



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

28 mars 2012

TARGRETIN 75 mg, capsule molle
B/1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 100 capsules : 365 747-9

CEPHALON FRANCE

bexarotène
ATC : L01XX25 (antinéoplasique)

liste I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Prescription hospitalière réservée aux spécialistes et services cancérologie, hématologie et oncologie médicale.

Date de l'AMM européenne (procédure centralisée) : 29 mars 2001 - rectificatif du 11/12/2007

Spécialité inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics depuis le 22 juin 2002 (JO du 22 juin 2002).

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale suite à la décision de radiation de cette spécialité de la liste rétrocession par la Direction Générale de la Santé

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

bexarotène

1.2. Indication

« Traitement des manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes (LCT), au stade avancé et réfractaires à au moins un traitement systémique. »

1.3. Posologie

« La thérapie par bexarotène ne doit être commencée et poursuivie que par des médecins ayant acquis une expérience suffisante dans le traitement des patients atteints de LCT. La dose initiale recommandée est de 300 mg/m²/jour. Les capsules molles de Targretin seront administrées par voie orale en une prise par jour lors d'un repas (voir rubrique 4.5). Le calcul de la dose initiale est fait d'après la surface corporelle du patient (cf RCP).

Recommandations concernant la modification de la dose : la dose de 300 mg/m²/jour peut être diminuée à 200 mg/m²/jour puis à 100 mg/m²/jour ou le traitement interrompu temporairement, en cas de toxicité. Lorsque la toxicité est contrôlée, la posologie peut être à nouveau prudemment augmentée. Avec un suivi clinique approprié, certains patients peuvent être traités par des doses supérieures à 300 mg/m²/jour. Chez les patients atteints de LTC, des doses supérieures à 650 mg/m²/jour n'ont pas été évaluées. Chez ces patients, lors d'essais cliniques, le bexarotène a été administré jusqu'à 118 semaines.

Utilisation chez les enfants et les adolescents : la sécurité et l'efficacité cliniques du bexarotène dans la population pédiatrique (moins de 18 ans) n'ont pas été étudiées et ce médicament ne doit pas être utilisé chez cette population avant d'obtenir des données supplémentaires.

Utilisation chez les personnes âgées : sur le nombre total de patients atteints de LCT dans les études cliniques, 61 % avaient 60 ans ou plus, tandis que 30 % avaient 70 ans ou plus. Dans l'ensemble, il n'y avait pas de différence de tolérance entre les patients de 70 ans ou plus et les patients plus jeunes mais une plus grande sensibilité au bexarotène chez des personnes plus âgées ne put être exclue. La dose standard peut être utilisée chez les personnes âgées.

Insuffisance rénale : aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les données pharmacocinétiques cliniques indiquent que l'élimination urinaire du bexarotène et de ses métabolites est une voie mineure d'excrétion pour le bexarotène. Chez tous les patients évalués, la clairance rénale du bexarotène était estimée inférieure à 1 ml / minute. Les données étant limitées, les patients avec une insuffisance rénale seront étroitement surveillés lors du traitement par bexarotène. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2011

L	: ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
L01	: ANTINEOPLASIQUES
L01X	: AUTRES ANTINEOPLASIQUES
L01XX	: AUTRES ANTINEOPLASIQUES
L01XX25	: Bexarotène

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Aux stades avancés du lymphome cutané T, les autres traitements à même visée thérapeutique disposant d'une AMM sont :

- ROFERON A (interféron alpha 2a) - Laboratoire ROCHE
Cette spécialité a un libellé d'AMM indication plus large que celui du TARGRETIN car non limité à une utilisation aux patients réfractaires : « traitement du lymphome cutané à cellules T. L'interféron alfa-2a (Roféron-A) peut être efficace chez des patients en phase évolutive, réfractaires aux traitements conventionnels ou ne relevant pas de ceux-ci ». Le SMR de ROFERON A est important avec un rapport efficacité/effets indésirables moyen dans les indications en oncologie et hématologie (renouvellement d'inscription, avis CT du 15/02/2006). Cette spécialité est inscrite sur la liste Sécurité sociale et agréée aux collectivités.
- UVADEX (méthoxalène) - Laboratoire THERAKOS EUROPE
Cette spécialité, associée au système UVAR, est indiquée dans le traitement palliatif des manifestations cutanées (placards, plaques étendues, érythrodermie des lymphomes cutanés à cellules T - CTCL), uniquement chez des patients n'ayant pas répondu à d'autres formes de traitement. Le SMR de UVADEX est important avec un rapport efficacité/effets indésirables important et l'ASMR de niveau V dans la prise en charge (inscription, avis CT du 26/09/2007). Cette spécialité est agréée aux collectivités.

3 RAPPEL DES EVALUATIONS PRECEDENTES

Avis du 3 avril 2002 : Inscription Collectivités

« *Service médical rendu :*

Les lymphomes cutanés T épidermotropes (LCT), au stade avancé de la maladie engagent le pronostic vital du patient.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est modeste.

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Le niveau de service médical rendu est modéré. »

« *Amélioration du service médical rendu :*

En l'absence de données comparatives, la Commission ne peut apprécier le niveau d'amélioration du service médical rendu. »

Avis du 4 juillet 2007 : Réévaluation du SMR et de l'ASMR suite au dépôt de nouvelles données

« *Service médical rendu :*

Les lymphomes cutanés T épidermotropes (LCT), au stade avancé de la maladie engagent le pronostic vital ;

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est modeste ;

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention ;

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ;

Le service médical rendu par cette spécialité est modéré. »

« *Amélioration du service médical rendu :*

La Commission considère que TARGRETIN reste un moyen thérapeutique supplémentaire dans le cadre de la prise en charge des manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes (LCT), au stade avancé et réfractaires à au moins un traitement systémique. Il n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V). »

4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé par le laboratoire comporte :

- 2 études non comparatives : l'une réalisée aux stades précoces du lymphome cutané T (LCT) épidermotrope (L1069-23) qui ne sera pas décrite car hors AMM et l'autre aux stades avancés et réfractaires (L1069-24) qui avait été précédemment analysée et synthétisée dans les avis antérieurs de la Commission ;
- le rapport périodique de pharmacovigilance couvrant la période du 1^{er} janvier 2007 au 30 août 2011.

Le laboratoire a également cité dans son dossier :

- un observatoire ORELY¹ dont les données ne sont pas présentées et qui sont mentionnées comme étant en cours d'analyse dans le dossier du laboratoire ;
- une enquête rétrospective² réalisée en Angleterre visant à décrire l'expérience des dermatologues et à évaluer l'efficacité et la tolérance du bexarotène chez 66 patients ayant un mycosis fongoïde ou un syndrome de Sézary parmi lesquels 19 avaient un lymphome cutané T à un stade précoce ;
- 2 publications portant sur le mycosis fongoïde folliculotrope (une variante du mycosis fongoïde) : une série rétrospective de 20 cas³ et une série rétrospective puis prospective de 8 patients⁴ qui ne peuvent être prises en compte du fait du faible niveau de preuve et d'une d'inclusion non limitée au stade avancé (hors AMM) ;
- 4 publications relatives au mécanisme physiopathologique de l'hyperlipémie induite par :
 - le bexarotène utilisé chez des patients ne relevant pas de l'indication AMM (cancer de la thyroïde⁵, cancer du poumon^{6,7}), chez des animaux⁸ ou in vitro⁷ ;
 - l'isotrétinoïne chez des volontaires sains⁹ ;
- 3 publications d'études réalisées dans une indication non validée par l'AMM : cancer du poumon^{10,11,12}.

A l'issue de la recherche bibliographique complémentaire des données fournies par le laboratoire (réalisée de juillet 2007, date du dernier avis, à janvier 2012) et effectuée par le service documentaire de la HAS, seules des études rétrospectives réalisées sur de très faibles effectifs (<15 patients) et dans une situation ne relevant pas de l'AMM (stade précoce) ont été identifiées.

¹ Observatoire longitudinal des facteurs prédictifs de la réponse et de la tolérance à l'utilisation des rétinoïdes dans les lymphomes T cutanés mis en place en 2008 par le laboratoire

² Abbott RA, Whittaker SJ, Morris SL et al. Bexarotene therapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol.* 2009 Jun;160(6):1299-307

³ Muniesa C, Estrach T, Pujol RM, et al. Folliculotropic mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome in a series of 20 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Mar;62(3):418-26

⁴ Drugeon C, Charlat I, Boulinguez S, Viraben R. Bexarotene therapy in folliculotropic cutaneous T-cell lymphoma. *Ann Dermatol Venereol.* 2007 Aug-Sep;134(8-9):639-43

⁵ De Vries-Van Der Weij J, De Haan W, Hu L et al. Bexarotene induces dyslipidemia by increased very low density lipoprotein production and cholesteryl ester transfer protein-mediated reduction of high-density lipoprotein. *Endocrinology.* 2009 ; 150 : 2 368-75

⁶ Luo W, Schork NJ, Marschke KB et al. Identification of polymorphisms associated with hypertriglyceridemia and prolonged survival induced by bexarotene in treating non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2011 Jun;31(6):2303-11

⁷ Draznev KH, Ma T, Cyrus J et al. Bexarotene plus erlotinib suppress lung carcinogenesis independent of KRAS mutations in two clinical trials and transgenic models. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011 Jun;4(6):818-28

⁸ Lalloyer F, Fievet C, Lestavel S et al. The RXR agonist bexarotene improves cholesterol homeostasis and inhibits atherosclerosis progression in a mouse model of mixed dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 ; 26 : 2 731-7

⁹ Vu-Dac N, Gervois P, Torra IP et al. Retinoids increase human apo C-III expression at the transcriptional level via the retinoid X receptor. Contribution to the hypertriglyceridemic action of retinoids. *J Clin Invest.* 1998 ; 102 : 625-32

¹⁰ Ramlau R, Zatloukal P, Jassem J et al. Randomized phase III trial comparing bexarotene (L1069-49)/cisplatin/vinorelbine with cisplatin/vinorelbine in chemotherapy-naïve patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: SPIRIT I. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 10;26(11):1886-92

¹¹ Blumenschein GR Jr, Khuri FR, von Pawel J et al. Phase III trial comparing carboplatin, paclitaxel, and bexarotene with carboplatin and paclitaxel in chemotherapy-naïve patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: SPIRIT II. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 10;26(11):1879-85

¹² Govindan R, Crowley J, Schwartzberg L et al. Phase II trial of bexarotene capsules in patients with advanced non-small-cell lung cancer after failure of two or more previous therapies. *J Clin Oncol.* 2006 Oct 20;24(30):4848-54

Au total, seule sera décrite l'étude réalisée aux stades avancés et réfractaires (L1069-24) qui avait été précédemment analysée et synthétisée dans les avis antérieurs de la Commission. Les publications de faible niveau de preuve (du fait du caractère rétrospectif et des faibles effectifs) et/ou réalisées dans des indications ou situations hors AMM et/ou publiées antérieurement au précédent avis de la Commission de la Transparence de juillet 2007 ne seront donc pas développées dans cet avis.

4.1. Efficacité

Rappel des données évaluées dans les avis de la Commission de la Transparence de 2002 et de 2007 :

Etude non comparative de phase II/III (L1069-24) ayant inclus des patients atteints d'un lymphome cutané T épidermotrope, aux stades avancés et réfractaires à au moins un traitement systémique.

Critères d'inclusion :

- patients de plus de 18 ans ayant un LCT de stade IIB à IVB confirmé par une biopsie et justifiant un traitement systémique ;
- réfractaires à au moins un traitement cytotoxique systémique ;
Un patient était considéré comme réfractaire au traitement systémique antérieur s'il ne présentait pas une amélioration de la réponse d'au moins 50% ou si la maladie progressait pendant le traitement malgré l'obtention d'une réponse initiale.
- un indice de performance selon l'échelle Karnofsky \geq 60.

Traitement :

Le protocole initial de l'étude, finalisé en juillet 1996, prévoyait une posologie initiale de 650 mg/m²/jour par voie orale. A la suite d'amendements au protocole, cette posologie a été réduite à 300 mg/m²/jour pour des raisons de tolérance (amendement du 15 septembre 1997). Cette posologie a été celle retenue par l'AMM.

La durée de traitement était de 16 semaines minimum (durée moyenne de traitement non fournie).

Critère principal :

La réponse tumorale globale était la somme de la réponse clinique complète¹³ et de la réponse partielle¹⁴.

En l'absence de critère standard, l'évaluation a pris en compte les signes (lésions cutanées, atteinte ganglionnaire et viscérale) et les symptômes de la maladie, selon :

- une évaluation clinique globale réalisée par le médecin,
- un score composite défini et évalué par la firme. Ce score compte plus de cinq index lésionnels dont l'appréciation se fait à chaque visite selon une cotation de 0 à 8 (0 : absence de lésion, 8= lésion sévère) en tenant compte de l'érythème, l'induration cutanée et la surface cutanée atteinte.

Résultats :

Parmi les 93 patients à un stade avancé de la maladie (stades IIB, III, IVA, IVB) confirmé par une biopsie et pour lesquels un traitement systémique était envisageable, 61 patients ont été traités par bexarotène, en monothérapie, à la posologie recommandée par l'AMM de 300 mg/m²/jour et 32 patients ont été traités à une posologie supérieure à 300 mg/m²/jour (résultats non présentés dans ce groupe).

L'âge médian des patients était de 60 ans. Les patients avaient reçu antérieurement 2 traitements systémiques en médiane. Les traitements antérieurs les plus fréquemment

¹³ définie comme l'absence de manifestations (cutanées, lymphatiques, viscérales)

¹⁴ définie comme une réduction de plus de 50% des manifestations cutanées, lymphatiques ou viscérales

administrés ont été : interféron (59%), methotrexate (38%), polychimiothérapies (25%), corticoïdes systémiques (25%) et photophérèse (22%).

Les résultats de cette étude non comparative ne sont donnés que chez les 61 patients traités initialement par 300 mg/m²/jour (posologie retenue par l'AMM) :

- selon l'évaluation clinique globale : le taux de réponse tumorale globale a été de 51% (31/61) et le taux de réponse clinique complète de 3% (2/61).
- selon le score composite : le taux de réponse tumorale globale a été de 31% (19/61) et le taux de réponse clinique complète de 7% (4/61).

4.2. Effets indésirables

Les données de tolérance issues des études cliniques étaient disponibles pour 152 patients atteints de LCT dont 109 traités à la dose recommandée de 300 mg/m²/jour. Les arrêts de traitement pour effets indésirables ont concerné 24 patients sur 152.

Les effets indésirables les plus souvent rapportés ont été :

- hypertriglycéridémie (74%) avec un risque de pancréatite
- hypothyroïdie (29%), elle apparaît généralement 4 à 8 semaines après le début du traitement. Elle peut être asymptomatique. Elle répond au traitement par thyroxine et disparaît après l'arrêt du médicament.
- hypercholestérolémie (28%)
- céphalées (27%)
- leucopénie (20%)
- prurit (20%)
- asthénie (19%)
- éruptions cutanées (16%)
- dermatite exfoliative (15%)
- douleurs (12%).

Depuis la commercialisation, aucun nouveau signal n'a été mis en évidence selon les données issues du PSUR couvrant la période du 1^{er} janvier 2007 au 30 août 2011. La rubrique « Effets indésirables » du RCP n'a pas été modifiée depuis le précédent avis de la Commission de la Transparence.

Enfin, des modifications du RCP sont intervenues depuis le dernier avis de juillet 2007 concernant la rubrique « 4.5 Interactions » pour mentionner : « On recommande la prudence en cas d'association à des substrats du CYP3A4 ayant un indice thérapeutique étroit, tels que les immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus) ainsi qu'aux cytotoxiques métabolisés par le CYP3A4 tels que le cyclophosphamide, l'étoposide, le finastéride, l'ifosfamide, le tamoxifène, les alcaloïdes de la pervenche » (rectificatif du 11/12/2007).

Par ailleurs, une étude institutionnelle de phase IV est prévue avec pour objectif d'estimer la fréquence d'un trouble du métabolisme glucidique chez les patients ayant une hypertriglycéridémie induite par le bexarotène prescrit pour un lymphome T cutané.

4.3. Conclusion

La présente demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux fait suite à la décision de radiation de cette spécialité de la liste rétrocession par la Direction Générale de la Santé.

Dans ce cadre, le bexarotène par voie orale est évalué sur des données déjà examinées par la Commission de la Transparence en 2002 et 2007 et issues d'une étude non comparative ayant inclus 93 patients (âge médian 60 ans) atteints d'un lymphome cutané T épidermotrope à un stade avancé et réfractaire à au moins un autre traitement systémique (médiane 2) dont interféron (59%), methotrexate (38%), polychimiothérapies (25%), corticoïdes systémiques (25%) et photophérèse (22%). Les résultats de cette étude non comparative proviennent du sous-groupe des 61 patients traités par bexarotène, en monothérapie, à une posologie initiale de 300/mg/m²/j correspondant à celle validée par l'AMM.

Le pourcentage de réponse tumorale globale a été de 51% (31/61) dont 3% (2/61) de réponse clinique complète selon l'évaluation clinique globale et de 31% (19/61) dont 7% (4/61) de réponse clinique complète selon le score composite.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été des troubles lipidiques (hypertriglycémie [79%] et hypercholestérolémie [28%]), thyroïdiens (hypothyroïdie [29%]) et une leucopénie (20%) ce qui impose une surveillance étroite notamment des fonctions thyroïdiennes, lipidiques et de la numération des globules blancs.

Au total, la quantité de l'effet du bexarotène par voie orale est difficilement appréciable compte tenu de la méthodologie utilisée (analyse d'un sous-groupe dans une étude non comparative) et son profil de tolérance est marqué par une incidence des dyslipidémies dans environ deux tiers des cas et d'une hypothyroïdie dans près d'un tiers des cas.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

5.1. Données IMS

Cette spécialité dont la prescription est hospitalière et réservée aux spécialistes et services d'hématologie et d'oncologie médicale ne figure pas dans les panels de prescription dont nous disposons.

5.2. Données du GERS

Selon les données du GERS, au CMA novembre 2011, il a été vendu à l'hôpital 354 300 capsules. Compte tenu de la durée variable du traitement, il n'est pas possible d'estimer le nombre de patients traités.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Service médical rendu

Les lymphomes cutanés T épidermotropes sont des proliférations lymphocytaires malignes localisées primitivement dans la peau. Ils sont représentés essentiellement par le mycosis fongoïde et par le syndrome de Sezary. Le mycosis fongoïde est considéré comme un lymphome de bas grade, d'évolution lente aux stades précoces de la maladie et de pronostic péjoratif aux stades avancés ; le syndrome de Sezary comme un lymphome agressif de mauvais pronostic.

Cette spécialité est un traitement spécifique des lymphomes cutanés T épidermotropes à visée palliative ;

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention ou plus dans les stades avancés de la maladie chez les patients réfractaires à au moins un traitement systémique ;

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen ;

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ;

Le service médical rendu par TARGRETIN est important dans le traitement des manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes (LCT), au stade avancé et réfractaires à au moins un traitement systémique.

6.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu :

- du faible niveau de preuve des données d'efficacité déjà évaluées émanant d'un sous-groupe issu d'une étude non comparative et d'une toxicité marquée par une hyperlipémie et une hypothyroïdie (cf paragraphe 4.3 conclusion),
- de l'absence de nouvelles données comparatives depuis les précédents avis de la Commission (3 avril 2002 et 4 juillet 2007) permettant d'apprécier l'apport thérapeutique de cette spécialité dans la prise en charge actuelle,

la Commission considère que, dans le cadre de la demande d'inscription en ville, cette spécialité reste un moyen thérapeutique supplémentaire et qu'elle n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la prise en charge des manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes, au stade avancé et réfractaires à au moins un traitement systémique.

6.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le choix du traitement dépend du type de lymphomes cutanés T épidermotropes et le stade de la maladie¹⁵. Aucun traitement curatif n'est actuellement disponible, à l'exception de la greffe allogénique de cellules souches qui ne peut être proposée que dans de rares situations d'échec thérapeutique en cas de maladie avancée et chez des patients jeunes. Des réponses durables ont été observées mais l'expérience est limitée.

Les stades précoces de la maladie (IA, IB, IIA), en absence d'atteinte extra-cutanée, relèvent généralement d'un traitement local incluant des dermocorticoïdes, des badigeons de

¹⁵ Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome : a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of cancer (EORTC) Blood 2007 ;110 :1713-22
Avis 2 9/10

chlorméthine (CARYOLYSINE) ou de carmustine (BICNU) en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'échec à la CARYOLYSINE topique, la photothérapie et la radiothérapie.

Aux stades avancés (IIB à IVB), les données d'efficacité des traitements utilisés sont de faible niveau de preuve et il n'existe pas de données comparatives permettant de privilégier une thérapeutique par rapport à l'autre.

La radiothérapie est utilisée quand le nombre de tumeurs est faible ; dans les autres cas, un traitement systémique sera nécessaire parfois associé à un traitement local. Les traitements systémiques comprennent généralement en première intention l'interféron alpha et le méthotrexate à faible dose. En cas d'échec d'autres monochimiothérapies (telles que doxorubicine liposomale, gemcitabine, chlorambucil ± prednisone) et la photophérèse peuvent être proposées. La polychimiothérapie (protocole CHOP notamment), envisagée dans les formes très évolutives et en cas de lésions disséminées, ne prolonge pas la survie et reste donc un traitement de dernier recours en raison de sa toxicité ; la rémission obtenue est le plus souvent partielle et transitoire.

Aux stades avancés du lymphome cutané T, il est à noter que les recommandations du groupe français d'étude des lymphomes cutanés¹⁶ ainsi que les recommandations américaines¹⁷ (basées sur des études de phase II, des petites séries de cas et des opinions d'experts) proposent, en première ligne, le bexarotène par voie orale comme une option contrairement à la conférence de consensus organisée par l'EORTC¹⁸ qui le préconise comme un traitement de deuxième ligne (conformément à l'AMM).

Place de TARGRETIN dans la stratégie thérapeutique

Dans le cadre du traitement des manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes, le bexarotène par voie orale (TARGRETIN) représente une alternative thérapeutique de deuxième ligne (ou plus) pour les stades avancés mais encore peu évolutifs

6.4. Population cible

Les données épidémiologiques concernant les lymphomes cutanés T sont rares et aucune nouvelle donnée exploitable n'a été publiée depuis le précédent avis de la Commission de la Transparence.

L'incidence annuelle des lymphomes cutanés est estimée à 0,36 cas pour 100 000¹⁹. Dans l'avis précédent de la Commission, la prévalence avait été estimée en France à 3 200 cas et l'incidence annuelle à 223 cas.

Selon les experts, à ce jour, le stade avancé (IIB à IVB) représenterait 15 à 20% des cas (soit environ 480-640 patients) et environ 50% seraient réfractaires à au moins un traitement (soit environ 240-320 patients).

Ainsi, la population cible de TARGRETIN peut être estimée à environ 240 à 320 patients par an.

6.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

A l'occasion de la demande d'inscription en ville, la Commission de la Transparence souhaite que le laboratoire mette à disposition un document d'information validé par les autorités compétentes à destination des pharmaciens d'officine qui dispenseront cet anticancéreux en pharmacie de ville.

6.5.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

6.5.2. Taux de remboursement : 100%

¹⁶ Prise en charge des lymphomes T cutanés : recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés (opinion d'expert) Annales de dermatologie et de vénéréologie (2010) 137,611-621

¹⁷ Non-Hodgkin's Lymphoma NCCN 2011

¹⁸ Trautinger F, Knobler R et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. Eur J Cancer. 2006 May;42(8):1014-30

¹⁹ Weinstock MA, Gardstein B. Twenty-year trends in the reported incidence of mycosis fungoides and associated mortality. Am J Public Health 1999, 89: 1204-4