise du traitement à une dose plus faible peut être envisagée.**

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 années-patients) par rapport aux témoins (1,38 pour 100 années-patients). Les CS non invasifs sont essentiellement des épithéliomas basocellulaires ou spinocellulaires. 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 le 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 le Revlimid[®] en association avec le melphalan ou immédiatement après melphalan à forte dose et autogreffe de cellules souches (AGCS). Des

cas d'hémopathies malignes lymphoïdes B (dont lymphome de Hodgkin) ont été observés dans les études cliniques au cours desquelles les patients avaient reçu le Revlimid® après une AGCS.

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 ne peuvent pas faire de don de sang pendant le traitement par Revlimid® et pendant une semaine après l'arrêt du traitement.

Notification des effets indésirables

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation du Revlimid® au Centre Belge de Pharmacovigilance pour les médicaments à usage Humain (CBPH) de l'AFMPS. La notification peut se faire en ligne via www.fichejaune.be ou à l'aide de la « **fiche jaune** papier », disponible via le Répertoire Commenté des Médicaments et via les Folia Pharmacotherapeutica. La fiche jaune peut être envoyée au CBPH par la poste à l'adresse AFMPS - CBPH - Eurostation II - Place Victor Horta 40/40 - 1060 Bruxelles, par fax au numéro 02/524.80.01, ou encore par e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

Les effets indésirables peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance de Celgene via les coordonnées suivantes:

Celgene bvba/sprl
Parc de l'Alliance – Bâtiment A
Boulevard de France 9
B-1420 Braine l'Alleud
Tél : +32 2 793 48 21
Fax : +32 2 793 49 26
e-mail: drugsafety-belux@celgene.com

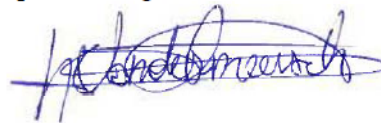
Demande d'informations complémentaires

Pour toute question ou information complémentaire, veuillez contacter le représentant local de Celgene via les coordonnées ci-dessus ou via le numéro de téléphone général : +32 2 793 48 11.

Nous vous prions d'agréer nos salutations les plus distinguées.



Dr. Verena Voelter
Medical Director



Dieter Vandermeersch
Associate Director Regulatory Affairs