

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

POTELIGEO (mogamulizumab), antinéoplasique



Intérêt clinique important et progrès thérapeutique mineur par rapport au vorinostat pour les adultes ayant un mycosis fongoïde (MF) ou un syndrome de Sézary (SS) qui ont reçu au moins un traitement systémique antérieur

L'essentiel

- ▶ POTELIGEO a l'AMM dans le traitement des adultes présentant un mycosis fongoïde ou un syndrome de Sézary qui ont reçu au moins un traitement systémique antérieur.
- ▶ Son efficacité est été supérieure à celle du vorinostat, peu utilisé en France, sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur (critère de jugement principal), dans une étude ouverte ayant inclus des patients avec MF ou SS ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur.
- ▶ Aucune donnée robuste sur la survie globale n'est disponible, alors que les patients inclus étaient à un stade avancé.
- ▶ Son profil de tolérance apparaît acceptable avec des effets indésirables du type réaction liée à la perfusion, éruption cutanée, fatigue, diarrhée.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement des stades précoces de MF repose sur les traitements locaux (corticoïdes topiques, PUVA thérapie, UVB ou chimiothérapie par voie topique à base de chlorméthine. En 2^e intention, l'utilisation de la radiothérapie externe locale à faible dose peut suffire. Dans le cas contraire, des traitements systémiques (IFN- α 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) sont envisageables. Le traitement de 1^{ère} intention des stades avancés (stades IIB, IIIA et IIIB) comprend des traitements systémiques (rétinoïdes, IFN- α) éventuellement associés aux traitements locaux ainsi que sur le MTX faible dose, la TSEB ou la photophorèse extracorporelle. En cas de maladie réfractaire, 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 sont recommandés. Pour les stades très avancés (IVA et IVB), de mauvais pronostic, le traitement est 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.
- Dans le SS, forme agressive de lymphome T cutané, un traitement par photophérèse extracorporelle peut être associé à de faibles doses de MTX, de bexarotène et d'IFN- α . Dans les cas avancés ou non répondeurs, une chimiothérapie à base de doxorubicine liposomale, de gemcitabine ou d'alemtuzumab peut être considérée. En cas de récurrence, une électrothérapie cutanée totale ou une allogreffe de cellules souches sont envisageables.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
- POTELIGEO est un traitement pour les adultes atteints de mycosis fongoïde ou de syndrome de Sézary, après échec d'au moins un traitement systémique.

Données cliniques

- Une étude ouverte de phase III, de supériorité, contrôlée versus vorinostat (disponible en France sous ATU nominative) a randomisé 372 patients, soit 186 dans chaque groupe de traitement (population d'analyse en ITT). Les patients inclus avaient reçu en moyenne 3,7 traitements systémiques antérieurs. La répartition entre MF / SS

était de 54,8% / 45,2%. Un total de 77,2% des patients avaient un stade de maladie IIB ou plus. La supériorité du mogamulizumab par rapport au vorinostat a été démontrée en termes de survie sans progression basée sur l'évaluation de l'investigateur (critère de jugement principal). Au moment du gel des données (31/12/2016), le nombre médian de cycles initiés pendant la période de traitement était de 6,0 dans le groupe mogamulizumab versus 3,0 dans le groupe vorinostat. Un total de 241 événements était survenu : 110 (59,1%) dans le groupe mogamulizumab versus 131 (70,4%) dans le groupe vorinostat. La médiane de survie était de 7,70 mois (IC95% [5,67 ; 10,33]) dans le groupe mogamulizumab versus 3,10 mois (IC95% [2,87 ; 4,07]) dans le groupe vorinostat, soit un gain absolu de 4,6 mois en faveur du traitement par mogamulizumab (HR=0,53 (IC95% [0,41 ; 0,69], p <0,0001).

La médiane de survie sans progression évaluée par un observateur indépendant (critère de jugement secondaire non hiérarchisé) a été de 6,70 mois (IC95% [5,63 ; 9,37]) pour le mogamulizumab versus 3,83 mois (IC95% [3 ; 4,70]) pour le vorinostat soit une différence absolue plus faible que celle observée lors de l'évaluation par l'investigateur : 2,87 mois ; HR de 0,64 (IC95% [0,49 ; 0,84], p <0,0007). En termes de survie globale, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les 2 groupes.

- Au moment du gel des données, la durée médiane d'exposition était environ deux fois plus longue dans le groupe mogamulizumab (170,0 jours) que dans le groupe vorinostat (84,0 jours). L'incidence des effets indésirables (EI) liés au traitement était plus élevée dans le groupe vorinostat (95,7%) que dans le groupe mogamulizumab (84,8%). Les EI considérés comme liés au mogamulizumab les plus fréquents étaient du type : réaction liée à la perfusion (33,2%), éruption cutanée (22,8%), fatigue (18,5%), diarrhée (10,3%). Ceux liés au vorinostat les plus fréquents étaient du type : diarrhée (55,4%), nausée (38,2%), fatigue (33,3%) thrombopénie (30,1%) et dysgueusie (28,0%). Malgré les recommandations du protocole en matière de prémédication lors de l'administration du mogamulizumab, des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez 33,2% des patients (61/184) (en majorité de grade 1 ou 2 soit 31,5% (58/184)). Un taux de 64% (118/184) des patients traités par le mogamulizumab ont présenté une infection, dont 23,9% (44/184) ont été considérées comme liées au traitement. Des éruptions cutanées liées au traitement ont été rapportées pour 23% (42/184) des patients traités par le mogamulizumab. Dans 7,1% des cas l'éruption cutanée a été responsable d'un arrêt de traitement. Un total de 9 patients (4,8%) du groupe vorinostat et 5 patients (2,7%) du groupe mogamulizumab ont présenté un événement conduisant au décès.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier.
- Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou en oncologie ou aux médecins compétents en maladies du sang ou en cancérologie.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par POTELIGEO est important.
- POTELIGEO apporte une amélioration du service médical rendu** (ASMR IV, mineure) par rapport au vorinostat pour les patients adultes ayant un MF ou un SS qui ont reçu au moins un traitement systémique antérieur.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du JJ mois AAAA (CT-17569) 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 »