

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
17 juillet 2019***Date d'examen par la Commission : 15 mai 2019**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 5 juin 2019
a fait l'objet d'une audition le 17 juillet 2019.***Mogamulizumab****POTELIGEO 4 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**

Boîte de 1 flacon 20 mg/5 ml (CIP : 34009 550 604 0 6)

Laboratoire KYOWA KIRIN PHARMA

Code ATC	L01XC25 (Antinéoplasique)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement des patients adultes présentant un mycosis fongoïde (MF) ou un syndrome de Sézary (SS) qui ont reçu au moins un traitement systémique antérieur. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité du mogamulizumab par rapport au vorinostat, comparateur peu utilisé en France, sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur (critère de jugement principal), dans une étude ouverte ayant inclus à la fois des patients avec MF ou SS ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur, - des limites méthodologiques du critère de jugement principal, évalué par l'investigateur dans une étude réalisée en ouvert, ce qui introduit un biais de mesure, - du gain absolu médian de survie sans progression évaluée par l'investigateur (critère de jugement principal) de 4,6 mois en faveur du traitement par mogamulizumab (HR=0,53 (IC95% [0,41 ; 0,69], p <0,0001), gain réduit à 2,87 mois ; HR de 0,64 (IC95% [0,49 ; 0,84], p <0,0007) lorsque la survie sans progression était évaluée par un observateur indépendant en aveugle (critère de jugement secondaire), - de l'absence de donnée robuste sur la survie globale, alors que les patients inclus dans l'étude étaient à un stade avancé avec 62,4% des patients atteints de MF ou de SS à un stade III ou IV de la maladie et 45,2% de patients atteints de SS, lequel est de pronostic défavorable, - de l'absence de données comparatives versus les comparateurs cliniquement pertinents ayant une AMM et disponibles en France alors que cette comparaison était réalisable, à l'exclusion de la comparaison à ADCETRIS (brentuximab vedotin) non réalisable en raison d'un développement concomitant dans le MF, - du profil de tolérance de POTELIGEO qui semble acceptable avec des effets indésirables du type réaction liée à la perfusion, éruption cutanée, fatigue, diarrhée, - du besoin médical identifié à disposer de médicaments plus efficaces et bien tolérés notamment dans les stades avancés pour lesquels le pronostic est particulièrement défavorable, <p>la Commission considère que POTELIGEO apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR IV) par rapport au vorinostat pour les patients adultes ayant un mycosis fongoïde (MF) ou un syndrome de Sézary (SS) qui ont reçu au moins un traitement systémique antérieur.</p>
ISP	POTELIGEO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	POTELIGEO est un traitement pour les patients adultes atteints de mycosis fongoïde ou de syndrome de Sézary, après échec d'au moins un traitement systémique. Sa place par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents ayant une AMM, mentionnés à la conclusion du paragraphe 06, n'est pas connue faute de données comparatives.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 22/11/2018 Plan de gestion des risques : une étude PASS est prévue pour évaluer le risque potentiel de réaction du greffon contre l'hôte (GvH) après greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogéniques (cf. paragraphe 08.5).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	ATU nominative depuis octobre 2018 puis de cohorte depuis le 08/11/2018 (début le 08/03/2019) ^{1,2} . Liste I. 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. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Médicament orphelin (14/10/2016).
Classification ATC	2019 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC25 Mogamulizumab

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées aux collectivités et divers services publics de la spécialité POTELIGEO 4 mg/ml (mogamulizumab) solution à diluer pour perfusion, dans le traitement des patients adultes ayant un mycosis fongoïde (MF) ou un syndrome de Sézary (SS) qui ont reçu au moins un traitement systémique antérieur.

Le mogamulizumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline IgG1 de type kappa humanisée qui se lie sélectivement au récepteur CCR4³ impliqué dans la migration des lymphocytes vers différents organes, dont la peau, entraînant une déplétion des cellules cibles.

A noter qu'une autre thérapie ciblée a été évaluée en date du 3 avril 2019 par la Commission : ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion à base de brentuximab vedotin, un anticorps monoclonal anti-CD30 humain⁴, dans une extension d'indication dans le mycosis fongoïde après échec d'au moins un traitement systémique ; leur développement est donc concomitant dans cette indication.

¹ Indications de l'ATU de cohorte : mycosis fongoïde stades IB-II non transformé réfractaire chez l'adulte après échec d'au moins 2 traitements systémiques antérieurs, 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.

² Depuis octobre 2018 (date de la 1^{ère} ATU nominative), 17 patients ont été traités (cf. paragraphe 08.3).

³ Le récepteur CCR4 est exprimé à la surface de certaines cellules tumorales, y compris dans les néoplasies malignes à cellules T telles que le MF et le SS dans lesquels l'expression de CCR4 est inhérente à la prolifération tumorale.

⁴ SMR important et ASMR IV par rapport au bexarotène (TARGRETIN) et au méthotrexate faible dose dans le traitement du mycosis fongoïde (MF) CD30+ et du lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (LCPAGC) CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« POTELIGEO est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un mycosis fongoïde (MF) ou un syndrome de Sézary (SS) qui ont reçu au moins un traitement systémique antérieur. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans les traitements anticancéreux et ne doit être administré que par des professionnels de santé dans un environnement disposant d'un équipement de réanimation.

Posologie

La dose recommandée est de 1 mg/kg de mogamulizumab, administrée en perfusion intraveineuse d'au moins 60 minutes. Les perfusions sont administrées une fois par semaine les jours 1, 8, 15 et 22 du premier cycle de 28 jours, suivies de perfusions toutes les deux semaines les jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours suivant jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

POTELIGEO doit être administré dans les deux jours suivant le jour planifié. En cas d'omission d'une dose pendant plus de 2 jours, la dose suivante doit être administrée dès que possible et le schéma d'administration doit ensuite être repris selon le nouveau calendrier.

Une prémédication par antipyrétique et antihistaminique est recommandée pour la première perfusion de POTELIGEO. En cas de réaction à la perfusion, une prémédication doit être administrée pour les perfusions suivantes de POTELIGEO.

[...]

Réactions liées à la perfusion

- La perfusion de POTELIGEO doit être interrompue temporairement en cas de réactions liées à la perfusion légères à modérées (grades 1 à 3) et un traitement symptomatique doit être administré. Le débit de perfusion doit être diminué d'au moins 50% lors de la reprise de la perfusion après la résolution des symptômes. En cas de réapparition de la réaction, l'arrêt de la perfusion doit être envisagé (voir rubrique 4.4).

- Le traitement par POTELIGEO doit être arrêté définitivement en cas de réaction liée à la perfusion engageant le pronostic vital (grade 4) [...]

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de POTELIGEO chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés [...].

Insuffisance rénale

Selon une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère [...].

Insuffisance hépatique

Selon une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée [...]. POTELIGEO n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère [...].

Mode d'administration

Voie intraveineuse. POTELIGEO ne doit être administré qu'en perfusion intraveineuse d'au moins 60 minutes. [...]. »

Les lymphomes T cutanés (LTC) sont des maladies rares caractérisées par une prolifération lymphocytaire T à point de départ cutané, sans atteinte extra-cutanée au moment du diagnostic (lymphomes cutanés primitifs). Les LTC représentent 2 à 3% des lymphomes non hodgkiniens (LNH) et 75 à 80% des lymphomes cutanés primitifs pour une incidence d'environ 0,8/100 000 habitants en Europe⁵. Selon la classification des lymphomes cutanés de l'OMS actualisée en 2016⁶, il existe de nombreux sous-types de LTC dont le plus fréquent est le mycosis fongoïde (MF) représentant environ 55% des LTC⁵. Le syndrome de Sézary représente moins de 5% des LTC⁵. La stratégie thérapeutique du MF et du SS fait l'objet de recommandations françaises⁷ et européennes plus récentes⁹.

05.1 Mycosis Fongoïde (MF)

Le MF touche préférentiellement les hommes (sexe ratio : 1,8) de tous âges et de toutes origines ethniques. Son incidence annuelle est estimée à 0,5/100 000, ce qui représente environ 260 nouveaux patients adultes par an en France⁸. Son évolution est lente sur plusieurs années voire décennies et le taux de survie variable selon le stade de sévérité. Le diagnostic repose sur l'examen d'une biopsie cutanée. Les données histologiques révèlent une prédominance de petites cellules pléomorphiques (cérébriforme) avec un épidermotropisme. Le bilan d'extension par scanner et/ou tomographie par émission de positron doit être réalisé en cas de mycosis fongoïde de stade avancé.

La symptomatologie et la prise en charge⁹ du MF dépendent du stade pronostic évalué à l'aide de la classification TNMB des LTC de l'*International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL)* et de l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*¹⁰ (cf. Annexes 1 et 2).

Les stades précoces (stades IA, IB et IIA), de bon pronostic, représentent environ 70% de la maladie¹¹. Le taux de survie à 5 ans est compris entre 78 et 94%¹¹. Ils sont caractérisés par des lésions cutanées érythémateuses en macules ou plaques parfois associées à des adénopathies périphériques palpables. La prise en charge des stades précoces repose en 1^{ère} 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)⁹. En 2^{ème} 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- 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)⁹.

Les stades plus avancés (stades IIB, IIIA et IIIB) sont caractérisés par une ou plusieurs tumeurs cutanées associées, dans les cas plus sévères, à une érythrodermie généralisée et des adénopathies périphériques palpables. Le taux de survie à 5 ans est compris entre 40 et 47%¹¹. Le traitement de 1^{ère} intention des stades avancés repose également sur l'utilisation de traitements

⁵ Willemze R et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-3785.

⁶ Swerdlow SH. et al. WHO Classification of Tumours Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th edition. IARC, Lyon 2017. Disponible sur : <https://ia800102.us.archive.org/22/items/whoclassificatio00swer/whoclassificatio00swer.pdf>

⁷ M. Bellot-Barry, O. Dereure, B. Vergier et al, pour le Groupe français d'étude des lymphomes cutanés (GFELC). Prise en charge des lymphomes T cutanés : recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes T cutanés. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2010 ; 137 : 611-21.

⁸ Les Cahiers d'Orphanet – Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques – Janvier 2019 – numéro 1.

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

systémiques (rétinoïdes, IFN- α) pouvant être associés aux traitements locaux ainsi que sur le MTX faible dose, la TSEB ou la photophorèse extracorporelle⁹. En cas de maladie réfractaire, les recommandations proposent d'utiliser en 2^{ème} 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 éligibles⁹.

Les stades très avancés (IVA et IVB), de mauvais pronostic, sont caractérisés par une atteinte ganglionnaire très marquée avec parfois une atteinte viscérale (stade IVB). Le taux de survie à 5 ans est compris entre 18 et 37%¹¹. Il convient de débiter d'emblée un traitement de 1^{ère} 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 envisagée⁹. Enfin, en cas de rémission quel que soit le stade, un traitement d'entretien local ou systémique doit être envisagé.

ADCETRIS (brentuximab vedotin) est un traitement pour les patients adultes atteints de MF après échec d'au moins un traitement systémique¹². La place d'ADCETRIS par rapport aux chimiothérapies conventionnelles n'est pas connue, notamment chez les patients en stade avancé, faute de données comparatives¹³.

05.2 Syndrome de Sézary (SS)

Le syndrome de Sézary (SS) est une forme agressive de LTC, caractérisé par la triade érythrodermie, lymphadénopathie et présence de lymphocytes atypiques circulants (cellules de Sézary)¹⁴. Dans la classification TNMB des lymphomes cutanés type MF/SS, le SS correspond au stade B2. En termes de sévérité, il correspond aux stades IV de la classification des LTC (IVA2 à IVB). Le SS se développe le plus fréquemment chez les hommes, le plus souvent au cours de la 5^{ème} décennie, et progresse rapidement. Le SS a une incidence annuelle estimée à 1/10 000 000¹⁴.

Les critères définissant le SS sont un nombre absolu de cellules de Sézary supérieur ou égal à 1 000 cellules/mm³ (stade B2), une augmentation des cellules CD3 ou CD4 positives conduisant à un ratio CD4/CD8 supérieur ou égal à 10, la perte d'expression de certains marqueurs lymphocytaires T comme le CD7, une augmentation relative ou absolue des lymphocytes avec la mise en évidence de lymphocytes T clonaux identiques dans le sang et dans la peau détectés par Southern blot ou réaction en chaîne par polymérase (PCR). La biopsie cutanée peut ne pas être concluante.

Cliniquement, on observe une érythrodermie (érythème couvrant plus de 80% de la surface corporelle) chronique, desquamative, souvent pigmentée, œdémateuse, infiltrée et très prurigineuse, mais elle peut aussi être très sèche et squameuse. L'infiltration se manifeste souvent par un faciès léonin et un prurit sévère. Une alopecie, un ectropion, une kératodermie palmoplantaire légère et une onychodystrophie peuvent être présents. On observe également une lymphadénopathie et une hépatosplénomégalie. Des troubles de la thermorégulation, avec sensation de froid et une fatigue intense générale sont fréquents. Le dysfonctionnement de l'immunité T cellulaire est responsable de complications infectieuses⁶. Celles-ci, souvent à point de départ cutané, ainsi que les infections opportunistes, sont la principale cause de décès¹⁵. Son pronostic est sombre avec une durée médiane de survie globale de 2 à 4 ans.

Les recommandations préconisent 2 fois par mois, un traitement par photophorèse extracorporelle qui peut être associé à de faibles doses de méthotrexate, de bexarotène et d'interféron alpha^{9,14}. Dans les cas avancés ou non répondeurs, une chimiothérapie par de la doxorubicine liposomale,

¹² HAS. Avis de la commission de la Transparence ADCETRIS. 03/04/2019.

¹³ Une étude en ouvert a comparé BV à un traitement au choix du médecin parmi MTX à faible dose ou bexarotène) démontrant un bénéfice d'ADCETRIS en terme de réponse objective persistant au moins 4 mois et de survie sans progression, dans une population hétérogène de patients en termes de pronostic. Absence de données sur la survie globale, conformément au protocole, alors que 2/3 des patients inclus atteints de MF avaient un pronostic vital engagé à court ou moyen terme.

¹⁴ Pr Martine Bagot. Orphanet: Syndrome de Sézary. (2016). Available at: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=3162&lng=FR.

¹⁵ Bachelez, H. [Cutaneous lymphomas]. *Rev. Prat.* 57, 469–475 (2007).

de la gemcitabine ou de l'alemtuzumab peut être considérée^{9,14}. Toutefois, les chimiothérapies participent souvent à une majoration du risque infectieux (avis d'experts). En cas de récurrence, une électrothérapie cutanée totale et une allogreffe de cellules souches sont envisageables^{9,14}.

Compte tenu des stratégies de prise en charge actuellement recommandées du MF et du SS, le besoin médical est considéré comme partiellement couvert quel soit le stade d'évolution après échec d'au moins un traitement systémique. Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments plus efficaces et bien tolérés notamment dans les stades avancés pour lesquels le pronostic est particulièrement défavorable.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 Traitement du MF après échec d'au moins un traitement systémique

Selon les recommandations européennes^{9,10}, 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 comparateurs cliniquement pertinents de POTELIGEO sont donc les traitements systémiques pouvant être utilisés en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne après échec d'un premier traitement systémique.

Les comparateurs cités dans le tableau 1 sont les seuls à disposer d'une AMM dans le traitement des LTC.

A noter qu'il existe un usage hors-AMM fréquent d'autres rétinoïdes systémiques et de chimiothérapies conventionnelles qui sont donc considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents de POTELIGEO en raison de leur usage bien établi¹². 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).

Des molécules, notamment des thérapies ciblées, sont disponibles en ATU nominative comme alemtuzumab (CAMPATH, solution pour perfusion) à faible dose ou les inhibiteurs de HDAC : romidepsine (ISTODAX, poudre pour solution pour perfusion) et vorinostat (ZOLINZA, gélule) ; leur utilisation est restreinte à ce jour.

L'étude de phase III MAVORIC de supériorité a comparé POTELIGEO au vorinostat. L'EMA avait validé le vorinostat comme comparateur adéquat malgré le fait que ce médicament ne disposait pas d'une AMM en Europe¹⁶. A la suite d'un 1^{er} avis du CHMP, le laboratoire avait retiré sa demande d'AMM pour le vorinostat en février 2009¹⁷. Le vorinostat est approuvé aux Etats-Unis par la FDA depuis le 10/06/2006, ainsi qu'au Canada, en Australie et au Japon. Il est cité par le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) dans le traitement du mycosis fongicide¹⁸, mais les recommandations européennes ne l'intègrent pas dans la stratégie de traitement car il n'a pas d'AMM en Europe^{9,10}.

6.1.2 Traitement du SS après échec d'au moins un traitement systémique

¹⁶ EPAR POTELIGEO. 20 September 2018 EMA/698539/2018

¹⁷ Le CHMP avait reproché l'absence d'étude comparative et sur le plan de la tolérance, des questions se posaient relatives à un risque d'événements thromboemboliques.

¹⁸ NCCN. National comprehensive cancer network. T cell lymphomas. Version 5.2018. August 2018.

Selon les recommandations européennes⁹, 2 fois par mois, un traitement par photophérèse extracorporelle peut être associé à de faibles doses de méthotrexate, de bexarotène et d'interféron alpha¹⁴. Dans les cas avancés ou non répondeurs, une chimiothérapie par de la doxorubicine liposomale, de la gemcitabine ou de l'alemtuzumab peut être considérée^{9,14}. Ces traitements sont retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents.

Le vorinostat, disponible en France en ATU nominative, est également cité par le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) dans le traitement du syndrome de Sézary¹⁸, mais en raison de son absence d'AMM en Europe, les recommandations européennes ne l'intègrent pas dans la stratégie de traitement^{9,10}.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

6.2.1 Traitement du MF après échec d'au moins un traitement systémique

Les traitements non médicamenteux pouvant être proposés aux patients atteints de MF après échec d'au moins un traitement systémique soit en 2^{ème} ligne aux stades précoces (après échec des traitements locaux) ou dès la 1^{ère} ligne aux stades avancés (à partir du stade IIB)⁹ :

- l'irradiation totale de la peau par faisceaux d'électrons (TSEB) en cas de lésions étendues,
- la radiothérapie locale.
- la photophérèse ou photochimiothérapie extracorporelle (ECP) peut être proposée uniquement en cas de formes érythrodermiques (stades avancés).

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) constitue un traitement de recours dans les stades avancés (à partir du stade IIB) pour les patients éligibles en échec d'un traitement systémique de première ligne⁹.

A noter que la photothérapie par UVB ou la PUVA thérapie (psoralène associé aux UVA) peuvent être associés aux traitements systémiques.

6.2.2 Traitement du SS après échec d'au moins un traitement systémique

La photophérèse extracorporelle peut être associée à de faibles doses de méthotrexate, de bexarotène et d'interféron alpha⁹. En cas de récurrence après chimiothérapie, une électrothérapie cutanée totale et une allogreffe de cellules souches sont envisageables⁹.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de POTELIGEO :

- **dans le traitement du MF après échec d'au moins un traitement systémique sont les traitements cités dans le tableau, les rétinoïdes systémiques, le MTX faible dose, les chimiothérapies (gemcitabine, doxorubicine, polychimiothérapie type CHOP) ainsi que les comparateurs non médicamenteux mentionnés ci-dessus.**
- **dans le traitement du SS après échec d'au moins un traitement systémique sont le bexarotène (TARGRETIN), l'interféron alpha (ROFERON), le MTX faible dose, les chimiothérapies (doxorubicine liposomale, gemcitabine ou alemtuzumab) ainsi que les comparateurs non médicamenteux mentionnés ci-dessus.**

Le vorinostat, qui est le comparateur de POTELIGEO dans l'étude clinique de phase III MAVORIC (décrite au paragraphe 8.1.1) a l'AMM aux Etats-Unis, au Canada, en Australie et au Japon, mais pas en France où il n'est disponible que par le biais d'une ATU nominative. Compte tenu des recommandations européennes⁹ qui ne l'intègrent pas dans la stratégie de traitement du MF et du SS et d'après avis d'experts, il n'est pas un standard de traitement en France. **Par conséquent, la Commission considère que le vorinostat n'est pas un comparateur cliniquement pertinent, au regard des autres comparateurs cliniquement pertinents disponibles. Néanmoins, du fait de son AMM à l'étranger et de son inclusion dans les recommandations NCCN, et malgré le fait que les recommandations Européennes ne le positionnent pas dans la stratégie thérapeutique des lymphomes T cutanés, la Commission estime recevable la comparaison au vorinostat dans l'étude clinique disponible (cf paragraphe 08.4).**

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

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
Immuno-modulateurs						
TARGRETIN (bexarotène) <i>Céphaslon France</i>	Non	Traitement des manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes (LCT), au stade avancé et réfractaires à au moins un traitement systémique.	28/03/2012 (Inscription)	Important	ASMR 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.	Oui
ROFERON A (Interféron alpha 2a) <i>Roche</i>	Non	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.	14/12/2016 (Renouvellement inscription)	Important	-	Oui
Thérapie(s) ciblée(s)						
ADCETRIS (brentuximab vedotin) <i>Takeda</i>	Oui	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.	03/04/2019 (Extension d'indication)	Important	ASMR IV par rapport au bexarotène (TARGRETIN) et au méthotrexate faible dose dans le traitement du mycosis fongoïde (MF) CD30+ et du lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (LCPAGC) CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur.	Non

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

POTELIGEO a l'AMM au Japon (depuis le 30/03/2012) et aux Etats-Unis (depuis le 08/08/2018). En Europe, il n'est actuellement pris en charge dans aucun pays.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données cliniques d'efficacité et de tolérance du mogamulizumab comprennent :

- une étude de phase I/II (KW-0761-001)¹⁹ avec son extension (KW-0761-002) (ayant mis en évidence 7,9% de réponses complètes et 28,9% de réponses partielles, non décrite dans le présent avis car de niveau de preuve inférieur à l'étude de phase III MAVORIC),
- une étude KW-0761-004 de phase II portant uniquement chez des patients japonais (non décrite dans le présent avis car de niveau de preuve inférieur à l'étude de phase III MAVORIC),
- une étude de phase III (MAVORIC / KW-0761-010)²⁰ contrôlée, randomisée, ouverte, mogamulizumab versus vorinostat. L'EMA avait validé le vorinostat comme comparateur adéquat malgré le fait que ce médicament ne disposait pas d'une AMM en Europe²¹. A la suite d'un 1^{er} avis du CHMP, le laboratoire a retiré en février 2009 sa demande d'AMM²² pour le vorinostat. Le vorinostat fait l'objet d'une ATU nominative en France, est approuvé aux Etats-Unis par la FDA depuis le 10/06/2006, ainsi qu'au Canada, en Australie et au Japon. Il est cité par le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) dans le traitement du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary¹⁸, mais les recommandations européennes ne l'intègrent pas dans la stratégie de traitement car il n'a pas d'AMM en Europe^{9,10}.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude de phase III versus vorinostat

Référence	Etude MAVORIC (KW-0761-010)
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée versus vorinostat, randomisée, ouverte ²³ ,
Date et durée de l'étude	Date de début : 12 décembre 2012 ; date de fin : 31 décembre 2016
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité du mogamulizumab versus le vorinostat chez les patients atteints de lymphome T cutané ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur.
METHODE	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none">- Patients âgés d'au moins 18 ans (20 ans au Japon)- Diagnostic de mycosis fongoïde ou de syndrome de Sézary confirmé histologiquement en stade IB, IIA, IIB, III ou IV. Le syndrome de Sézary est par définition en stade IV avec T4 et B2

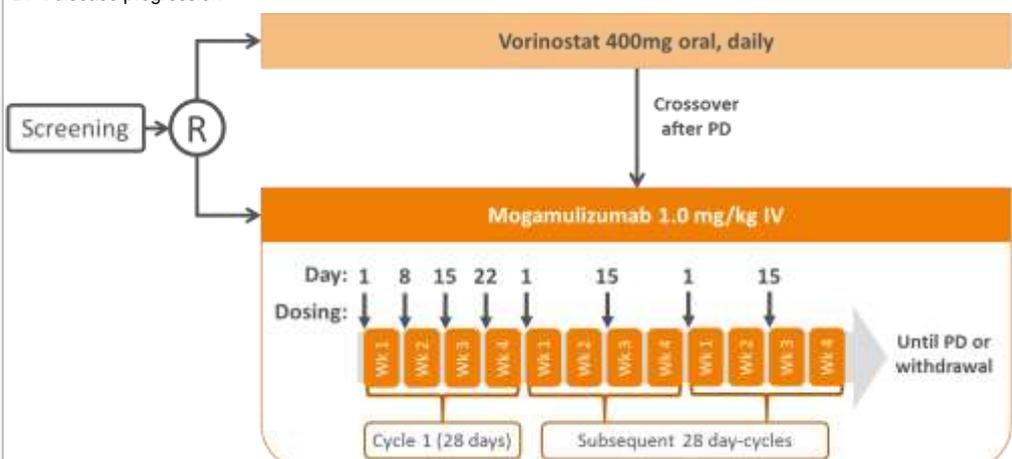
¹⁹ Duvic, M. *et al.* Phase 1/2 study of mogamulizumab, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 125, 1883–1889 (2015).

²⁰ Kim, Y. H. *et al.* Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 19, 1192–1204 (2018).

²¹ EPAR POTELIGEO. 20 September 2018 EMA/698539/2018

²² Le CHMP avait reproché l'absence d'étude comparative et sur le plan de la tolérance, des questions se posaient relatives à un risque d'événements thromboemboliques.

²³ La réponse au traitement était évaluée par l'investigateur et par un observateur indépendant.

	<ul style="list-style-type: none"> - Score ECOG ≤ 1 à l'entrée dans l'étude - En échec d'au moins un traitement systémique antérieur (interféron, denileukin diftitox, bexarotène, photophérese, chimiothérapie anti-tumorale, etc.). La PUVA thérapie n'était pas considérée comme un traitement systémique. - Résolution de tous les signes cliniques de toxicité d'un traitement antérieur (grade ≤ 1 du <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) - Les patients précédemment traités par des anticorps monoclonaux anti-CD4 ou par l'alemtuzumab pouvait être inclus si leur $CD4+ \geq 200/mm^3$ <p>Principaux critères de non-inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - LTC transformé - Diagnostic de cancer dans les 2 années - Traitement par des anticorps monoclonaux ≤ 6 semaines avant l'inclusion - Patient traité par un immunomodulateur - Métastases cérébrales
<p>Cadre et lieu de l'étude</p>	<p>59 centres en Europe (dont 4 centres en France (47 patients)), au Japon, en Australie, aux USA.</p>
<p>Traitements étudiés/ Déroulement de l'étude</p>	<p>Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 avec stratification en fonction :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du type de lymphome T cutané : mycosis fongioïde (MF) ou syndrome de Sézary (SS), - des stades de la maladie (IB/II ou III/IV) dans l'un des groupes mogamulizumab ou vorinostat. Chaque cycle de traitement était de 28 jours. <p>Mogamulizumab : traitement ambulatoire à la posologie de 1,0 mg/kg en perfusion lente sur au moins 1 heure à J1, J8, J15 et J22 pendant le premier cycle, puis à J1 et J15 pendant les cycles suivants, chaque cycle durant 28 jours. Pendant l'heure suivant l'administration, les patients étaient soumis à une surveillance étroite.</p> <p>Vorinostat : traitement ambulatoire à la posologie de 400 mg (4 gélules de 100 mg) en une fois par jour à prendre avec des aliments, sur un cycle de 28 jours.</p> <p>Le traitement était poursuivi jusqu'à constat d'une progression de la maladie, une intolérance au traitement ou une toxicité inacceptable du produit ou tout autre critère de sortie d'étude. En l'absence de progression de la maladie, les patients étaient contactés tous les 3 mois jusqu'à la survenue d'une progression de la maladie, d'un décès, ou l'instauration d'un autre traitement. Si le patient avait une réponse globale complète, il pouvait continuer le traitement jusqu'à 12 mois supplémentaires ou jusqu'à la progression de la maladie (selon la 1^{ère} des 2 occurrences).</p> <p>Les patients du groupe vorinostat avec une progression de la maladie documentée ou une toxicité inacceptable étaient autorisés à arrêter le vorinostat et à permuter (cross-over) dans l'autre groupe mogamulizumab, à condition qu'ils aient reçu un minimum de 2 cycles de vorinostat (56 jours étant la réponse médiane au traitement dans les études d'enregistrement du vorinostat, soit 2 cycles) et après accord du moniteur de l'étude et du sponsor afin de s'assurer que les patients traités par vorinostat n'arrêtaient pas le traitement prématurément.</p> <p>DP : disease progression</p> 
<p>Traitements concomitants autorisés</p>	<p>Les patients traités par une dose stable (≥ 4 semaines) de corticoïdes topiques d'activité faible ou modérée ou une faible dose de corticoïdes par voie systémique pouvaient continuer leur traitement mais l'instauration d'un traitement (en dehors du cas du traitement local d'un rash cutané) n'était pas autorisée.</p>

Critère de jugement principal	Survie sans progression (SSP) évaluée <u>par l'investigateur</u> : définie comme le temps écoulé entre le jour de la randomisation et la progression de la maladie ou la survenue du décès.
Critères de jugement secondaires exploratoires	<ul style="list-style-type: none"> - SSP évaluée <u>par un observateur indépendant</u> - Taux de réponse globale (TRG) évalué <u>par l'investigateur</u> : défini comme le taux de patients ayant une réponse complète ou partielle définie par le score composite de réponse globale calculé à partir de mesures dans chaque compartiment²⁴. La réponse devait être confirmée par 2 bilans tumoraux successifs effectués à 4 semaines d'intervalle. - Taux de réponse globale évalué <u>par un observateur indépendant</u> - Meilleure réponse globale : définie comme la meilleure réponse observée sur l'ensemble des évaluations à partir du début du traitement jusqu'à la progression de la maladie/ une rechute ou la fin du traitement. - Durée de la réponse : définie comme le temps écoulé entre l'obtention d'une réponse complète ou partielle et la date de progression ou du décès. - Délai de la réponse : défini comme le temps écoulé entre la date de randomisation et le jour où une réponse complète ou partielle était obtenue. - Taux de réponse objective après permutation - Variation des échelles de qualité de vie (Skindex-29, FACT-G, EQ-5D-3L) - Variation de l'échelle du prurit (Likert scale & Itchy QoL), - Survie globale - Tolérance et immunogénicité
Taille de l'échantillon	La SSP médiane de référence pour le vorinostat était de 169 jours ²⁵ et la SSP médiane prévisionnelle du mogamulizumab était de 254 jours (soit une amélioration de 50% par rapport à la valeur médiane de référence). Sur la base de l'analyse de la population en ITT, un total de 255 événements était nécessaire pour atteindre une puissance de 90% afin de détecter une différence avec un risque unilatéral α de 2,5%. L'analyse devait être réalisée lorsqu'un total de 255 événements se seraient produits ou qu'un délai maximum de 24 mois après la 1 ^{ère} dose du dernier patient randomisé se serait écoulé (selon la 1 ^{ère} des 2 occurrences). Un échantillon de 288 patients était nécessaire pour obtenir 255 événements au cours des 36 mois après le début des inclusions. En appliquant une marge de 10% correspondant aux patients perdus de vue avant la documentation d'une progression de la maladie, il était prévu un effectif de 317 patients . Si 255 événements n'étaient pas observés dans les 36 mois après le début des inclusions, l'étude devait prendre fin environ 24 mois après la 1 ^{ère} dose du dernier patient randomisé.
Méthode d'analyse des résultats	La survie sans progression (critère de jugement principal) a été évaluée par l'investigateur sur la population ITT (définie comme l'ensemble des patients randomisés). Un modèle de Cox a été utilisé pour estimer le hazard ratio (HR) avec un intervalle de confiance (IC) à 95% et un modèle de Kaplan-Meier a été utilisé pour estimer les médianes. L'évaluation des principaux critères d'efficacité secondaires a été faite sans aucun ajustement du risque alpha pour multiplicité des tests.

Résultats :

► Répartition des patients

Parmi les 464 patients sélectionnés, 372 ont été randomisés, soit 186 dans chaque groupe de traitement, constituant la population d'analyse en ITT.

²⁴ La réponse au niveau cutané était évaluée par le score SWAT (Severity Weighted Assessment Tool) modifié (mSWAT) basé sur l'inspection visuelle des lésions et des photos de celles-ci. L'atteinte ganglionnaire et viscérale était évaluée par tomographie assistée par ordinateur (CT scan). La réponse hématologique était évaluée par cytométrie en flux central. Un score composite global basé sur la réponse dans chaque compartiment (peau, sang, ganglions et viscères) était utilisé pour déterminer la réponse globale (cf. annexe 3). Une biopsie cutanée était réalisée avant le traitement afin d'évaluer le niveau d'expression des CCR4.

²⁵ Résumé des caractéristiques du produit de ZOLINZA. FDA 2011.

Tableau 2 : Populations d'analyse

	Vorinostat n (%)	Mogamulizumab n (%)	Total N (%)
Patients randomisés	186 (100,0)	186 (100,0)	372 (100,0)
Population d'analyse			
Population ITT	186 (100,0)	186 (100,0)	372 (100,0)
Population Tolérance	186 (100,0)	184 (98,9)	370 (99,5)
Efficacité évaluable	181 (97,3)	180 (96,8) ²⁶	361 (97,0)

► Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les 2 groupes de traitement. Dans la population en ITT, l'âge médian était de 64 ans, 58% des patients étaient des hommes.

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques à l'inclusion (population ITT)

	Vorinostat n = 186 n (%)	Mogamulizumab n = 186 n (%)	Total n = 372 n (%)
Age au moment de la sélection (ans)			
Moyenne (ET)	63,3 (12,58)	62,8 (13,34)	63,0 (12,95)
Médiane	65,0	63,5	64,0
Min - max	25 - 89	25 - 101	25 - 101
Age n (%)			
<65 ans	89 (47,8)	99 (53,2)	188 (50,5)
≥65 ans	97 (52,2)	87 (46,8)	184 (49,5)

Les caractéristiques de la maladie étaient comparables entre les 2 groupes de traitement à l'inclusion. La répartition entre MF/SS était de 54,8%/45,2%. Le délai médian depuis le diagnostic de la maladie était de 37,6 mois (1 mois - 30 ans). Un total 77,2% des patients étaient en stade IIB ou plus.

Tableau 4 : Caractéristiques de la maladie à l'inclusion (population ITT)

Variable	Vorinostat n = 186 n (%)	Mogamulizumab n = 186 n (%)	Total n = 372 n (%)
ECOG (n,%)			
0	104 (55,9)	106 (57,0)	210 (56,5)
1	82 (44,1)	78 (41,9)	160 (43,0)
2	0	2 (1,1)	2 (0,5)
Délai depuis le diagnostic (mois)			
n	186	183	369
Moyenne (ET)	53,92 (55,929)	62,12 (65,830)	57,99 (61,095)
Médiane	35,43	41,03	37,63
Min - Max	1,0 - 306,4	1,2 - 362,3	1,0 - 362,3
Maladie (n,%)			
Mycosis Fongoïde (MF)	99 (53,2)	105 (56,5)	204 (54,8)
Syndrome de Sézary (SS)	87 (46,8)	81 (43,5)	168 (45,2)
Stades (n,%)			
IB	27 (14,5)	15 (8,1)	42 (11,3)
IIA	22 (11,8)	21 (11,3)	43 (11,6)
IIB	23 (12,4)	32 (17,2)	55 (14,8)
IIIA	9 (4,8)	9 (4,8)	18 (4,8)
IIIB	7 (3,8)	13 (7,0)	20 (5,4)
IVA1	82 (44,1)	73 (39,2)	155 (41,7)
IVA2	12 (6,5)	19 (10,2)	31 (8,3)

²⁶ 6 patients du groupe mogamulizumab exclus de l'analyse car patients non traités (n = 2), patients n'ayant pas d'évaluation de la réponse après l'évaluation initiale (n = 3), patient n'ayant pas d'évaluation initiale dans tous les compartiments (n = 1). 5 patients du groupe vorinostat exclus de l'analyse d'efficacité pour les raisons suivantes : patients n'ayant pas d'évaluation de la réponse après l'évaluation initiale (n = 3), patient n'ayant pas d'évaluation initiale dans tous les compartiments (n = 2).

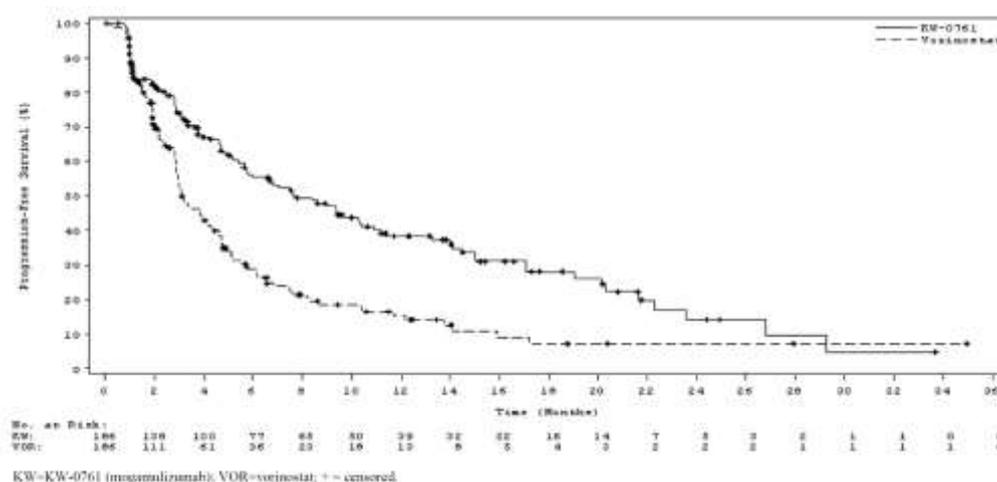
Variable	Vorinostat n = 186 n (%)	Mogamulizumab n = 186 n (%)	Total n = 372 n (%)
IVB	4 (2,2)	4 (2,2)	8 (2,2)
Stratification selon les stades IB ou II	72 (38,7)	68 (36,6)	140 (37,6)
III ou IV	114 (61,3)	118 (63,4)	232 (62,4)

Tous les patients avaient reçu un traitement systémique antérieur à l'exception d'un seul patient du groupe vorinostat. Les patients avaient reçu en moyenne 3,7 traitements systémiques antérieurs, dont 58,3% des patients avaient reçu du bexarotène, 47,0% de l'interféron-a, 38,2% du méthotrexate et 36,6% avaient eu une photophérèse.

► Résultat sur le critère de jugement principal : survie sans progression basée sur l'évaluation par l'investigateur (population ITT)

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 et 131 (70,4%) dans le groupe vorinostat. Pour les patients sans progression qui continuaient à recevoir un traitement au moment du gel des données, la survie sans progression était censurée à cette date. Les courbes de Kaplan-Meier du mogamulizumab et du vorinostat se séparent au moment du second cycle et la séparation se maintient pendant environ 28 mois.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier - survie sans progression évaluée par l'investigateur (population ITT)



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], $p < 0,0001$).

Au 75^{ème} percentile (Q3), la SSP était environ 3 fois plus longue dans le groupe mogamulizumab par rapport au groupe vorinostat (respectivement 20,1 mois versus 6,6 mois).

Tableau 5 : survie sans progression évaluée par l'investigateur (population ITT)

	Vorinostat n = 186	Mogamulizumab n = 186
Nombre de patients présentant un événement (n,%)	131 (0,4)	110 (59,1)
Premier événement survenu		
Progression de la maladie	128 (68,8)	104 (55,9)
Décès	3 (1,6)	6 (3,2)
Nombre de patients censurés (n,%)	55 (29,6)	76 (40,9)
Survie sans progression (SSP) en mois		
Q1	1,9	2,9
Médiane (IC95%)	3,10 (2,87 ; 4,07)	7,70 (5,67 ; 10,33)

	Vorinostat n = 186	Mogamulizumab n = 186
Q3	6,6	20,1
Comparaison mogamulizumab versus vorinostat Hazard Ratio (IC 95%) p	0,53 (0,41 ; 0,69) < 0,0001	

L'analyse sur la population évaluable pour l'efficacité a rapporté des résultats similaires, soit un HR de 0,53 (IC95% [0,41 ; 0,69]), p bilatéral <0,0001).

A titre uniquement exploratoire, une analyse en sous-groupe réalisée sans ajustement du risque alpha a mis en évidence une réduction du risque plus importante dans le sous-groupe de patients avec SS (HR = 0,32 IC95% [0,21-0,49]) par rapport au sous-groupe de patients avec MF (HR=0,72 IC95% [0,51-1,01]). Dans le sous-groupe de patients avec MF, la médiane de survie sans progression était de 3,10 mois [2,87 – 4,70] dans le groupe vorinostat (n=99/186) versus 5,40 mois [3,97 – 7,57] dans le groupe mogamulizumab (n=105/186). Dans le sous-groupe de patients avec SS, la médiane de survie sans progression était de 3,13 mois [2,83 – 3,87] dans le groupe vorinostat (n=87/186) versus 13,30 mois [7,70 – 17,07] dans le groupe mogamulizumab (n=81/186).

► Résultats sur les critères de jugement secondaires

Survie sans progression basée sur l'évaluation d'un observateur indépendant

En date du gel des données, 232 événements ont été pris en compte (nombre médian de cycles initiés pendant la période de traitement = 6,0 dans le groupe mogamulizumab versus 3,0 dans le groupe vorinostat). La médiane de survie était 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 de 2,87 mois en faveur du mogamulizumab (HR de 0,64 (IC95% [0,49 ; 0,84], p <0,0007) (test du log-rank bilatéral stratifié).

Taux de réponse globale évalué par l'investigateur (Population ITT)

Le taux de réponse globale était en faveur du groupe mogamulizumab par rapport au groupe vorinostat avec respectivement 28% (n=52/186) et 4,8% (n=9/186), soit une différence de risque de 23,1 IC95% [12,8 – 33,1] (p < 0,0001).

A titre uniquement exploratoire, cette différence de risque semblait plus marquée dans le sous-groupe des patients ayant un syndrome de Sézary (groupe vorinostat : n=2 (2,3%) versus groupe mogamulizumab : n=30 (37,0%) soit une différence de risque de 34,7 IC95% [19,9 – 48,43] ; p < 0,0001. Dans le sous-groupe des patients ayant un mycosis fongoïde, le taux de réponse globale était dans le groupe vorinostat : n=7 (7,1%) versus groupe mogamulizumab : n=22 (21,0%) soit une différence de risque de 13,9 IC95% [0,1 – 27,4] ; p = 0,0042.

Taux de réponse globale évalué par un observateur indépendant (Population ITT)

Le taux de réponse globale était en faveur du groupe mogamulizumab par rapport au groupe vorinostat avec respectivement 23,1% (n=43/186) et 3,8% (n=7/186), soit une différence de risque de 19,4 IC95% [9,0 – 29,4] (p < 0,0001).

Durée de la réponse (Population ITT)

Sur la base de l'évaluation par l'investigateur, la durée médiane de la réponse parmi les patients répondeurs était de 14,07 mois (IC95% [9,43 ; 19,7]) dans le groupe mogamulizumab versus 9,13 mois (IC95% [4,67 ; ²⁷]) dans le groupe vorinostat.

A titre uniquement exploratoire, dans le sous-groupe de patients avec un syndrome de Sézary, la durée médiane de la réponse, basée sur l'évaluation de l'investigateur était de 17,30 mois (IC95% [12,20 ; 20,57]) dans le groupe mogamulizumab versus 6,90 mois, IC95% [- ; -] dans le groupe vorinostat. Dans le sous-groupe de patients avec un mycosis fongoïde, la durée médiane de la

²⁷ Non quantifiable.

réponse, basée sur l'évaluation de l'investigateur était de 13,13 mois (IC95% [4,70 ; 19,17]) dans le groupe mogamulizumab versus 9,13 mois IC95 [4,67 ; -] dans le groupe vorinostat.

Meilleure réponse globale après la permutation²⁸ évaluée par l'investigateur (Population ITT)

Parmi les 136 patients qui ont permuté dans le groupe mogamulizumab, 41 (30,1%) ont eu une réponse dont 7 une réponse complète au traitement par le mogamulizumab.

Tableau 6 : Taux de meilleures réponses globales évaluées par l'investigateur après permutation (population ITT)

	Total n = 136
TRG (RC+RP confirmées) (n,%)	41 (30,1)
IC 95%	(22,6 ; 38,6)
Meilleure réponse globale (n,%)	
RC	7 (5,1)
RP	43 (31,6)
Maladie stable	49 (36,0)
Progression de la maladie	1 (0,7)
Non évaluable	36 (26,5)

IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; RP = réponse partielle.

Résultat sur la survie globale

La permutation possible entre les groupes impactait les résultats de l'analyse de la survie globale (136 patients du groupe vorinostat ont permuté dans le groupe mogamulizumab). Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les 2 groupes, avec 47/186 patients décédés (25,3%) dans le groupe vorinostat versus 40/186 (21,5%) dans le groupe mogamulizumab (HR = 0,93 [0,61-1,43], NS). La médiane de survie était de 43,93 mois [43,57, -²⁷] dans le groupe vorinostat. Elle n'était pas atteinte dans le groupe mogamulizumab.

8.1.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée en tant que critère secondaire par un questionnaire de qualité de vie générique validé, l'EQ-5D-3L ainsi que par deux questionnaires spécifiques, le Skindex-29 et le FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) spécifiques aux patients atteints de cancer. Le Skindex-29, le FACT-G, et l'EQ-5D-3L ont été évalués au bilan initial (1^{er} jour du cycle 1), à la fin du cycle 1, puis toutes les 8 semaines (c'est à dire à la fin des cycles 3, 5....) jusqu'au cycle 25, et à la visite de fin de traitement. Le questionnaire ItchyQoL et l'échelle Likert du prurit étaient évalués toutes les 4 semaines, soit à chaque cycle. Tout au long de l'étude, le niveau de réponse aux questionnaires de qualité de vie était élevé (> 90%).

Compte tenu du caractère ouvert de l'étude, aucune conclusion ne peut être retenue sur l'évaluation de la qualité de vie. Les résultats sont uniquement exploratoires et présentés à titre indicatif. Les résultats suggèrent une amélioration du domaine des symptômes par rapport à l'état initial pour les 2 groupes. Une amélioration supérieure était observée dans le groupe mogamulizumab au cycle 3 (différence moyenne entre les 2 groupes de -9,1, $p = 0,0017$), au cycle 5 (différence moyenne entre les 2 groupes de -9,8, $p = 0,0085$ et au cycle 11 (différence moyenne entre les 2 groupes de -12,7, $p = 0,0489$). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes en termes de temps médian jusqu'à la détérioration des symptômes, d'évaluation des symptômes sur le score Itchy QoL et l'échelle de Lickert, de temps médian jusqu'à la détérioration du score du domaine fonction. Le temps médian jusqu'à la détérioration du domaine fonctionnel selon le FACT-G était de 8,3 mois versus 3,8 mois respectivement dans les groupes mogamulizumab et vorinostat ($p=0,0015$).

²⁸ définie comme la meilleure réponse enregistrée sur l'ensemble des évaluations à partir du début du traitement jusqu'à la progression de la maladie, une rechute ou la fin du traitement.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues de l'étude versus vorinostat

► Exposition des patients

Au moment du gel des données de décembre 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. 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).

Dans le groupe mogamulizumab, au moins 5 cycles de traitement ont été instaurés chez plus de 60,0% des patients, et au moins 13 cycles ont été instaurés chez un quart des patients.

Dans le groupe vorinostat, au moins 5 cycles de traitement n'ont été instaurés que chez 33,9% des patients, et au moins 13 cycles chez 10,8% des patients seulement. En effet, certains patients traités par vorinostat ont permuté vers le traitement mogamulizumab.

Tableau 7 : Récapitulatif de l'exposition des patients au traitement au cours de la période de traitement et celle de la permutation (Population d'analyse de la tolérance)

	Période de randomisation		Permutation
	Vorinostat n = 186 (%)	Mogamulizumab n = 184 (%)	Mogamulizumab n = 136 ^a (%)
Durée d'exposition^a			
Moyenne (ET)	144,3 (172,48)	245,2 (234,48)	255,6 (276,24)
Médiane	84,0	170,0	169,0
Min-Max	4-1058	1-1379	1-1328
Nombre total de cycles initiés			
Moyenne (ET)	5,4 (6,05)	9,1 (7,95)	9,5 (9,38)
Médiane	3,0	6,0	7,0
Min-Max	1-36	1-45	1-46

► Incidence des événements indésirables

L'incidence des EI (quel que soit le lien de causalité) était identique dans les 2 groupes, avec 97,3% dans le groupe mogamulizumab et 99,5% dans le groupe vorinostat.

Les EI les plus fréquents ($\geq 20\%$) observés dans le groupe mogamulizumab étaient du type : réaction liée à la perfusion (33,2%), éruption cutanée (23,9%), diarrhées (23,4%), fatigue (23,4%).

Les EI les plus fréquents ($\geq 20\%$) observés dans le groupe vorinostat étaient du type : diarrhées (61,8%), nausées (42,5%), fatigue (37,6%), thrombopénie (30,6%), dysgueusie (29,0%), augmentation de la créatininémie (28,0%) et diminution de l'appétit (24,7%).

L'incidence des **EI considérés comme liés au traitement** était légèrement inférieure dans le groupe mogamulizumab avec 84,8% versus 95,7%. 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%). Les EI considérés comme liés au les plus fréquents étaient du type : diarrhée (55,4%), nausée (38,2%), fatigue (33,3%) thrombopénie (30,1%) et dysgueusie (28,0%).

La majorité des EI (quelle que soit la relation causale) était de grade 1 ou 2, soit 54,9% dans le groupe mogamulizumab et de 53,8% dans le groupe vorinostat. Environ un tiers des patients ont rapporté un EI de grade 3 maximum, tandis que moins de 10% des patients ont rapporté un EI de grade 4 ou 5. Les EI de grade 4 liés au traitement dans le groupe mogamulizumab étaient du type : insuffisance respiratoire (2 patients), pneumonie, hyperkaliémie, mélanome malin, cancer de l'ovaire, atteinte hépatique (un patient chacun). Dans le groupe vorinostat, les EI de grade 4 liés au traitement étaient du type : sepsis (4 patients), thrombopénie (2 patients), neutropénie, cholangite, dermatite exfoliative, hyperglycémie, hypokaliémie, embolie pulmonaire (un patient chacun).

Un total de 9 patients (4,8%) du groupe vorinostat et 5 patients (2,7%) du groupe mogamulizumab ont eu un événement conduisant au **décès**.

L'incidence des EI parmi les patients ayant permuté était comparable. Parmi ces patients, 4 ont eu un événement fatal.

L'incidence des **EI sévères** survenus au cours du traitement était plus élevée dans le groupe mogamulizumab (37,5%) que dans le groupe vorinostat (24,7%). L'incidence des **EI sévères considérés par l'investigateur comme liés au traitement** était de 19,6% dans le groupe mogamulizumab et de 16,1% dans le groupe vorinostat.

Pendant la période de traitement, 19,0% des patients du groupe mogamulizumab versus 23,1% des patients du groupe vorinostat ont **arrêté le traitement du fait d'un EI**. Dans le groupe mogamulizumab, l'EI le plus fréquent conduisant à l'arrêt du traitement était une éruption cutanée, soit 13 patients (7,1%). Dans le groupe vorinostat, les EI le plus fréquent conduisant à l'arrêt du traitement étaient : fatigue (4,3%), diarrhée (2,7%), et thrombopénie (2,7%). Dans le groupe de permutation, 16,9% (23/136) des patients ont arrêté le traitement du fait d'un EI lié au traitement, dont 12 pour une éruption cutanée (8,8%) et 4 pour une réaction liée à la perfusion (2,9%).

Tableau 8 : Résumé des événements indésirables (population d'analyse de la tolérance)

	Période de pré traitement et de randomisation		Période de permutation
	Vorinostat n = 186 n (%)	Mogamulizumab n = 184 n (%)	Mogamulizumab n = 136 n (%)
Événements indésirables			
Tous les EI	185 (99,5)	180 (97,8)	127 (93,4)
Tous les EI survenus au cours du traitement	185 (99,5)	179 (97,3)	127 (93,4)
EI liés au traitement	178 (95,7)	156 (84,8)	99 (72,8)
EI par grade NCI/CT			
Grades 3, 4, 5	86 (46,2)	84 (45,7)	48 (35,3)
Grades 3, 4, 5	85 (45,7)	78 (42,4)	47 (34,6)
EI liés de grade 3, 4, 5	65 (34,9)	47 (25,5)	21 (15,4)
EI fatal	9 (4,8) ^a	5 (2,7) ^b	4 (2,9) ^a
EI sévères			
Tous les EI sévères	46 (24,7)	73 (39,7)	38 (27,9)
Tous les EI sévères survenus au cours du traitement	46 (24,7)	69 (37,5)	36 (26,5)
EI liés sévères survenus au cours du traitement	30 (16,1)	36 (19,6)	14 (10,3)
Arrêts dus aux EI			
Tous les EI	43 (23,1)	35 (19,0)	30 (22,1)
Tous les EI survenus au cours du traitement	43 (23,1)	35 (19,0)	30 (22,1)
EI liés au traitement	40 (21,5)	25 (13,6)	23 (16,9)

NCI/CTCAE: National Cancer Institute/Common Terminology Criteria for Adverse Events

▮ Événements indésirables d'intérêt

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). Toutes ont été considérées comme liées au traitement, et pour la majorité, sont survenues au cours du premier et/ou du second cycle. Elles étaient de grades 1 ou 2 chez 31,5% (58/184) des patients et de grade 3 chez 1,6% (3/184) des patients. Dans 3 cas il s'agissait d'un EI sévère. Aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement.

Au cours de la période de permutation 36,5% des patients ont eu une réaction à la perfusion. Ces réactions étaient de grades 1 ou 2 chez 32,4% (44/136) des patients et de grade 3 chez 4,4% (6/136) des patients. Dans 4 cas il s'agissait d'un EI sévère ayant conduit à l'arrêt du traitement. Deux autres cas non sévères ont conduit à l'arrêt du traitement.

Environ 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. Les infections sévères et liées se répartissaient comme suit : pneumonie (4 patients), cellulite (3 patients), sepsis (2 patients), arthrite infectieuse, pneumonie atypique, bronchite, infection à CMV méningite,

ostéomyélite, pneumonie à *pneumocystis jiroveci*, pneumonie à *Haemophilus influenzae*, pneumonie à légionnelles, et infection respiratoire (un patient chacun). Neuf d'entre elles (quelle que soit la relation causale) ont conduit à un arrêt du traitement.

Pendant la période de permutation, 15,4% (21/136) des patients ont présenté une infection, dont 5 (3,7%) ont été considérées comme liées dont 2 EI sévères à type de cellulite. Aucun arrêt de traitement consécutif à une infection liée au traitement par le mogamulizumab n'a été observé dans ce groupe.

Des éruptions cutanées liées au traitement ont été rapportées dans environ 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. Deux cas ont été considérés comme sévères. Dans le groupe permutation, 22,8% (31/136) des patients ont présenté une éruption cutanée liée au traitement par le mogamulizumab. Douze patients (8,8%) ont arrêté le traitement consécutivement à une éruption cutanée dans ce groupe.

8.2.2 Données issues des PSUR

Sans objet.

8.2.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés étaient : pneumonie, pyrexie, réaction liée à la perfusion et cellulite.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient une réaction liée à la perfusion et un rash (éruption médicamenteuse) ; dans la plupart des cas, ces effets indésirables ont été non graves et de grade 1 ou 2.

Les effets indésirables sévères étaient une insuffisance respiratoire de grade 4 (1,1%) et ceux de grade 5 étaient une polymyosite et un sepsis (0,5% chacun). »

8.2.4 Plan de gestion des risques

Risques importants identifiés	Réaction liée à l'injection
Risques importants potentiels	Réactivation de l'hépatite B Augmentation du risque de réaction du greffon contre l'hôte (GvH) après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique
Informations manquantes	Utilisation chez les patients avec greffe de cellules souches hématopoïétiques GCSH autologue ou allogénique

08.3 Données d'utilisation/de prescription

La 1^{ère} ATU nominative a été accordée en octobre 2018. Puis une ATU de cohorte a été mise en place en mars 2019. A cette date, 46 patients avaient bénéficié d'une ATU nominative. A partir de mars 2019, 16 nouveaux patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte, les patients en ATU nominative étant eux en train de rejoindre progressivement l'ATU de cohorte. Aucune donnée relative à l'ATU de cohorte dont la mise en place est récente (mars 2019) n'est disponible. Le premier rapport d'ATU est prévu pour décembre 2019.

08.4 Résumé & discussion

Les données disponibles reposent essentiellement sur les résultats de l'analyse principale de l'étude MAVORIC²⁰, une étude phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, contrôlée, en ouvert qui avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité du mogamulizumab par rapport au

vorinostat chez des patients atteints de lymphome T cutané ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur.

Au total, 372 patients ont été randomisés, soit 186 dans chaque groupe de traitement (Population d'analyse en ITT). Les caractéristiques démographiques des patients et les traitements préalablement reçus étaient comparables à l'inclusion. Il s'agissait en majorité d'hommes (58%), d'âge médian 64 ans, en bon état général (ECOG de 0 ou 1) ayant reçu en moyenne 3,7 traitements systémiques antérieurs notamment du bexarotène (58,3% des patients), de l'interféron- α (47,0%), du méthotrexate (38,2%), et 36,6% avaient eu une photophérèse. Les caractéristiques cliniques étaient comparables à l'inclusion. La répartition entre MF / SS était de 54,8% / 45,2%. Le délai médian depuis le diagnostic de la maladie était de 37,6 mois [1 mois - 30 ans]. Un total de 77,2% des patients avaient un stade de maladie IIB ou plus.

La supériorité de POTEIGEO par rapport au vorinostat a été démontrée en termes de survie sans progression basée sur l'évaluation de l'investigateur dans cette étude réalisée en ouvert (critère de jugement principal). Au moment du gel des données (31/12/2016, nombre médian de cycles initiés pendant la période de traitement de 6,0 dans le groupe mogamulizumab versus 3,0 dans le groupe vorinostat), 241 événements étaient survenus : 110 (59,1%) dans le groupe mogamulizumab et 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], $p < 0,0001$)).

Une analyse en sous-groupe exploratoire a suggéré que les résultats étaient supérieurs dans le SS par rapport au MF avec HR = 0,32 IC95% [0,21-0,49]) dans le sous-groupe de patients avec SS par rapport au sous-groupe de patients avec MF (HR=0,72 IC95% [0,51-1,01]).

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], $p < 0,0007$),

S'agissant des autres critères de jugement secondaires non hiérarchisés : le taux de réponse globale selon les investigateurs a été plus élevé dans le groupe mogamulizumab par rapport au groupe vorinostat avec respectivement 28% et 4,8%, soit une différence de risque de 23,1, $p < 0,0001$.

La durée médiane de la réponse parmi les patients répondeurs était de 14,07 mois (IC95% [9,43 ; 19,7]) dans le groupe mogamulizumab versus 9,13 mois (IC95% [4,67 ; -]) dans le groupe vorinostat. En terme de survie globale, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les 2 groupes, avec 47/186 patients décédés (25,3%) dans le groupe vorinostat versus 40/186 (21,5%) dans le groupe mogamulizumab (HR = 0,93 [0,61-1,43], NS). La médiane de survie était de 43,93 mois [43,57, ⁻²⁷] dans le groupe vorinostat. Elle n'était pas atteinte dans le groupe mogamulizumab.

Au moment du gel des données de décembre 2016, le nombre médian de cycles débutés pendant la période de traitement était de 6,0 dans le groupe mogamulizumab versus 3,0 dans le groupe vorinostat. 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).

Les données de tolérance de l'étude de phase III ont mis en évidence une incidence des EI liés au traitement 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%).

Les EI considérés comme 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.

Compte tenu du caractère ouvert de l'étude, les résultats sur la qualité de vie sont exploratoires.

Discussion :

Ces résultats doivent être analysés à la lumière des éléments suivants :

- le choix du vorinostat comme groupe contrôle actif de l'étude n'est pas optimal en France dans la mesure, où la demande d'AMM en Europe de ce médicament a été retirée par le laboratoire en 2009 et que son utilisation en France est limitée. Toutefois, compte tenu de son AMM à l'étranger et de son inclusion dans les recommandations NCCN, et malgré le fait que les recommandations européennes ne le positionnent pas dans la stratégie thérapeutique des lymphomes T cutanés, la Commission estime recevable la comparaison au vorinostat ;
- compte tenu de l'existence de comparateurs cliniquement pertinents avec AMM, il était attendu une comparaison de POTELIGEO à l'un de ces comparateurs, ce qui aurait permis un positionnement plus pertinent de POTELIGEO dans la stratégie thérapeutique ;
- toutefois le développement concomitant de POTELIGEO et d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) ne permettait pas une comparaison entre ces 2 molécules dans le mycosis fongoïde ;
- le critère de jugement principal porte uniquement sur la survie sans progression et non pas la survie globale. Or, les patients inclus étaient en majorité à un stade avancé avec une espérance de vie limitée ce qui permettait une analyse de la survie globale ;
- la survie sans progression a été évaluée à la fois par l'investigateur en tant que critère de jugement principal et un expert indépendant en aveugle en tant que critère de jugement secondaire. L'évaluation de la survie sans progression par l'investigateur n'est pas pertinente, le caractère ouvert de l'étude renforçant ce point. Les résultats de l'évaluation par l'investigateur d'une part et par l'observateur d'autre part, qui comportent des différences notables, atténuent la portée des résultats observés sur le critère de jugement principal.
- les analyses sur le sous-groupe de patients avec mycosis fongoïde d'une part et sur le sous-groupe de patients avec syndrome de Sézary d'autre part, suggèrent une efficacité plus importante de POTELIGEO dans le syndrome de Sézary, maladie grave avec un fort impact sur la qualité de vie, dans lesquelles les alternatives thérapeutiques sont moins nombreuses que le mycosis fongoïde,
- toutefois ces résultats d'analyses en sous-groupes, prévues dans le protocole, sont exploratoires dans la mesure où il n'a pas été prévu de test statistique adapté pour ces analyses multiples. Au vu des résultats sur les sous-groupes dans chacune des maladies, la Commission regrette que dans le protocole il n'ait pas été prévu d'analyse robuste de ces 2 sous-groupes dont les spécificités diffèrent.
- de nombreux critères de jugement secondaires ont été évalués sans mise en œuvre d'une méthode de gestion de l'inflation du risque alpha.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact de POTELIGEO sur la morbidité mais pas sur la mortalité. On ne dispose pas de données robustes sur un éventuel impact de POTELIGEO sur la qualité de vie. En conséquence, POTELIGEO apporte une réponse partielle au besoin de santé médical identifié. Il n'a pas été fourni de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins de POTELIGEO.

08.5 Programme d'études

Une étude PASS (Post-Authorization Safety Study) est prévue pour évaluer le risque potentiel d'augmentation du risque de réaction du greffon contre l'hôte (GvH) après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique.

Etude	Objectifs	Risque identifié	Etapes	Dates
Category 3 - Required additional pharmacovigilance activities <i>(by the competent authority)</i>				
Post-Authorisation Safety Study to Characterise the Safety of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in Patients with Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL) treated with Mogamulizumab. Planned	To include treatment-related mortality, non-relapse mortality and cause, and incidence and characterization of GVHD and graft failure.	Increased risk of severe GVHD after allogeneic HSCT	Finalization of protocol	Q1 2019
			Date of interim report	Jul 2021
			End of data collection	Feb 2024
			Final Clinical Study Report	Jul 2024

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

9.1.1 Traitement du mycosis fongoïde après échec d'au moins un traitement systémique

La prise en charge du MF dépend du stade pronostic évalué à l'aide de la classification TNMB des LTC de l'*International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL)* et de l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* (cf. Annexes 1 et 2).

Selon les recommandations européennes⁹, la prise en charge des stades précoces (stades IA, IB et IIA), repose en 1^{ère} ligne 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^{ème} ligne pour les patients réfractaires (ou avec 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 en seconde intention 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).

Le traitement de 1^{ère} ligne des stades avancés (stades IIB, IIIA et IIIB), repose également sur l'utilisation de traitements systémiques (rétinoïdes et/ou IFN- α 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^{ème} ligne une chimiothérapie à base de gemcitabine ou doxorubicine liposomale, une polychimiothérapie type CHOP ou une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients éligibles. En cas de stade très avancé (IVA et IVB) il convient de débiter d'emblée un traitement de 1^{ère} ligne 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.

En cas de rémission, quel que soit le stade, une maintenance par un traitement local ou systémique est à envisager.

Il est à noter qu'un certain nombre de molécules, dont le vorinostat (ZOLINZA, gélule), sont disponibles en ATU nominative, ce qui en limite l'utilisation (cf. paragraphe 6.1.1).

Place de POTELIGEO dans la stratégie thérapeutique du MF après échec d'au moins un traitement systémique

POTELIGEO est un traitement pour les patients adultes atteints de MF, après échec d'au moins un traitement systémique. Sa place par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents ayant une AMM, mentionnés à la conclusion du paragraphe 06, n'est pas connue faute de données comparatives.

9.1.2 Traitement du syndrome de Sézary après échec d'au moins un traitement systémique

Selon les recommandations européennes⁹⁹, 2 fois par mois, un traitement par photophorèse extracorporelle peut être combiné à de faibles doses de méthotrexate, de bexarotène et

d'interféron alpha¹⁴. Dans les cas avancés ou non répondeurs, une chimiothérapie par de la doxorubicine liposomale, de la gemcitabine ou de l'alemtuzumab peut être considérée^{9,14}. En cas de récurrence, le traitement peut avoir recours à une électrothérapie cutanée totale et une allogreffe de cellules souches^{9,14}.

Il est à noter que le vorinostat (ZOLINZA, gélule) est disponible uniquement par le biais d'ATU nominative, ce qui en limite l'utilisation (cf. paragraphe 6.1.2).

Place de POTELIGEO dans la stratégie thérapeutique du SS après échec d'au moins un traitement systémique

POTELIGEO est un traitement pour les patients adultes atteints de SS, après échec d'au moins un traitement systémique. Sa place par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents ayant une AMM, mentionnés à la conclusion du paragraphe 06, n'est pas connue faute de données comparatives.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► Le mycosis fongoïde (MF) est un lymphome de bas grade, indolent et non grave aux stades précoces mais pouvant engager le pronostic vital aux stades avancés. Le syndrome de Sézary est une forme agressive de LTC pouvant engager le pronostic vital.

► POTELIGEO est un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de POTELIGEO est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► POTELIGEO est un traitement pour les patients adultes atteints de MF ou de SS après échec d'au moins un traitement systémique. Faute de données comparatives, sa place par rapport à ses comparateurs cliniquement pertinents n'est pas connue.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary avec un retentissement sur la qualité de vie et le pronostic vital pour les patients aux stades avancés,
- la rareté de ces 2 lymphomes T cutanés,
- du besoin médical partiellement couvert pour le traitement de ces 2 lymphomes T cutanés, après échec d'un traitement systémique,
- de l'impact démontré sur la morbidité en termes de survie sans progression évaluée par l'investigateur dans une étude ouverte, et de l'absence de donnée sur la survie globale pour les patients dont le pronostic vital est engagé,
- de la réponse partielle de POTELIGEO au besoin médical identifié,
- des résultats relatifs à l'impact sur la qualité de vie de POTELIGEO qui ne sont pas exploitables, compte tenu notamment de la méthodologie de l'étude réalisée en ouvert,
- l'absence de données sur un éventuel impact de POTELIGEO sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...)

POTELIGEO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par POTELIGEO est important dans le traitement des patients adultes présentant un mycosis fongoïde (MF) ou un syndrome de Sézary (SS) qui ont reçu au moins un traitement systémique antérieur.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du mogamulizumab par rapport au vorinostat, comparateur peu utilisé en France, sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur (critère de jugement principal), dans une étude ouverte ayant inclus à la fois des patients avec MF ou SS ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur,
- des limites méthodologiques du critère de jugement principal, évalué par l'investigateur dans une étude réalisée en ouvert, ce qui introduit un biais de mesure,
- du gain absolu médian de survie sans progression évaluée par l'investigateur (critère de jugement principal) de 4,6 mois en faveur du traitement par mogamulizumab (HR=0,53 (IC95% [0,41 ; 0,69], p <0,0001), gain réduit à 2,87 mois ; HR de 0,64 (IC95% [0,49 ; 0,84], p <0,0007) lorsque la survie sans progression était évaluée par un observateur indépendant en aveugle (critère de jugement secondaire),
- de l'absence de donnée robuste sur la survie globale, alors que les patients inclus dans l'étude étaient à un stade avancé avec 62,4% des patients atteints de MF ou de SS à un stade III ou IV de la maladie et 45,2% de patients atteints de SS, lequel est de pronostic défavorable,
- de l'absence de données comparatives versus les comparateurs cliniquement pertinents ayant une AMM et disponibles en France alors que cette comparaison était réalisable, à l'exclusion de la comparaison à ADCETRIS (brentuximab vedotin) non réalisable en raison d'un développement concomitant dans le MF,
- du profil de tolérance de POTELIGEO qui semble acceptable avec des effets indésirables du type réaction liée à la perfusion, éruption cutanée, fatigue, diarrhée,
- du besoin médical identifié à disposer de médicaments plus efficaces et bien tolérés notamment dans les stades avancés pour lesquels le pronostic est particulièrement défavorable,

la Commission considère que POTELIGEO apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR IV) par rapport au vorinostat pour les patients adultes ayant un mycosis fongoïde (MF) ou un syndrome de Sézary (SS) qui ont reçu au moins un traitement systémique antérieur.

010.3 Population cible

La population cible de POTELIGEO est définie par les patients adultes ayant un mycosis fongoïde (MF) ou un syndrome de Sézary (SS) qui ont reçu au moins un traitement systémique antérieur.

10.3.1 Mycosis fongoïde

D'après Orphanet, la prévalence des LTC serait de 24/100 000 habitants en Europe²⁹. Selon l'OMS, le MF représenterait environ 55 % des LTC^{5,9} et la prévalence du MF serait estimée à

²⁹ Les Cahiers d'Orphanet - Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques - Juin 2018 - Numéro 2. Disponible sur : http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf

13,2/100 000 habitants. Après extrapolation à la population adulte française³⁰, le nombre de patients adultes atteints de MF peut être estimé à 6 920 patients en France.

Parmi ceux-ci, selon une étude de l'EORTC¹¹, environ 70 % (4 840 patients) sont atteints d'un stade précoce (IA, IB, IIA) et 30 % (2 080) d'un stade avancé (IIB, IIIA, IIIB, IV). Selon une analyse rétrospective de 2015 d'une base de données australienne sur les lymphomes cutanés³¹, le nombre de patients en échec d'un traitement systémique serait d'environ 90 %, soit 6228 patients. Par ailleurs, le nombre de patients atteints de MF susceptibles d'être traités par ADCETRIS avait été estimé à environ 685 patients CD30 positifs¹² (une revue de la littérature de 2011³² a estimé qu'environ 5 % des patients aux stades précoces (240 patients) et jusqu'à 25 % des patients aux stades avancés (520 patients) sont CD30 positifs).

La population cible de POTELIGEO est incluse au sein des patients avec un stade avancé de mycosis fongoïde en échec d'un traitement systémique (soit 1872 patients) et elle est supérieure à la population cible d'ADCETRIS limitée aux patients CD30 positifs (soit 685 patients).

Au sein de la population de patients avec un stade avancé de mycosis fongoïde en échec d'un traitement systémique (soit 1872 patients), on ne dispose pas de donnée permettant d'estimer avec précision la population cible de POTELIGEO.

10.3.2 Syndrome de Sézary

D'après les données d'Orphanet de 2018, l'incidence annuelle européenne des lymphomes cutanés primaires est estimée à 0,75/100 000 habitants. En extrapolant ce taux d'incidence européen à la population française de 2018, le nombre de nouveaux patients atteints de lymphome T cutané en France serait de 488 par an. Les lymphomes T cutanés représentent entre 75% et 80% des lymphomes cutanés primaires, ce qui représente 366 à 391 nouveaux patients par an. Le syndrome de Sézary représente moins de 5% de tous les lymphomes T cutanés, soit au maximum 20 nouveaux cas par an. En l'absence de données de prévalence disponibles, une estimation de la prévalence à partir de l'incidence a été réalisée en considérant que la durée moyenne de la maladie est proche de la médiane de survie. D'après les experts du GFELC, la médiane de survie semble être de 5 ans, ce qui correspond environ à une prévalence de 100 patients. **Ces patients avec SS pourraient être éligibles à POTELIGEO, soit 100 patients.**

³⁰ La population adulte française est estimée à 52 405 723. INSEE - Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2018, France.

³¹ Hughes CF *et al.* Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sezary syndrome: a comparative study of systemic therapy. *Blood* 2015;125:71-81.

³² Duvic M. CD30+ Neoplasms of the Skin. *Curr Hematol Malig Rep.* 2011;6:245–250.

Annexe 1 : Classification TNMB du Mycosis fongoïde (et Syndrome de Sézary) selon les critères ISCL/EORTC modifiés

T : Atteinte cutanée	
T1	lésions cutanées limitées érythémateuses en macules ou plaques < 10% de la surface corporelle
T2	lésions cutanées érythémateuses en macules ou plaques > 10% de la surface corporelle
T3	une ou plusieurs tumeurs (une tumeur est définie par une taille > 1 cm)
T4	érythrodermie généralisée (surface corporelle atteinte > 80% SC)
N : Atteinte ganglionnaire	
N0	pas d'adénopathie périphérique palpable
N1	adénopathie périphérique palpable avec atteinte histologique (grade 1 ou NCI LN ₀₋₂)
N2	adénopathie périphérique palpable avec atteinte histologique (grade 2 ou NCI LN ₃)
N3	adénopathie périphérique palpable avec atteinte histologique (grade 3-4, NCI LN ₄ , clone +/-)
Nx	adénopathie périphérique palpable, pas d'histologie de confirmation
M : Atteinte viscérale	
M0	pas d'atteinte viscérale
M1	atteinte viscérale
B : Atteinte sanguine	
B0	< 5% cellules de Sézary circulantes
B1	> 5% de cellules de Sézary circulantes, < 1000/μL
B2	cellules de Sézary > 1000/ μL avec un clone T majoritaire

SC : Surface corporelle, NCI : National Cancer Institute

Annexe 2 : Stades cliniques du Mycosis Fongoïde (et SS) selon la classification TNMB de l'ISCL/EORTC

Stades cliniques	T	N	M	B
IA	1	0	0	0-1
IB	2	0	0	0-1
IIA	1-2	1-2	0	0-1
IIB	3	0-2	0	0-1
IIIA	4	0-2	0	0-1
IIIB	4	0-2	0	0-1
IVA ₁	1-4	0-2	0	2
IVA ₂	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0 à 3	1	0-2

Annexe 3 : Evaluation du score composite global

Score global	Définition	Peau	Ganglions	Viscères	Sang
RC	Disparition complète de tous les signes cliniques de la maladie	RC	Tous les compartiments sont en RC ou NI		
RP	Régression mesurable de la maladie	RC	Pas de RC + NI dans tous les compartiments mais aucun n'a de PM		
		RP	Aucun des compartiments n'a de PM et si un (des) compartiments étaient impliqué(s) au bilan initial ; au moins l'un d'entre eux a une RC ou une RP		
MS	Absence de RC, RP ou de PM	RP	Aucun compartiment ne connaît de PM, et si un (des) compartiment(s) étaient impliqué(s) au bilan initial, aucun n'a présenté de RC ou de RP		
		MS	RC/NI, RP, MS dans tous les compartiments ; aucune PM		
PM	Progression de la maladie	PM dans tous les compartiments			
R	Rechute après une RC	Rechute dans quelque compartiment que ce soit			

RC = Réponse complète ; RP= Réponse partielle ; MS = Maladie stable ; PM = Progression de la maladie ; R = Rechute ; NI = Non Impliqué