

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

MUPHORAN (fotémustine), nitrosourée

-  Intérêt clinique modéré dans le traitement de recours du mélanome au stade avancé, après échappement aux immunothérapies et/ou aux thérapies ciblées selon le statut B-RAF, mais pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge du mélanome au stade avancé
-  Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans les autres situations, notamment en 1^{ère} ligne

L'essentiel

- MUPHORAN a l'AMM dans le traitement du mélanome malin disséminé (y compris dans les localisations cérébrales).
- Dans le traitement du mélanome avancé, l'immunothérapie et les anti-B-RAF, seuls ou associés aux anti-MEK, sont plus efficaces que la chimiothérapie (dont la dacarbazine) en termes de survie sans progression et/ou de survie globale.
- La place de la chimiothérapie est désormais restreinte, en dernière ligne de traitement. La fotémustine représente une alternative à la dacarbazine, notamment en cas de métastases cérébrales, dans le traitement de recours du mélanome avancé.

Indication préexistante *

MUPHORAN a aussi l'AMM dans le traitement des tumeurs cérébrales malignes primitives.

Stratégie thérapeutique

La prise en charge actuelle du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou non de mutation tumorale de B-RAF :

- en l'absence de mutation B-RAF, les immunothérapies, telles le nivolumab (OPDIVO) ou le pembrolizumab (KEYTRUDA), sont recommandés en 1^{ère} ligne de traitement. L'association de l'ipilimumab (anti-CTL4, YERVOY) au nivolumab est une option uniquement pour les patients ayant un ECOG 0 ou 1 et ne présentant pas de métastase cérébrale active. En 2^e ligne de traitement, l'ipilimumab représente une option thérapeutique bien qu'il n'existe pas de données sur son efficacité après progression sous anti-PD1. En cas d'échappement, la chimiothérapie (dont la dacarbazine ou la fotémustine) ou les soins de support se discutent en 3^e ligne. Selon les caractéristiques du patient et les toxicités apparues sous immunothérapie, l'utilisation de la chimiothérapie peut également se discuter dès la 2^{nde} ligne en alternative à l'ipilimumab.
- en cas de mutation B-RAF, le traitement de 1^{ère} ligne repose sur une bithérapie ciblée (association d'un inhibiteur de B-RAF à un anti-MEK) : dabrafenib (TAFINLAR) associé au trametinib (MEKINIST) ou vemurafenib (ZELBORAF) associé au cobimetinib (COTELLIC). Dans certains cas, l'utilisation d'une immunothérapie par anti PD-1 peut être proposée. En 2^e ligne de traitement, après échec de la bithérapie ciblée, le nivolumab ou le pembrolizumab sont recommandés. En 3^e ligne, l'ipilimumab peut être proposé. Une chimiothérapie (dont la dacarbazine ou la fotémustine) ou les soins de support se discutent en 4^e ligne de traitement. Selon les caractéristiques du patient et les toxicités apparues sous immunothérapie, l'utilisation de la chimiothérapie peut également se discuter en 3^e ligne en alternative à l'ipilimumab.

■ Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

Depuis l'arrivée de l'immunothérapie et des thérapies dites ciblées, la chimiothérapie, dont la fotémustine, n'a plus de place dans le traitement de 1^{ère} ligne du mélanome au stade avancé.

Selon l'état général du patient, la monochimiothérapie garde une place limitée au traitement de recours du mélanome avancé en :

- 2^e ou 3^e ligne après échappement de l'immunothérapie, en l'absence de mutation B-RAF ;
- 3^e ou 4^e ligne après échappement de la bithérapie par anti-B-RAF et anti-MEK puis de l'immunothérapie, en cas de mutation B-RAF.

En fonction du profil du patient, notamment ceux en mauvais état général et ayant des comorbidités et/ou avec LDH élevées, le recours aux seuls soins de support doit être discuté à ce stade de la prise en charge.

Parmi les chimiothérapies disponibles dans le traitement de recours du mélanome avancé, la fotémustine représente une alternative à la dacarbazine notamment en cas de métastases cérébrales.

La fotémustine en association à une autre chimiothérapie (y compris à la dacarbazine) n'a également plus de place dans la stratégie thérapeutique du mélanome au stade avancé.

Données cliniques

- Les données cliniques disponibles ne reflètent plus la pratique actuelle et ne permettent pas d'évaluer l'intérêt ni l'apport thérapeutique de la fotémustine après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées.
- La principale toxicité est d'ordre hématologique. Elle est retardée et caractérisée par une anémie (14%), une thrombopénie (40,3%) et par une leucopénie (46,3%) dont le nadir survient respectivement 4 à 5 semaines et 5 à 6 semaines après la 1^{ère} administration au cours du traitement d'attaque. Des pancytopénies peuvent survenir. L'hématotoxicité et la toxicité gastro-intestinale sont plus sévères chez les sujets de plus de 60 ans.
- Une toxicité pulmonaire à type de pneumopathie interstitielle a été rapportée avec la fotémustine.
- Les agents antinéoplasiques et particulièrement les agents alkylants ont été associés à un risque potentiel de syndrome myélodysplasique et de leucémie myéloïde aiguë. A doses cumulées élevées, de rares cas ont été rapportés avec la fotémustine, en association ou non avec d'autres chimiothérapies, avec ou sans radiothérapie.

Conditions particulières de prescription

- Prescription hospitalière, réservée aux spécialistes et services en cancérologie, en hématologie et en oncologie médicale

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par MUPHORAN dans la prise en charge du mélanome au stade avancé est :
 - modéré en traitement de recours et en monothérapie après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF,
 - insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations, notamment en 1^{ère} ligne de traitement et en association à une autre chimiothérapie (quelle que soit la ligne de traitement).
- Au regard de l'évolution de la stratégie thérapeutique et en l'absence de donnée clinique en cas d'échappement des immunothérapies et/ou des thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF, MUPHORAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la prise en charge du mélanome au stade avancé.
- Avis favorable au maintien de la prise en charge à l'hôpital dans le traitement de recours du mélanome au stade avancé, après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF et avis défavorable au maintien de la prise en charge à l'hôpital dans les autres situations, notamment en 1^{ère} ligne de traitement du mélanome au stade avancé et en association à une autre chimiothérapie (quelle que soit la ligne de traitement).



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 27 juin 2018 (CT-16583)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »