

## ANNEXE AVIS N° 2019.0037/SEM DU 12 JUIN 2019

### IDENTIFICATION DES ALTERNATIVES POUR UN MEDICAMENT POST-ATU, PRE-INSCRIPTION

#### POTELIGEO 4 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Laboratoire KYOWA KIRIN PHARMA

DCI	<b>mogamulizumab</b>
Motif de l'examen	<b>Identification des alternatives d'un médicament ayant fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation, conformément à l'article L162-16-5-2 du code de la sécurité sociale</b>
Indications validées par le CHMP	<b>« POTELIGEO is indicated for the treatment of adult patients with mycosis fungoides (MF) or Sézary syndrome (SS) who have received at least one prior systemic therapy. »</b>
Indications définies dans l'ATU de cohorte	<b>« POTELIGEO est indiqué chez les patients adultes atteints de : - mycosis fongoïde stades III-IV non transformé y compris le syndrome de Sézary chez l'adulte après échec d'au moins un traitement systémique antérieur - mycosis fongoïde stades IB-II non transformé réfractaire chez l'adulte après échec d'au moins 2 traitements systémiques antérieurs. »</b>

## 01 CONTEXTE

---

POTELIGEO 4 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (mogamulizumab) faisait l'objet d'une ATU de cohorte dans l'indication suivante :

**POTELIGEO est indiqué chez les patients adultes atteints de :**

- mycosis fongoïde stades III-IV non transformé y compris le syndrome de Sézary chez l'adulte après échec d'au moins un traitement systémique antérieur
- mycosis fongoïde stades IB-II non transformé réfractaire chez l'adulte après échec d'au moins 2 traitements systémiques antérieurs.

Cette spécialité a obtenu un avis favorable du CHMP en date du 20/09/2018 dans l'indication suivante :

POTELIGEO is indicated for the treatment of adult patients with mycosis fungoides (MF) or Sézary syndrome (SS) who have received at least one prior systemic therapy.

L'ANSM a saisi la HAS le 09/05/2019 afin qu'elle identifie, le cas échéant, les alternatives thérapeutiques prises en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale.

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES N'AYANT PAS FAIT L'OBJET D'UNE ATU

---

Les indications de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité POTELIGEO 4 mg/ml (mogamulizumab) qui n'ont pas fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte sont :

- les patients adultes atteints de mycosis fongoïde de stade IA qui ont reçu au moins un traitement systémique antérieur.
- les patients adultes atteints de mycosis fongoïde stades IB-II transformé ou non transformé réfractaire qui ont reçu au moins un traitement systémique antérieur.
- les patients adultes atteints de mycosis fongoïde stades III-IV transformé y compris le syndrome de Sézary qui ont reçu au moins un traitement systémique antérieur.

## 03 ALTERNATIVES DISPONIBLES

---

**Dans les indications du mycosis fongoïde mentionnées au paragraphe 02 :**

La prise en charge des stades précoces repose en 1<sup>ère</sup> intention sur la prescription de traitements locaux dont les corticoïdes topiques, la PUVA thérapie, les UVB ou une chimiothérapie par voie topique à base de chlorméthine (LEDAGA). En 2<sup>ème</sup> intention pour les patients réfractaires ou ayant une contre-indication aux traitements locaux, l'utilisation de la radiothérapie externe locale à faible dose peut suffire. Dans le cas contraire, il est possible d'utiliser des traitements systémiques (IFN- $\alpha$  et rétinoïdes, en monothérapie, associés entre eux ou aux traitements locaux), du méthotrexate (MTX) à faible dose ou une irradiation totale de la peau par faisceaux d'électrons (TSEB).

Le traitement de 1<sup>ère</sup> intention des stades avancés repose également sur l'utilisation de traitements systémiques (rétinoïdes, IFN- $\alpha$ ) pouvant être associés aux traitements locaux ainsi que sur le MTX

faible dose, la TSEB ou la photophorèse extracorporelle. En cas de maladie réfractaire, les recommandations proposent d'utiliser en 2<sup>ème</sup> intention une chimiothérapie à base de gemcitabine ou de doxorubicine liposomale, une polychimiothérapie type CHOP ou une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients éligibles.

Dans les stades très avancés (IVA et IVB), de mauvais pronostic, il convient de débiter d'emblée un traitement de 1<sup>ère</sup> intention par une monochimiothérapie (gemcitabine ou doxorubicine liposomale). En cas d'échec ou de maladie réfractaire, une polychimiothérapie (type CHOP) ou une allogreffe de cellule souches hématopoïétiques doit être envisagée.

Selon les recommandations européennes<sup>1,2,3</sup> chez les patients atteints de MF en rechute quel que soit le stade, les médicaments utilisés précédemment (ou ceux se trouvant sur la même ligne de traitement) peuvent être réintroduits en fonction du profil du patient et des antécédents.

Une nouvelle ligne de traitement doit cependant être envisagée chez les patients réfractaires (ou ayant une contre-indication) à un traitement antérieur. Les médicaments cités dans le tableau 1 disposent d'une AMM dans le traitement des lymphomes T cutanés.

**Tableau 1 : Médicaments indiqués dans le traitement des lymphomes T cutanés**

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Prise en charge Oui/non
<b>Immuno-modulateurs</b>		
TARGRETIN (bexarotène) <i>Céphaslon France</i>	Traitement des manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes (LCT), au stade avancé et réfractaires à au moins un traitement systémique.	Oui
ROFERON A (interféron alpha 2a) <i>Laboratoires Roche</i>	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.	Oui
<b>Thérapie ciblée</b>		
ADCETRIS (brentuximab vedotin) <i>Laboratoires Takeda</i>	Traitement du mycosis fongoïde (MF) et du lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (LCPAGC) CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur.	Non

A noter qu'il existe un usage hors-AMM fréquent d'autres rétinoïdes systémiques et de chimiothérapies conventionnelles. **Erreur ! Signet non défini.** On distingue les spécialités à base d'isotrétinoïne et d'acitrétine ainsi que le méthotrexate utilisé à faible dose, la gemcitabine, la doxorubicine liposomale pegylée (CAELYX) et dans de plus rares cas une polychimiothérapie type CHOP (cyclophosphamide, daunorubicine, vincristine, prednisone).

**Dans l'indication du syndrome de Sezary mentionnée au paragraphe 02 :**

Deux fois par mois, un traitement par photophorèse extracorporelle peut être associé à de faibles doses de méthotrexate, de bexarotène (TARGRETIN) et d'interféron alpha (ROFERON A) (cf tableau 1 pour les indications AMM et la prise en charge de ces 2 spécialités). Dans les cas

<sup>1</sup> Trautinger F. et al. European Organisation for research and treatment of cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome - Update 2017. Eur J Cancer 2017;77:57-74.

<sup>2</sup> Olsen E. et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. J Clin Oncol. 2011;29(18):2598-607.

<sup>3</sup> Agar NS et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. J Clin Oncol 2010; 28: 4730-9.

avancés ou non répondeurs, une chimiothérapie par de la doxorubicine liposomale, de la gemcitabine ou de l'alemtuzumab peut être considérée. En cas de récurrence, une électrothérapie cutanée totale et une allogreffe de cellules souches sont envisageables.

## 04 CONCLUSIONS

---

**Considérant l'ensemble de ces informations, le Collège de la HAS conclut que :**

► Dans les indications validées par le CHMP qui n'ont pas fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation décrites au paragraphe 02, **il existe des alternatives thérapeutiques** prises en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale.