



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

26 septembre 2007

UVADEX 20 μ g/ml, solution pour la modification de la fraction sanguine
Boîte de 12 flacons de 10 mL (CIP : 570 392-4)

THERAKOS EUROPE

Méthoxalène

Réserve hospitalière

Date de l'AMM : 15 décembre 2006

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Méthoxalène

1.2. Originalité

UVADEX est un traitement de photochimiothérapie extracorporelle (PCE, ou photophérèse), administré exclusivement par l'intermédiaire du système de photophérèse UVAR XTS dans lequel se déroulent, en circuit fermé, les 3 phases de la procédure de traitement : recueil du concentré leucocytaire, photoactivation après administration d'UVADEX dans la poche de photoactivation et reperfusion au patient par gravité.

1.3. Indication

UVADEX est employé conjointement au Système de Photophérèse UVAR XTS dans le traitement palliatif des manifestations cutanées (placards, plaques étendues, érythrodermie) des lymphomes cutanés à cellules T (LCCT), uniquement chez des patients n'ayant pas répondu à d'autres formes de traitement.

1.4. Posologie

Ne pas injecter directement aux patients.

Dans la technique de la photophérèse, le patient est relié à l'appareil UVAR XTS par une interface de cathéters.

Les globules rouges sont séparés des globules blancs et du plasma dans le bol de centrifugeuse. Les globules rouges et le plasma en excès sont restitués au patient tandis que la couche leucoplaquettaire (sang enrichi en leucocytes) et un certain volume de plasma sont recueillis dans la poche de photoactivation située sur le côté de l'appareil UVAR XTS. Le cycle de collecte de la couche leucoplaquettaire est répété de trois à six fois, en fonction de la dimension du bol de centrifugeuse utilisé dans l'appareil UVAR XTS.

Pendant chaque traitement de photophérèse avec UVADEX, la posologie d'UVADEX est calculée en fonction du volume de traitement (lequel est affiché sur l'écran de l'UVAR XTS) à l'aide de la formule suivante :

Volume traité x 0,017 mL d'UVADEX pour chaque traitement.

Par exemple : volume traité = 240 mL x 0,017 = 4,1 mL d'UVADEX.

La quantité prescrite d'UVADEX est injectée dans la poche de recirculation avant la phase de photoactivation.

Pendant la photoactivation, on fait circuler en continu le sang enrichi en leucocytes dans la chambre de photoactivation (photorécepteur) pendant un maximum de 90 minutes durant lesquelles il est exposé à des rayons UVA (1-2 J/cm²) émis par deux rampes de lampes à UVA.

Une fois le cycle de photoactivation terminé, les cellules photoactivées sont réinjectées par gravité au patient.

La durée recommandée pour la réinjection est comprise entre 15 et 20 minutes. La procédure complète de photophérèse dure entre 2 et 3 heures.

Le traitement doit être administré au patient pendant deux jours consécutifs tous les mois pendant six mois. Pour les patients qui ne présentent pas une réponse satisfaisante au traitement au bout de huit sessions, le rythme d'administration peut être porté à deux jours consécutifs tous les quinze jours pendant les trois mois suivants .

La réponse du patient est jugée « satisfaisante » en cas d'amélioration de 25% du score cutané (voir ci-dessous) maintenue pendant au moins 4 semaines.

Détermination du score cutané : la gravité des lésions cutanées (0 = normale à 4 = sévère) est déterminée, pour chacune des 29 régions de la surface corporelle (identiques à celles utilisées pour évaluer des lésions par brûlure), selon une échelle allant de 0 à 4, comme suit :

0 = peau normale

0,5 = apparence normale avec des papules érythémateuses diffuses

1 = érythème et œdème légers ; pas de desquamation ou de crevasse

2 = érythème et œdème modérés ; pas de desquamation ou de crevasse

3 = érythème et desquamation sévère et œdème ; pas de crevasse ou d'ectropion

4 = le plus sévère ; implique un érythème et un œdème très sévères ainsi qu'une desquamation ; possibilité de crevasse et d'ectropions.

Chaque score de gravité doit être ensuite multiplié par le pourcentage de surface corporelle correspondant à la région atteinte en vue d'obtenir un score régional. Puis, on additionne tous les scores régionaux pour obtenir un score régional. Puis, on additionne tous les scores régionaux pour obtenir le score cutané global.

Une amélioration de 25% est considérée comme une modification cliniquement significative. Elle est associée à la sévérité de l'atteinte globale (degré de l'envahissement sanguin et des ganglions lymphatiques par les cellules malignes – lymphocytes T), une amélioration observée des manifestations cutanées de la maladie s'accompagnent d'une amélioration parallèle de la maladie systémique. Pour éviter de confondre entre un léger mieux avec réduction modeste et transitoire des lésions cutanées, et une réelle amélioration, il faut que toute les modifications positives des lésions cutanées se maintiennent au moins pendant quatre semaines pour être considérées comme cliniquement significatives.

Le nombre de sessions de photophrèse ne doit pas être supérieur à 20 en six mois.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2007)

L03AX :

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L03	Immunostimulants
L03A	Cytokines et immunomodulateurs
L03AX	Autres cytokines et immunomodulateurs

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

UVADEX est la seule spécialité pharmaceutique de sa classe pharmaco-thérapeutique ayant une indication dans le traitement des lymphomes cutanés à cellules T.

Il existe une autre technique de photochimiothérapie extracorporelle, méthode dite de Vilber Lourmat, réalisée en système ouvert et qui utilise le méthoxalène comme agent photosensibilisant. Dans ce cadre d'utilisation, le méthoxalène a le statut de produit thérapeutique annexe (PTA).

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres spécialités ou traitements à même visée thérapeutique sont :

- interféron alfa-2a (ROFERON-A) ;
- bexarotène (TARGRETIN) ;
- chlorméthine (CARYOLYSINE) ;
- méthoxsalène (MELADININE) utilisé dans le cadre de la PUVAthérapie : irradiation du corps par des rayons UVA après la prise d'un médicament photosensibilisant.
- monochimiothérapie systémique : méthotrexate notamment ;
- polychimiothérapie : protocole CHOP notamment [cyclophosphamide (ENDOXAN), agent alkylant, hydroxyadriamycine, sulfate de vincristine (ONCOVIN), prednisone (CORTANCYL)].

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni à l'appui de sa demande une étude de phase III (étude CTCL-03) ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la PCE avec le méthoxalène (UVADEX) comme agent photosensibilisant administré *ex vivo* et le système UVAR (modèle antérieur au modèle UVAR XTS actuellement utilisé et pour lequel UVADEX a son AMM).

Données complémentaires :

- 2 études (CTCL-01 et CLCL-02) réalisées à l'aide du système UVAR et avec administration *per os* de méthoxalène
- 4 séries de cas traités par PCE avec UVADEX
- 4 séries de cas traités par PCE avec UVADEX ou méthoxalène *per os* sans distinction des 2 cas de figures.

Seules les études au cours desquelles le méthoxalène a été administré dans les conditions préconisées par l'AMM d'UVADEX (*ex vivo*) seront décrites ci-après. Deux séries de cas portant sur un très faible nombre de patients (n = 12) ne seront pas non plus décrites.

Etude principale : CTCL-03

Objectif : évaluer l'effet clinique sur les manifestations cutanées du LCCT (stade avancé), de la PCE avec le système UVAR et le méthoxalène en solution stérile (UVADEX) administré *ex vivo*, directement aux cellules cibles.

Méthode : étude non comparative, multicentrique.

Critères d'inclusion :

Patients âgés de 18 à 80 ans, avec lésions cutanées de LCCT. Le diagnostic de LCCT devait être basé sur l'un des 4 critères suivants :

- au moins une biopsie cutanée montrant un modèle histologique anormal concordant avec un diagnostic de LCCT ;
- une biopsie cutanée montrant un immunophénotype ou un screening anormal (anticorps BE2, OKT1, OKT3, OKT8) ;
- biopsie d'un ganglion lymphatique dont les analyses histologiques et chromosomiques (caryotype) étaient concordantes avec un diagnostic de LCCT ;
- progression de la maladie durant l'année précédente : augmentation de l'extension de la pathologie ou du score cutané, observée par le patient ou par son médecin.

Les patients traités avec des agents photosensibilisants pouvaient être inclus dans l'étude, à condition d'arrêter leur traitement avant de recevoir le traitement de PCE par méthoxalène. De

même, les patients devaient arrêter tout traitement par prednisone *per os* au moins 30 jours avant inclusion dans l'étude.

Ils devaient pouvoir supporter l'étape de prélèvement en flux discontinu d'un volume extracorporel important (problème pour les patients cardiaques ou anémiques).

Principaux critères de non inclusion :

- précédent traitement par PCE avec le système UVAR,
- réactions idiosyncratiques ou d'hypersensibilité aux dérivés du méthoxalène ;
- atteinte clinique du foie, de la rate ou d'autres viscères, de la moelle osseuse, tumeurs cutanées de LCCT sans érythrodermie ou tumeurs cutanées de 5 mm de diamètre ou de large ;
- détérioration récente (dans les 3 derniers mois) de la fonction rénale avec un taux de créatinine sérique > 3,0 mg/dL ;
- antécédents d'atteinte hépatique.

Nombre de patients à inclure : le nombre de sujets à inclure a été calculé pour pouvoir démontrer un taux de succès de 40% (le succès était défini par une réduction d'au moins 25% du score cutané maintenu pendant au moins 4 semaines). Ainsi, 42 patients minimum devaient être nécessaires pour obtenir une telle limite inférieure. Il avait donc été prévu d'inclure au minimum 42 patients dans 10 centres.

Traitement :

Deux schémas de traitement étaient possibles :

- **Traitement « normal » :**
Un cycle de 2 séances de PCE pendant 2 jours consécutifs, répété toutes les 4 semaines pendant 6 mois (soit 7 cycles de traitement). Les patients étaient suivis pendant 6 mois.
- **Traitement « accéléré » :**
Si le score cutané à 3 mois était augmenté par rapport à l'inclusion (lors du 4^{ème} cycle de traitement), la fréquence des cycles était augmentée à 2 par mois : un patient pouvait recevoir 10 cycles de traitement au maximum.

Au bout des 6 premiers mois, si le score cutané était diminué, le patient revenait dans le schéma « normal », c'est-à-dire le suivi pendant 6 mois. Si le score n'était pas diminué, il pouvait continuer le traitement « accéléré » pendant encore 6 mois et recevoir jusqu'à 20 cycles de traitement.

Traitements concomitants :

Les stéroïdes topiques étaient autorisés durant l'étude uniquement sur la paume des mains et la plante des pieds. Les patients développant des tumeurs cutanées de plus de 1,5 cm de diamètre pouvaient avoir un ou plusieurs des traitements suivants : radiothérapie localisée, superficielle, excision chirurgicale, cryothérapie. Les agents photosensibilisants pouvaient être administrés après la séance de PCE.

Durée du traitement : 12 mois, en deux périodes : une période initiale de traitement de 6 mois puis une période de suivi de 6 mois.

Critère principal de jugement : évolution du score cutané¹.

Le succès du traitement était défini comme une réduction de 25% du score cutané par rapport à l'inclusion, maintenue pendant 4 semaines. Le traitement était considéré comme efficace si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la proportion de patients ayant répondu avec succès au traitement était d'au moins 25%.

La réponse était évaluée sur les populations suivantes :

- Population en intention de traiter (ITT) : tous les patients inclus et ayant reçu au moins un traitement de PCE par méthoxalène soit 51 patients :
 - réponse à 6 mois ;
 - réponse globale en fin d'étude.
- Population traitée pendant 6 mois : tous les patients ayant terminé la période de traitement soit 35 patients ;
 - réponse à 6 mois.

Résultats :

La plupart des patients inclus dans l'étude étaient atteints de LCCT aux stades avancés réfractaires au traitement : 30 (59%) étaient au stade T4, 20 (39%) au stade T2, et un seul patient était au stade T1. Ils avaient été non répondeurs aux autres traitements du LCCT. Les différents traitements préalablement reçus par les patients sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Traitements préalables reçus par les patients

Traitement	Nombre de patients (%)
Corticostéroïdes topiques/systémiques	30 (59%)
PUVAthérapie	14 (27%)
Méthotrexate/chimiothérapie	11 (22%)
Moutarde à l'azote (CARYOLYSINE)	4 (8%)
Radiothérapie (électronthérapie corporelle totale)	3 (2%)
Autres	3 (2%)

¹ Score cutané : score de sévérité de 0 (peau normale) à 4 (atteinte très sévère) mesuré sur chacune des 29 régions corporelles et pondéré par la surface de la région puis addition de tous les scores régionaux pour obtenir le score global. Une amélioration du score d'au moins 25% maintenu pendant au moins 4 semaines était considéré comme un succès de traitement. La différence entre score initial et score final était considérée comme cliniquement pertinente si la borne inférieure de l'intervalle de confiance du pourcentage de répondeurs était supérieur à 25%.

Pour éviter que des changements transitoires dans l'apparence des lésions ne soient confondus avec une réelle amélioration, tout changement positif des lésions cutanées devait être maintenu pendant au moins 4 semaines de suite, pour être considéré comme cliniquement significatif.

Afin de standardiser la mesure du score cutané, les investigateurs avaient tous suivi des sessions de formation et d'entraînement, au cours desquelles il s'est avéré qu'ils pouvaient mesurer le score cutané de manière fiable.

Ainsi, une réduction d'au moins 25% du score cutané durant 4 semaines au minimum était considérée comme un critère de succès, cliniquement significatif : critère de succès choisi en concertation avec la Food and Drug Administration (FDA), en tenant compte d'un taux de rémission spontanée de 10% maximum (même si à ces stades avancés du LCCT, un taux si élevé est très peu probable) et d'une amélioration due au traitement de 15% minimum.

Résultats sur le critère principal de jugement (voir tableau 2) :

Tableau 2 : Evolution du score cutané (au moins 25% d'amélioration durant au moins 4 semaines)

	Répondeurs	IC 95%	Non répondeurs
Patients en ITT (n = 51)			
Au bout de 6 mois	17 (33%)	[21 ; 48]	34 (67%)
Réponse totale	19 (37%)	[24 ; 52]	32 (63%)
Patients ayant eu le traitement pendant 6 mois (n = 35)			
Au bout de 6 mois	15 (43%)	[26 ; 61]	20 (57%)

Chez les patients ayant reçu au moins un traitement (51 patients), 33% ont eu une diminution du score cutané supérieure à 25%, survenue durant les 6 mois suivant le début du traitement et maintenue pendant plus de 25 jours.

Après 12 mois (6 mois de traitement et 6 mois de suivi), 37% des patients ayant reçu au moins un traitement ont eu une diminution du score cutané supérieure à 25%, survenant à tout moment de l'étude, et maintenue pendant plus de 25 jours.

Chez ceux ayant reçu la totalité du traitement (35 patients) pendant 6 mois, 43% ont eu une diminution du score cutané supérieure à 25% survenue durant les 6 mois suivant le début du traitement et maintenue pendant plus de 25 jours.

Données complémentaires : séries de patients traités par méthoxalène administré ex vivo

Crovetti et al, 2000 :

Trente trois patients atteints de LCCT (24 mycosis fongoïdes de stade IIB à IVA) et 9 syndromes de Sézary) en échec à d'autres traitements, ont été traités par PCE par méthoxalène (*ex vivo*) associé au système UVAR ou UVAR XTS.

Deux protocoles de traitement ont été utilisés :

- 2 séances de traitement pendant 2 jours consécutifs ; ce cycle était répété toutes les 4 semaines durant 6 mois.
- Le cycle de traitement était répété toutes les 2 semaines pendant 3 mois puis toutes les 4 semaines pendant les 3 mois suivants ; ce protocole était destiné aux patients les plus sévèrement atteints (érythrodermie généralisée et/ou facteurs pronostiques négatifs).

Pour 6 patients, la PCE par méthoxalène (*ex vivo*) a été associée à un interféron-alpha. La réponse clinique a été évaluée au bout de 3 et 6 mois de traitement de la façon suivante :

- Réponse Complète (RC) : disparition de l'érythrodermie et/ou des lésions cutanées ; pas d'adénopathie.
- Réponse Partielle (RP) : réduction des lésions cutanées entre 50 et 99% ; pas d'augmentation de la taille des lésions ; pas de nouvelle lésion.
- Réponse Minimum (RM) : réduction des lésions cutanées de 25 à 49%.
- Progression de la Maladie (PM) : Augmentation des lésions cutanées au moins supérieure à 25% ; apparition de nouvelles lésions ou de nouvelle adénopathie.

Résultats :

Trente patients ont reçu au moins 3 cycles de PCE avec UVADEX et ont été évalués. Une réponse clinique favorable (RP + RC) a été obtenue chez 16/21 des patients atteints de mycosis fongoïde et chez 6/9 des patients atteints de syndrome de Sézary. Leur survie médiane à partir du début du traitement était de 18 mois (de 4 à 58 mois). Au total, 16 des 30 patients ont été répondeurs.

Evans et al, 2001 :

Cette série de cas a porté sur 23 patients ayant un syndrome de Sézary et qui ont reçu un traitement mensuel (2 séances pendant 2 jours consécutifs) par PCE (système UVAR + UVADEX) pendant 6 mois au moins et 1 an maximum. Le score cutané était mesuré à l'inclusion, puis 3, 6, 9 et 12 mois après initiation du traitement. Les répondeurs étaient les patients qui avaient une diminution d'au moins 25% du score cutané par rapport à l'inclusion.

Résultats :

Sur les 23 patients traités pendant les 6 premiers mois, 8 ont été répondeurs au traitement à 6 mois. Sur les 12 patients traités par PCE pendant 12 mois, 8 ont été répondeurs au bout de 12 mois. Au total, 13 des 23 patients ont été répondeurs à 3, 6, 9 et 12 mois. La diminution du score cutané a été significative ($p = 0,001$). Cette diminution était significativement corrélée à une réduction de la proportion de cellules de Sézary ($p = 0,03$). Aucun des paramètres étudiés (âge, sexe, traitements préalables, présence de tumeurs...) n'était corrélé à la réponse.

3.2. Tolérance

Les effets indésirables couramment (>1-10 %) observés au cours des études cliniques ont été de l'hypotension, des nausées et vomissements, des infections et des complications liées à la procédure de traitement (fièvre transitoire et complication de l'abord vasculaire).

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de la PCE par UVADEX, associé au système UVAR, ont été évaluées principalement dans une étude de phase III, non comparative, chez des patients atteints de LCCT de stade avancé (stades T2 à T4) en échec à d'autres traitements.

Le critère de jugement principal était le score global cutané (addition des scores régionaux de 0=peau normale à 4=atteinte très sévère, pondérée par la surface chaque région corporelle). Les patients répondeurs étaient définis par une amélioration du score d'au moins 25% maintenue pendant au moins 4 semaines. La différence entre score initial et score final était considérée comme cliniquement pertinente si la borne inférieure de l'intervalle de confiance du pourcentage de répondeurs était supérieure à 25%.

Chez les patients ayant reçu au moins un traitement, il y a eu 17/51 patients répondeurs (33% : $IC_{95\%}=[21 ; 48]$) après 6 mois. Après 12 mois, comprenant 6 mois de traitement et 6 mois de suivi, 19/51 patients ont été répondeurs (37% : $IC_{95\%}=[24 ; 52]$).

Chez ceux ayant reçu la totalité du traitement, 15/35 ont été répondeurs (43% : $IC_{95\%}=[26 ; 61]$). Seul cet effet est cliniquement pertinent au regard du seuil de pertinence clinique défini dans le protocole.

Deux séries de cas ayant porté sur un nombre plus faible de patients ont été fournies ont montré une amélioration des manifestations cutanées. Dans l'étude Croveti (2000), sur 30 patients atteints de mycosis fongoïde (stade 2B à 4A) ou de syndrome de Sézary, 16 ont été répondeurs (au moins 50% d'amélioration). Dans l'étude Evans (2001), sur 23 patients ayant un syndrome de Sézary, 13 ont eu une amélioration d'au moins 25% du score cutané.

L'étude de phase III et les séries de cas ont montré un effet important sur l'amélioration des manifestations cutanées de patients atteints de LCCT à un stade avancé sévère, réfractaire à d'autres traitements. Dans l'étude Croveti, où les taux de réponses complètes ont été individualisés, un tiers des patients ont eu une réponse complète (disparition des symptômes

cutanés et pas d'adénopathie). Toutefois, les résultats de ces études doivent être interprétés avec prudence dans la mesure où elles ne sont pas comparatives.

Dans l'ensemble des études cliniques, la PCE par méthoxalène administré *ex vivo* a été bien tolérée. Les effets indésirables couramment (>1-10 %) observés au cours des études ont été de l'hypotension, des nausées et vomissements, des infections et des complications liées à la procédure de traitement (fièvre transitoire et complication de l'accès vasculaire).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les lymphomes cutanés à cellules T (LCCT) sont des lymphomes non hodgkiniens, définis comme une prolifération de lymphocytes T à point de départ cutané, sans envahissement ganglionnaire, médullaire ou viscéral dans les 6 mois suivant le diagnostic. Ils représentent 65% des lymphomes cutanés primitifs. Il existe de multiples manifestations cliniques de LCCT, parmi lesquelles le mycosis fongoïde (atteinte cutanée initiale puis évolution lente vers un stade tumoral avec envahissement extra-cutané) et le syndrome de Sézary (atteinte sévère cutanée et systémique) sont les deux formes les plus fréquentes. Les stades avancés s'accompagnent de nombreuses complications, en particulier des infections bactériennes et virales dues à l'immunodépression et une hépatosplénomégalie.

Aux stades avancés, les LCCT conduisent à une dégradation marquée de la qualité de vie et engagent le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement palliatif.

Intérêt de santé publique :

Les formes avancées des lymphomes cutanés à cellules T (LCCT) représentent un fardeau de santé publique faible compte tenu de leur rareté.

L'amélioration de leur prise en charge s'inscrit dans le cadre d'une priorité de santé publique établie (plan cancer, plan maladies rares, soins palliatifs). Les traitements systémiques existants (et en particulier la technique de photophérèse en système ouvert, appelée méthode de Vilber Lourmat) apportent déjà une réponse au besoin de disposer de traitements palliatifs des manifestations cutanées des LCCT avancés.

Les données disponibles ne permettent pas d'apprécier l'impact d'UVADEX, utilisé avec UVAR XTS (photophérèse en système fermé), sur la morbidité et la qualité de vie par rapport à la prise en charge thérapeutique palliative actuelle des manifestations cutanées des LCCT avancés.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour UVADEX utilisé avec UVAR XTS.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un traitement de seconde intention dans les stades avancés de la maladie en cas de non réponse à d'autres formes de traitements (PUVAthérapie, corticoïdes systémiques, chlorméthine, interféron alpha, méthotrexate).

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par UVADEX est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'absence de données comparatives, la commission de la Transparence conclue qu'UVADEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge actuelle des patients atteints de lymphome cutané à cellules T à un stade avancé

(placards, plaques étendues, érythrodermie) n'ayant pas répondu à d'autres formes de traitements à d'autres formes de traitements. UVADEX est un moyen supplémentaire de traitement.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Stratégie thérapeutique

Dans les stades précoces de la maladie, en absence d'atteinte extra-cutanée, le traitement est local et fait généralement appel aux stéroïdes topiques, la PUVAthérapie avec le méthoxalène utilisé comme agent photosensibilisant (MELADININE), des badigeons de chlorméthine (CARYOLYSINE) ou de carmustine (BICNU). En cas d'échec, le patient peut recevoir en seconde intention de l'interféron alpha 2A (ROFERON-A) associé ou non à la PUVA-thérapie, un rétinoïde (bétaroxène :TARGRETIN), le méthotrexate à faible dose ou être traité par électrothérapie corporelle totale avec maintien de la chlorméthine.

Dans les stades avancés avec atteinte systémique (envahissement ganglionnaire, apparition de tumeurs, érythrodermie), un traitement systémique est nécessaire associé ou non à un traitement local. Il n'existe pas actuellement de données comparatives permettant de privilégier une thérapeutique par rapport à l'autre. Un groupe d'experts français a fait des propositions de traitement pour les différents stades de la maladie². La polychimiothérapie reste un traitement de dernier recours en raison de sa toxicité.

Traitements systémiques :

- interféron alpha
- bexarotène
- méthotrexate à faible dose
- doxorubicine liposomale
- chlorambucil ± prednisone
- photophérèse
- polychimiothérapie (en cas d'atteinte viscérale)

Traitements locaux :

- corticoïdes
- chlorméthine
- carmustine
- PUVA-thérapie
- Electrothérapie

4.3.2. Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

UVADEX est un traitement de seconde intention dans les stades avancés de la maladie (présence de placards, plaques étendues, érythrodermie avec ou sans atteinte ganglionnaire et avec ou sans cellules de Sésary), en cas d'échec à d'autres formes de traitement.

4.4. Population cible

Sur la base des données épidémiologiques américaines (source Orphanet), l'incidence annuelle des lymphomes cutanés est estimée à 1 cas pour 100.000. L'incidence des mycosis fongoïdes peut être estimée à 0,36 cas pour 100.000 et celle du syndrome de Sésary, beaucoup plus faible, à 0,4 cas pour 1.000.000. En rapportant ces chiffres à la population française (INED 2007), l'incidence annuelle de mycosis fongoïde peut être estimée à 230 cas par an et celle du syndrome de Sésary à 25 cas par an.

² Bachelez et al. Algorithme thérapeutique lymphomes T cutanés. Propositions du groupe d'experts. Ann Dermatol Venerol, 2005 ;132:5S43-4

Le stade avancé du mycosis fongoïde (T2 à T4) représenterait environ un tiers des cas (avis d'expert) soit environ 75 patients par an et, les syndromes de Sésary étant d'emblée des stades sévères, un total de 100 patients par an serait à un stade sévère de la maladie. Environ 20% seraient réfractaires à au moins un traitement (avis d'expert) ainsi la population cible d'UVADEX peut être estimée à environ 20 patients par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

Conditionnement: il est adapté aux conditions de prescription.