

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

méthoxsalène

**METHOXSALENE  
MACOPHARMA, 20  
microgrammes/mL, solution  
pour la modification de la  
fraction sanguine**

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 29 juin 2022

→ Lymphome cutané

→ Secteur : Hôpital

**L'essentiel**

Avis favorable au remboursement de la solution METHOXSALÈNE MACOPHARMA (méthoxsalène) indiquée chez les adultes pour une utilisation extracorporelle dans le traitement palliatif du lymphome cutané à cellules T à un stade avancé chez les patients qui n'ont pas répondu à d'autres formes de traitement.

**Quel progrès ?**

Pas de progrès dans la prise en charge, en l'état actuel des données.

## Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement de 1ère intention des stades avancés (stades IIB, IIIA et IIIB) du lymphome cutané, dont le taux de survie à 5 ans est compris entre 40 et 47%, repose 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 2ème 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.

Les stades très avancés (IVA et IVB), de mauvais pronostic 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 18 et 37%. Pour ces stades très avancés, Il convient de débiter d'emblée un traitement de première 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. En cas de rémission quel que soit le stade, un traitement d'entretien local ou systémique doit être envisagé. Le brentuximab vedotin (ADCETRIS) est un traitement pour les patients adultes atteints de MF après échec d'au moins un traitement systémique.

### **Place du médicament :**

La spécialité METHOXSALENE MACOPHARMA (méthoxsalène) est un traitement palliatif dans les stades avancés de la maladie en cas de non-réponse à d'autres formes de traitements (PUVA-thérapie, corticoïdes systémiques, chlorméthine, interféron alpha, méthotrexate).

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Motif de l'examen</b>                     | – Inscription                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Indication concernée</b>                  | La solution de METHOXSALÈNE MACOPHARMA est indiquée chez les adultes pour une utilisation extracorporelle dans le traitement palliatif du lymphome cutané à cellules T à un stade avancé chez les patients qui n'ont pas répondu à d'autres formes de traitement.    |
| <b>SMR</b>                                   | <b>IMPORTANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>ASMR</b>                                  | METHOXSALÈNE MACOPHARMA (méthoxsalène) <b>n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)</b> par rapport à la spécialité UVADEX (méthoxsalène).                                                                                                      |
| <b>ISP</b>                                   | METHOXSALÈNE MACOPHARMA (méthoxsalène) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.                                                                                                                                                                   |
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b> | La spécialité METHOXSALÈNE MACOPHARMA (méthoxsalène) est un traitement palliatif dans les stades avancés de la maladie en cas de non réponse à d'autres formes de traitements (PUVAthérapie, corticoïdes systémiques, chlorméthine, interféron alpha, méthotrexate). |
| <b>Population cible</b>                      | Entre 70 et 180 patients par an.                                                                                                                                                                                                                                     |

# Sommaire

---

|                                                                         |                             |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>1. Contexte</b>                                                      | <b>5</b>                    |
| <b>2. Indications</b>                                                   | <b>5</b>                    |
| <b>3. Posologie</b>                                                     | <b>5</b>                    |
| <b>4. Besoin médical</b>                                                | <b>7</b>                    |
| <b>5. Comparateurs cliniquement pertinents</b>                          | <b>10</b>                   |
| 5.1 Médicaments                                                         | Erreur ! Signet non défini. |
| 5.2 Comparateurs non médicamenteux                                      | 10                          |
| <b>6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international</b> | <b>12</b>                   |
| <b>7. Rappel des précédentes évaluations</b>                            | Erreur ! Signet non défini. |
| <b>8. Analyse des données disponibles</b>                               | <b>12</b>                   |
| 8.1 Efficacité                                                          | 12                          |
| 8.2 Qualité de vie                                                      | 19                          |
| 8.3 Tolérance                                                           | 19                          |
| 8.4 Données relatives aux études post inscription sollicitées par la CT | Erreur ! Signet non défini. |
| 8.5 Données d'utilisation                                               | Erreur ! Signet non défini. |
| 8.6 Résumé & discussion                                                 | 21                          |
| 8.7 Programme d'études                                                  | 22                          |
| <b>9. Place dans la stratégie thérapeutique</b>                         | <b>22</b>                   |
| <b>10. Conclusions de la Commission</b>                                 | <b>24</b>                   |
| 10.1 Service Médical Rendu                                              | 24                          |
| 10.2 Amélioration du Service Médical Rendu                              | 24                          |
| 10.3 Population cible                                                   | 25                          |
| <b>11. Autres Recommandations de la Commission</b>                      | <b>25</b>                   |
| <b>12. Informations administratives et réglementaires</b>               | <b>26</b>                   |
| <b>13. Annexe</b>                                                       | Erreur ! Signet non défini. |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

## 1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de METHOXSALENE MACOPHARMA (méthoxsalène), solution pour la modification de la fraction sanguine (méthoxsalène), sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « La solution de METHOXSALENE MACOPHARMA est indiquée chez les adultes pour une utilisation extracorporelle dans le traitement palliatif du lymphome cutané à cellules T à un stade avancé chez les patients qui n'ont pas répondu à d'autres formes de traitement. »

METHOXSALENE MACOPHARMA (méthoxsalène) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 08 septembre 2021 selon une procédure décentralisée en Autriche puis à partir du 28 octobre 2021 cette AMM a été appliquée selon l'Article 28(3) des Directives 2001/83/EC) dans 13 pays de l'Union Européenne.

La spécialité METHOXSALENE MACOPHARMA (méthoxsalène) a le même principe actif (DCI : méthoxsalène) que la spécialité UVADEX (méthoxsalène) déjà inscrite aux collectivités dans une indication similaire (avis de la Commission de la transparence du 26 septembre 2007).

## 2. Indication

« La solution de METHOXSALENE MACOPHARMA est indiquée chez les adultes pour une utilisation extracorporelle dans le traitement palliatif du lymphome cutané à cellules T à un stade avancé chez les patients qui n'ont pas répondu à d'autres formes de traitement. »

## 3. Posologie

« Adultes

Lors de chaque traitement par photophérèse avec du méthoxsalène, la dose est calculée en fonction du volume de traitement, à l'aide de la formule ci-dessous :

Volume de traitement x 0,017 ml de METHOXSALENE MACOPHARMA 20 microgrammes/mL, solution pour la modification de la fraction sanguine pour chaque traitement

Par exemple : Volume de traitement = 240 ml x 0,017 = 4,1 ml de MÉTHOXSALENE MACOPHARMA 20 microgrammes/mL, solution pour la modification de la fraction sanguine

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de METHOXSALENE MACOPHARMA 20 microgrammes/mL, solution pour la modification de la fraction sanguine chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans) n'ont pas été établies pour cette indication.

Insuffisance hépatique ou rénale

MÉTHOXSALENE MACOPHARMA 20 microgrammes/mL, solution pour la modification de la fraction sanguine n'a pas été testé cliniquement chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Les enzymes hépatiques doivent être contrôlées régulièrement avant et pendant le traitement (voir rubrique 4.4 du RCP).

## **Mode d'administration**

Utilisation extracorporelle.

### **Remarque :**

La photochimiothérapie extracorporelle ne doit être pratiquée que par des personnes ayant une formation spéciale et dans des institutions disposant du matériel approprié pour ce traitement.

Le traitement par psoralène et irradiation UV doit se faire sous la surveillance constante d'un médecin ayant la formation appropriée.

Les instructions de travail pour la procédure (selon l'entreprise qui fabrique l'équipement utilisé et/ou selon les directives récentes) doivent être strictement suivies.

Durant le processus de photophérèse, les composants du sang total sont séparés. Les érythrocytes et l'excès de plasma sont immédiatement retransfusés au patient. Le METHOXALÈNE MACOPHARMA 20 microgrammes/mL, solution pour la modification de la fraction sanguine est ajouté à la couche leucoplaquettaire (sang enrichi en leucocytes) et à une partie du plasma, avant irradiation par la lumière UV, puis reperfusion au patient.

## **METHOXALÈNE**

Les règles de base suivantes doivent être respectées :

L'hématocrite de la fraction sanguine séparée ne doit pas dépasser 5 %, afin de ne pas bloquer l'exposition aux rayonnements UVA et donc de diminuer l'efficacité du traitement.

Avant l'irradiation par la lumière UVA (dans la poche d'illumination), de l'héparine, une solution saline isotonique et la quantité prescrite de METHOXALÈNE MACOPHARMA 20 microgrammes/mL, solution pour la modification de la fraction sanguine sont ajoutés à la couche leucoplaquettaire.

Les quantités collectées pour le traitement peuvent varier (de 120 à 540 ml) en fonction du poids corporel, du volume sanguin et de la méthode de traitement utilisée (système ouvert ou fermé).

Lors de la photoactivation, le sang enrichi en leucocytes est irradié par lumière UVA (1 à 2 J/cm<sup>2</sup>).

À la fin du cycle de photoactivation, les cellules photoactivées sont réinjectées par perfusion intraveineuse. La durée recommandée de la réinjection est de 15 à 20 minutes.

Le cycle de collecte de la couche leuco-plaquettaire est répété jusqu'à six fois, et la procédure complète de photophérèse dure environ 3 à 4 heures.

Pendant le traitement, la tension artérielle, le rythme cardiaque et la température corporelle doivent être surveillés.

### **Durée du traitement**

Au cours des trois premiers mois, il est recommandé d'effectuer un traitement sur deux jours consécutifs toutes les 2 à 4 semaines. Ensuite, des cycles de traitement de deux jours toutes les 3 à 4 semaines sont recommandés.

Il a été démontré qu'une fréquence de traitement plus élevée n'entraîne pas de meilleurs résultats.

Dès que la réponse maximale au traitement est atteinte, les intervalles doivent être progressivement étendus de 4 et à 8 semaines, puis poursuivis comme traitement d'entretien toutes les 8 semaines.

La durée du traitement par photophérèse doit être d'au moins 6 mois. Chez les patients qui répondent bien au traitement ou dont la maladie peut être stabilisée en leur offrant une bonne qualité de vie, la photophérèse peut être effectuée pendant 2 ans ou plus.

Les recommandations ci-dessus constituent une ligne directrice générale. Les cycles de traitement peuvent être adaptés individuellement au tableau clinique spécifique et à la réponse du patient. Voir également la rubrique 6.6. du RCP. »

## 4. Besoin médical

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 Europe<sup>1</sup>.

Selon la classification des lymphomes cutanés de l'OMS et de l'EORTC actualisée en 2018<sup>2</sup>, il existe de nombreux sous-types de LTC dont le plus fréquent est le mycosis fongoïde (MF) (représentant environ 39% de tous les lymphomes cutanés et plus de 55% des LTC dans les pays occidentaux<sup>3</sup>).

Les autres différents sous-types incluent principalement : des variantes du mycosis fongoïde, le syndrome de Sézary (SS) représentant moins de 5% des LTC, les lymphoproliférations T cutanées primitives CD30 + (environ 25 %), le lymphome T sous-cutané de type panniculite, le lymphome T cutané à cellules NK de type nasal, d'autres types de lymphomes cutanés primaire à cellules T périphériques.

**Le mycosis fongoïde (MF)**, qui représente la forme la plus fréquente de LTC, 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 France<sup>4</sup>. 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.

Le MF relève d'une prise en charge qui 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)<sup>5</sup>.

Les stades précoces (stades IA, IB et IIA), de bon pronostic, représentent environ 70% de la maladie. Le taux de survie à 5 ans est compris entre 78 et 94%<sup>6</sup>. 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 (stades IA, IB et IIA) repose en 1ère 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 2ème intention pour les patients

<sup>1</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence POTELIGEO 17/07/2019

<sup>2</sup> Willemze R. et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood. 2019 Apr 18; 133(16): 1703–1714. Available at : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6473500/?report=printable>

<sup>3</sup> Willemze R. et al. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv30–iv40, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy133

<sup>4</sup> Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques. Les cahiers d'Orphanet n°2 – janvier 2021

<sup>5</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>6</sup> Agar NS et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary 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

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 (Interféron-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 ou Total Skin Electron Beam)<sup>7</sup>.

Le traitement de 1ère intention des stades avancés (stades IIB, IIIA et IIIB), dont le taux de survie à 5 ans est compris entre 40 et 47%<sup>6</sup>, 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 2ème 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.

Les stades très avancés (IVA et IVB), de mauvais pronostic 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 18 et 37%<sup>6</sup>. Pour ces stades très avancés, Il convient de débiter d'emblée un traitement de première 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. En cas de rémission quel que soit le stade, un traitement d'entretien local ou systémique doit être envisagé. Le brentuximab vedotin (ADCETRIS) est un traitement pour les patients adultes atteints de MF après échec d'au moins un traitement systémique<sup>8</sup>.

**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). Le SS se développe le plus fréquemment chez les hommes, le plus souvent au cours de la 5ème décennie, et progresse rapidement. Le SS a une incidence annuelle estimée à 1/10 000 000<sup>9</sup>

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)**Erreur ! Signet non défini.**

Les critères définissant le SS sont un nombre absolu de cellules de Sézary supérieur ou égal à 1000 cellules/mm<sup>3</sup> (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, oedémateuse, 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 onychodysmorphie 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 infectieuses. Celles-ci, souvent à point de départ cutané, ainsi que les infections opportunistes, sont la

<sup>7</sup> Trautinger F. et al. European Organisation for research and treatment of cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. Eur J Cancer 2017;77:57-74.

<sup>8</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence ADCETRIS. 03/04/2019

<sup>9</sup> Orphanet : Syndrome de Sézary. (2016). Available at: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=3162&lng=FR](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=3162&lng=FR).

principale cause de décès. Le pronostic est médiocre, avec une durée médiane de survie globale de 2 à 4 ans<sup>Erreur ! Signet non défini.</sup>.

Il est recommandé un traitement par photophérèse extracorporelle deux fois par mois, qui peut être combiné à de faibles doses de méthotrexate, de bexarotène et d'interféron alpha. Dans les cas 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, le traitement peut avoir recours à une électrothérapie cutanée totale et une allogreffe de cellules souches chez les patients éligibles.

**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. 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.**

## 5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM.

| NOM<br>(dci)<br>Laboratoire                                                                                                                                                                    | CPT*<br>iden-<br>tique<br><br>Oui /<br>Non | Indication                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Date de<br>l'avis         | SMR       | ASMR<br>(Libellé) | Prise en<br>charge<br><br>Oui /<br>Non/ en<br>cours |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------|-------------------|-----------------------------------------------------|
| UVADEX<br>20µg/ml, solu-<br>tion pour la mo-<br>dification de la<br>fraction san-<br>guine Boîte de<br>12 flacons de 10<br>mL<br>CIP<br>3400957039240<br>(méthoxalène)<br>Therakos Eu-<br>rope | Oui                                        | UVADEX est employé conjointement<br>au Système de Photophérèse<br>THERAKOS CELLEX dans le traite-<br>ment palliatif des manifestations cu-<br>tanées (placards, plaques étendues,<br>érythrodermie) des lymphomes cuta-<br>nés à cellules T (CTCL) au stade<br>avancé (T2 - T4), uniquement chez<br>des patients n'ayant pas répondu à<br>d'autres formes de traitement (puva-<br>thérapie, corticoïdes systémiques,<br>caryolysine, interféron alpha). | 26/09/2007<br>Inscription | Important | ASMR V            | Oui                                                 |

\*classe pharmaco-thérapeutique

### 5.1 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

### **Conclusion**

Le comparateur cliniquement pertinent de METHOXSALENE MACOPHARMA (méthoxsalène) 20 microgrammes/ML est la spécialité UVADEX (méthoxsalène) qui contient le même principe actif, à savoir méthoxsalène.

## 6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

### → AMM aux Etats-Unis

La spécialité METHOXSALENE MACOPHARMA (méthoxsalène) ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis.

### → Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

| Pays        | Prise en charge                           |                                               |
|-------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|             | Oui / Non / En cours<br>Si non : pourquoi | Population(s)<br>Celle de l'AMM ou restreinte |
| Royaume-Uni | Non (demande non effectuée)               | Sans objet                                    |
| Allemagne   | Non (demande non effectuée)               | Sans objet                                    |
| Pays-Bas    | Non (demande non effectuée)               | Sans objet                                    |
| Belgique    | Non (demande non effectuée)               | Sans objet                                    |
| Espagne     | Non (demande non effectuée)               | Sans objet                                    |
| Italie      | Non (demande non effectuée)               | Sans objet                                    |

## 7. Analyse des données disponibles

La spécialité METHOXSALEN MACOPHARMA (méthoxsalène) a le même principe actif (DCI : méthoxsalène) que la spécialité UVADEX (méthoxsalène) déjà inscrite aux collectivités dans une indication similaire.

La demande d'inscription de METHOXSALENE MACOPHARMA (méthoxsalène) sur la liste collectives repose sur un dossier bibliographique résumé dans le chapitre ci-après.

### 7.1 Efficacité

Les données études prospectives non comparatives sont résumées dans le tableau ci-après :

### 7.1.1 Etudes Prospectives

| Référence étude                                                                    | Méthodologie -objectif-traitement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Population                                                                                                                                                   | Critères de jugement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Principaux résultats d'efficacité                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Konstantinow A. Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology 1997 | <p>Etude prospective, non contrôlée, en ouvert, monocentrique</p> <p>Evaluation de la photochimiothérapie extracorporelle (PCE) par 8-MPO (methoxsalen) chez des patients atteints de LTC :</p> <p>Avant juillet 1994 : administration per os de 8-MPO (0,6 mg/kg) 1h avant plasmaphérèse</p> <p>A partir de juillet 1994 : utilisation d'une solution de 8-MOP injectée dans la poche de recueil (Gerot Vienna, 100 µg de 8-MOP/ampoule).</p> <p>2 traitements consécutifs (= 1 cycle) administrés à intervalles de 4 semaines</p> | <p>12 patients avec LTC :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>6 patients avec syndrome de Sézary</li> <li>6 patients avec mycosis fongoïde</li> </ul> | <p>Score cutané incluant :</p> <p>niveau de sévérité (0=normal, 1 = érythème et desquamation à peine détectables, 2 = érythème, œdème, desquamation facilement détectables, 3 = érythème et desquamation marqués, 4 = crevasses, érythème maximal, induration et tumeurs)</p> <p>pourcentage de la surface cutanée atteinte</p> <p>Réponses cliniques :</p> <p>Rémission complète (RC) = disparition de tous les signes cliniques et biologiques témoins d'une activité de la maladie ≥ un mois.</p> <p>Rémission partielle (RP) = réduction ≥ 50% de la taille des lésions ≥ un mois (en cas de progression de toute lésion ou d'apparition de nouvelles lésions, la</p> | <p>Parmi les 6 patients ayant un syndrome de Sézary :</p> <p>Les 3 patients pour lesquels utilisation de la solution liquide de 8-MOP = rémission partielle</p> <p>Les 3 patients restants ayant reçu le 8-MOP per os = pas de modification clinique pour 2 patients, une progression de la maladie chez 1 patient. Pour ces 3 patients, les taux sanguins de 8-MOP étaient souvent subthérapeutiques.</p> <p>Parmi les 6 patients ayant un mycosis fongoïde :</p> <p>Les 5 patients pour lesquels utilisation de la solution liquide de 8-MOP :</p> <p>Un patient a présenté une rémission complète, 2 patients ont présenté une rémission partielle, 2 patients une rémission mineure.</p> <p>Le patient, ayant reçu le 8-MOP per os n'a pas répondu au traitement et avait des taux subthérapeutiques de 8-MOP.</p> |

|                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                               | <p>réponse n'était pas considérée comme une RP).</p> <p>Rémission mineure (RM) = réduction &lt;50% mais &gt;25% pendant au moins 4 semaines.</p> <p>Non réponse (NR)</p> <p>Progression de la maladie (PM) = augmentation &gt; 25% de toute lésion ou apparition de nouvelles lésions ou augmentation de 25% de la taille d'un organe ou d'une adénopathie.</p>                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>Crovetti G. The International Journal of Artificial Organs 2000</p> | <p>Etude observationnelle, non contrôlée, en ouvert, monocentrique</p> <p>Evaluation de la PCE chez des patients avec LTC pendant 5 ans un centre en Italie.</p> <p>La PCE a été effectuée à l'aide des systèmes UVAR et UVAR XTS</p> <p>Le 8-MOP utilisé sous forme liquide et injecté directement dans la poche de recueil avant irradiation par UV-A</p> <p>2 protocoles :</p> <p>Deux procédures sur 2 jours consécutifs à quatre semaines d'intervalle pendant 6 mois</p> <p>Deux procédures sur 2 jours consécutifs à 2</p> | <p>30 patients avec LTC :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>21 patients avec mycosis fongoïde</li> <li>9 patients avec syndrome de Sézary</li> </ul> | <p>Réponse clinique :</p> <p>Réponse complète : disparition de l'érythrodermie / ou des lésions cutanées, et une absence d'adénopathie ;</p> <p>Réponse partielle : diminution des lésions cutanées comprise entre 50 et 99%, absence d'augmentation de la taille des lésions cutanées, aucune nouvelle lésion</p> <p>Réponse minimale : diminution des lésions cutanées de 25 à 49%</p> | <p>Réponse clinique favorable (régression ou disparition de l'érythrodermie, des démangeaisons, de l'hyperkératose palmoplantaire, de l'onychodystrophie et de la lymphoadénopathie) : 80,9% (16/21) des patients atteints de mycosis fongoïde (réponse complète chez 33,3% et partielle chez 47,6% des patients)</p> <p>66,6% (6/9) des patients atteints de syndrome de Sézary (réponse complète chez 33,3% et partielle chez 33,3% des patients).</p> <p>La PCE associée à l'utilisation de l'IFNα chez 6 patients :</p> <p>5 patients ont présenté une réponse partielle et le dernier a présenté une réponse complète.</p> |

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | <p>semaines d'intervalle pendant 3 mois, puis toutes les 4 semaines lors d'une seconde période de 3 mois</p> <p>Second protocole utilisé chez les patients atteints d'érythrodermie généralisée et/ou avec facteurs pronostics négatifs (leucocytose, nombre élevé de cellules de Sézary, ou phénotype CD4+CD7-).</p> <p>Chez 6 patients, la PCE a été associée à de l'IFN<math>\alpha</math> (6 – 9x10<sup>6</sup> UI 3 fois par semaine) dès l'initiation du traitement</p> |                                                                                           | <p>Progression de la maladie : augmentation des lésions cutanées &gt; 25%, apparition de nouvelles lésions ou de nouvelles adénopathies.</p>                                                                                                                                 | <p>La durée médiane de survie des répondeurs a été de 18 mois (écart 4-58 mois).</p> <p>Quatre patients étaient en rémission complète sans traitement lors du suivi à 46, 20, 10 et 8 mois.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Evans AV Blood. 2001</b>                | <p>Etude de cohorte, ouverte, non comparative</p> <p>Evaluation de la PCE en tant que seul traitement pendant 2 jours consécutifs chaque mois pendant au moins 6 mois (système de photophérèse UVAR, Therakos). 8-MOP soluble (Uvadex; Therakos) utilisé à la concentration de 20 mg/mL, injection 8-MOP dans la poche de recueil</p> <p>Evaluation des facteurs prédictifs de la réponse au traitement</p>                                                                   | Cohorte de 23 patients ayant un syndrome de Sézary                                        | <p>Score cutané déterminant le statut répondeur/non répondeur :</p> <p>Patients répondeurs : ayant une réduction d'au moins 25% du score cutané par rapport à l'état basal.</p> <p>Numération des globules blancs, des lymphocytes, des CD4, CD8, des cellules de Sézary</p> | <p>Au total : 57% de répondeurs (réduction &gt;25% du score cutané) à 3, 6, 9 ou 12 mois.</p> <p>Réduction du score cutané corrélée à la réduction des cellules de Sézary (% du nombre total de leucocytes)</p> <p>Un nombre élevé de lymphocytes à l'état basal était significativement associé à une diminution du score cutané à 6 mois.</p> <p>Un pourcentage plus élevé de cellules de Sézary sur le nombre total de leucocytes à l'état basal était prédictif de la réponse au traitement à 6 mois.</p> |
| <b>Gasova Z. Transfusion and Apheresis</b> | <p>Etude monocentrique observationnelle prospective</p> <p>Evaluation de l'effet immunomodulateur et clinique de la PCE</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 6 patients atteints de réaction du greffon contre l'hôte chronique (RGCHc) et 2 patientes | <p>Evolution clinique (atteinte cutanée)</p> <p>Marqueurs immunitaires, paramètres</p>                                                                                                                                                                                       | <p>Patients atteints de RGCHc :</p> <p>5 patients sur 6 ont présenté une amélioration de l'atteinte cutanée (sclérodémie), de la mobilité articulaire et une</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                          |                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Science.<br/>2007</b>                                  | <p>chez 6 patients atteints de réaction du greffon contre l'hôte chronique (RGCHc) et 2 patientes atteints de LTC/mycosis fongoïde</p> <p>Patientes atteintes de mycosis fongoïde :</p> <p>PCE débutée après échec de la chimiothérapie antérieure. Pas de traitements anticancéreux reçus au cours du traitement par PCE.</p> <p>La PCE réalisée en utilisant deux dispositifs de recueil et de photomodification (séparateur continu de cellules Cobe Spectra, Gambro, USA, utilisant un régime semi-automatique ou automatique). Recueil de 120ml de plasma enrichi en leucocytes, dilution dans 300ml de solution saline, 8-MOP injecté directement dans la poche de recueil, irradiation par UVA.</p> <p>Trois premiers mois : 4 procédures/mois soit 2 procédures pendant 2 jours consécutifs en 2 semaines.</p> <p>Après les 3 premiers mois : 2 procédures pendant 2 jours consécutifs par mois.</p> | <p>atteintes de LTC/mycosis fongoïde</p> | <p>numération globale, fonctions rénale et hépatique, taux d'IgG</p>                                           | <p>diminution de la douleur articulaire.</p> <p>Patientes atteintes de mycosis fongoïde :</p> <p>Les 2 patientes ont répondu à la PCE avec une amélioration rapide de la couleur de la peau, intervenant après 2-3 cycles de PCE (2 à 3 mois de traitement). Après 12 mois de PCE, l'érythrodermie généralisée avait complètement disparu chez les deux patientes.</p> <p>Mêmes tendances observées chez les répondeurs atteints de RGCHc et de LTC : augmentation des lymphocytes T CD 3/8+ et diminution des CD 4/8 IRI. Chez les patientes avec LTC, diminution des taux de CD 3/4+ et du nombre de leucocytes.</p> <p>Pas de modification des fonctions rénale et hépatique par la PCE, ni du taux d'IgG.</p> |
| <b>Shiue LH. Photodermatol Photimmunol Photomed. 2015</b> | <p>Etude pilote translationnelle, non contrôlée, monocentrique, prospective.</p> <p>Evaluation de l'effet d'un traitement par PCE sur les cellules T régulatrices et les lymphocytes T CD8+</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>18 patients atteints de LTC</p>       | <p>Analyse des cellules T par cytométrie de flux</p> <p>Atteinte cutanée évaluée à l'aide du critère mSWAT</p> | <p>Parmi les 18 patients, 12 ont présenté une réponse clinique.</p> <p>Le nombre moyen de cellules T CD4+CD25+/élevé dans le sang périphérique à l'état basal parmi les cellules mononuclées était normal (2,2%), mais</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Système de photophérèse UVAR XTS (Therakos, Inc, Raritan NJ) pendant 2 jours consécutifs toutes les 2-4 semaines par cycle. Injection 8-MOP dans la poche de recueil

Traitement par PCE seule pour 6 des 18 patients, 12 patients ne présentant pas d'amélioration sous PCE seule à 3 mois ont reçu des modificateurs de réponse biologique, du bexarotène et/ou de l'IFN $\alpha$ .

Etude de la corrélation entre la réponse clinique sur 6 mois et les changements des sous-populations de cellules T

augmentait après 6 mois de traitement (4,3%,  $p < 0,01$ ).

Le nombre moyen de cellules T CD4+Foxp3+ parmi les cellules CD4+ pour 9 patients évaluable était élevé ( $66,8 \pm 13,7\%$ ), la plupart CD25 négative. Les taux de cellules T CD4+Foxp3+ chez les répondeurs étaient plus élevés ( $n=6$ ,  $93,1 \pm 5,7\%$ ) que chez les non répondeurs ( $n=3$ ,  $14,2 \pm 16,0\%$ ,  $p < 0,01$ ), et diminuaient parallèlement aux cellules T malignes.

Les nombres de cellules T CD3+CD8+CD69+ et CD3+CD8+ IFN- $\gamma$  étaient augmentées après 3 mois de traitement chez 5 des 6 patients étudiés.

### 7.1.2 Etudes rétrospectives

Cinq études rétrospectives ont été fournies :

- Arulogun S et al. J Am Acad Dermatol 2008
- Booken N et al. JDDG 2010
- McGirt et al. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2010
- Weber LL et al. J Clin Apher. 2015
- Quaglino P, et al. International Journal of Dermatology 2013

Ces études ont porté en majorité sur des patients atteints de syndrome de Sézary. Elles ont suggéré un taux de réponse clinique variant de 27% à 63% dans le cadre d'un traitement par PCE en monothérapie ou en association à d'autres traitements actifs.

### 7.1.3 Revues de la littérature

La revue de la littérature a permis d'identifier 3 articles rapportant des revues de la littérature : étude Zic J 2003, Scarisbrick JJ 2008 et Olsen EA 2011.

Ces revues de la littérature ont inclus des études faites aussi bien avec la forme per os de 8-MOP que la solution liquide de 8-MOP. Elles incluent à la fois des études prospectives et rétrospectives. Bien que la majorité de ces séries concerne des patients ayant un LTC au stade avancé, certaines ont inclus des patients à des stades plus précoces (stade I à IIA). Les principaux éléments de ces revues sont décrits ci-dessous :

## Etude Zic J 2003

Sur la base de 19 études bibliographiques, les auteurs **Erreur ! Signet non défini.** ont rapporté les données sur une population de 438 patients ayant un LTC et traités par PCE. Parmi les 19 études, 17 avaient utilisé le système UVAR (avec administration per os de 8-MPO) et non le système UVAR XTS (utilisation d'une solution liquide de 8-MOP). Pour une étude (Konstantinow 1997 **Erreur ! Signet non défini.**), les 2 systèmes avaient été successivement utilisés. Pour une étude (Evans 2003 **Erreur ! Signet non défini.**), seule la solution liquide de 8-MOP (Uvadex) était utilisée.

Parmi ces 19 études, seules 5 études utilisaient la PCE en monothérapie. Les taux de réponse suggéré dans ces 5 études (population de 155 patients) a été de 55,5% au global et de 14,8% pour une réponse complète.

L'analyse des réponses en fonction des stades a suggéré les taux suivants pour les stades regroupant le plus grand nombre de patients :

- Stade érythrodermique (T4, n= 224), un taux global de réponse de 57,6% avec 15,3% de réponse complète.
- Syndrome de Sézary (n=105), un taux global de réponse de 42,9% avec 9,5% de réponse complète

Pour les différents stades avancés IIB, III, IVA et IVB, les taux globaux de réponse suggérés ont été respectivement de 52,6% ; 35,7% ; 51,2% ; 27,3% avec un taux de réponse complète respectivement de 26,3% ; 17,9% ; 19,8% ; 9,1%.

## Revue Scarisbrick JJ 2008<sup>10</sup>

Cette revue a présenté les données relatives à la PCE dans le traitement du LTC et qui a concerné 30 publications. Elle suggéré un taux de réponse allant de 53 à 100% chez 689 patients évalués. Les taux de réponse ont été plus élevé chez les patients ayant un LTC érythrodermique. Des réponses complètes ont été rapportées dans 27 publications incluant 527 patients, avec un taux de réponses complètes de l'ordre de 20% en moyenne.

La durée moyenne de survie pour les patients diagnostiqués avec un syndrome de Sézary a également varié entre les différents groupes à l'étude, entre 30 et 60 mois.

Un traitement d'association avec l'interféron alpha et/ou le bexarotène oral a parfois été administré aux patients afin d'améliorer la réponse à la PCE. Cela a été principalement le cas chez les patients en réponse partielle, en particulier ceux présentant un fardeau tumoral élevé.

## Etude Olsen EA J Am Acad Dermatol 2011

Dans leur article publié en 2011 au nom du consortium USCLC (United States Cutaneous Lymphoma Consortium)<sup>i</sup>, les auteurs font le point sur les données de la littérature concernant le traitement par PCE dans la prise en charge du syndrome de Sézary et mentionnent son efficacité même en l'absence de données comparatives versus des traitements standards. Ils rapportent des taux de réponse au traitement par PCE en monothérapie variables en fonction du stade de la maladie, de la durée et de la fréquence du traitement, ainsi qu'en fonction de la manière dont est définie la réponse au traitement (certaines études retenant notamment comme définition de réponse une disparition d'au moins 25% des lésions cutanées, d'autres une disparition d'au moins 50%). Par ailleurs, le plus souvent, d'autres

<sup>10</sup> Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, et al. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photophoresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. British Journal of Dermatology. 2008 ;158 :659-78.

traitements ont été associés à la PCE, comme l'interféron- $\alpha$ , le bexarotène, des stéroïdes, le méthotrexate, ou d'autres chimiothérapies, susceptibles de faire varier également le taux de réponse. Les auteurs rapportent ainsi des taux de réponse dans la littérature pouvant varier de 10 à 83%.

## 7.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études décrites dans le présent l'avis.

## 7.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues des études cliniques

Les données de tolérance ont été rapportées de façon parcellaire dans certaines publications et non rapportées dans d'autres notamment les études : Konstantinow A 1997, EVANS AV 2001, Shiue 2015. De ce fait, les éléments d'appréciation de la tolérance seront fondés principalement sur le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et mentionnés dans le chapitre 7.3.3.

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le plan de gestion des risques (version 3.0 du 18/07/2021) prévoit les risques suivants :

|                               |                                                                       |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Risques importants identifiés | – Aucun                                                               |
| Risques importants potentiels | – Aucun                                                               |
| Informations manquantes       | – Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale<br>– Fertilité |

### 7.3.3 Données issues du RCP

« Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La photochimiothérapie extracorporelle ne doit être pratiquée que par des personnes ayant une formation spéciale et dans des institutions disposant du matériel approprié pour ce traitement.

Le traitement par psoralène et irradiation UV doit se faire sous la surveillance constante d'un médecin ayant la formation appropriée.

En raison de la possibilité de dommages irréversibles à l'œil qui peuvent se produire comme effet indésirable, le patient doit être pleinement informé des risques de ce type de traitement.

MÉTHOXSALÈNE MACOPHARMA 20 microgrammes/mL, solution pour la modification de la fraction sanguine ne doit être utilisé qu'ex vivo et doit être ajouté directement aux leucocytes séparés. S'il est possible que le sang ait été endommagé pendant l'intervention, il ne doit être reperfusé au patient que s'il n'y a pas eu d'hémolyse.

Hypotension

Une hypotension transitoire peut survenir chez certains patients pendant le traitement. Chez la plupart des patients, elle reste asymptomatique et disparaît après une réinjection de sang. De temps en temps, une solution saline normale doit être perfusée pendant la photophérèse pour stabiliser la tension

artérielle. Les patients qui prennent régulièrement des antihypertenseurs doivent attendre la fin de la procédure de photophérèse avant de les reprendre (voir rubrique 4.8).

#### Hypertriglycémie

Chez les patients présentant des taux de triglycérides sanguins élevés, l'efficacité de la procédure peut être limitée car les instruments de photophérèse ne peuvent pas séparer les globules blancs du sang riche en graisses. C'est pourquoi les patients sur le point de recevoir un traitement par photophérèse doivent être à jeun avant le traitement – leur taux de triglycérides doit être inférieur à 300 mg/dL au début du traitement.

#### Formation de cataractes

L'exposition à de fortes doses de lumière UVA provoque des cataractes chez les animaux, un effet renforcé par l'administration de méthoxsalène par voie orale. Comme la concentration de méthoxsalène dans le cristallin humain est proportionnelle au taux sérique, la concentration sera sensiblement plus faible après un traitement ex vivo par du méthoxsalène (avec du MÉTHOXSALÈNE MACOPHARMA 20 microgrammes/mL, solution pour la modification de la fraction sanguine) par rapport à la concentration observée après une administration par voie orale. Néanmoins, si le cristallin est exposé à la lumière UVA pendant le temps où le méthoxsalène est présent dans le cristallin, l'action photochimique peut conduire à une liaison irréversible du méthoxsalène aux composants protéiques et à l'ADN du cristallin. Pour cette raison, les yeux des patients doivent être protégés de la lumière UVA par des lunettes de soleil enveloppantes opaques aux UVA pendant le cycle de traitement et pendant les 24 heures qui suivent (voir rubrique 4.8).

#### Effets cutanés indésirables

Après l'administration par voie orale de psoralène (dont les concentrations sériques peuvent dépasser 200 ng/ml), l'exposition au soleil ou aux rayons UV (même à travers une vitre) peut entraîner de graves brûlures et, à long terme, un « vieillissement prématuré » de la peau.

L'utilisation extracorporelle de la solution de MÉTHOXSALÈNE MACOPHARMA 20 microgrammes/mL, solution pour la modification de la fraction sanguine est associée à une exposition systémique beaucoup plus faible au méthoxsalène (plus de 80 % des échantillons de sang prélevés 30 minutes après la réinjection de la couche leuco-plaquettaire photoactivée présentaient des taux de méthoxsalène < 10 ng/ml et la concentration moyenne de méthoxsalène dans le plasma était d'environ 25 ng/ml). Toutefois, le degré de phototoxicité de ces quantités n'a pas été étudié de manière systématique. Par conséquent, par précaution, les patients doivent éviter de s'exposer au soleil pendant les 24 heures qui suivent le traitement par photophérèse.

#### Insuffisance hépatique

Comme la biotransformation hépatique est nécessaire à l'excrétion urinaire, il est possible que l'insuffisance hépatique entraîne une prolongation de la demi-vie du méthoxsalène. Cela peut entraîner une photosensibilité prolongée. Chez les patients atteints de maladies hépatiques, les précautions contre l'exposition au soleil doivent donc être prolongées si nécessaire.

Aucune information spécifique n'est disponible sur l'utilisation de la photophérèse avec MÉTHOXSALÈNE MACOPHARMA 20 microgrammes/mL, solution pour la modification de la fraction sanguine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

#### Insuffisance rénale

Bien que plusieurs receveurs de greffe rénale ayant une fonction rénale déficiente aient été traités par photophérèse, peu d'informations supplémentaires sont disponibles sur l'utilisation du méthoxsalène chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Aucune précaution supplémentaire, telle que la réduction de la dose ou la prolongation de la protection contre la lumière UV, n'a été prise chez les

quelques receveurs de greffe rénale qui ont subi un traitement par photophérèse et les procédures ont été bien tolérées et efficaces.

## Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés lors de l'utilisation extracorporelle du méthoxsalène sont les réactions phototoxiques, les nausées, les vomissements, l'insuffisance cardiaque congestive et l'hypotension. Au cours du traitement, la gravité et la fréquence des effets indésirables peuvent diminuer et ne nécessitent généralement pas l'arrêt du traitement.

Très fréquent :  $\geq 1/10$

Fréquent :  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$

Peu fréquent :  $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$

Rare :  $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$

Très rare :  $< 1/10\ 000$

Indéterminé : La fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles

| Fréquent<br>( $\geq 1/100$ à $< 1/10$ )                               | Indéterminé<br>(La fréquence ne peut être estimée à partir des données)                                 |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infections et infestations                                            |                                                                                                         |
| Infections                                                            |                                                                                                         |
| Troubles oculaires                                                    |                                                                                                         |
|                                                                       | Réactions phototoxiques, par exemple formation de cataracte, chorio-rétinite (voir rubrique 4.4 du RCP) |
| Troubles vasculaires                                                  |                                                                                                         |
| Hypotension<br>Vertiges                                               |                                                                                                         |
| Troubles gastro-intestinaux                                           |                                                                                                         |
| Nausées<br>Vomissements                                               |                                                                                                         |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés                        |                                                                                                         |
|                                                                       | Réactions phototoxiques, par exemple prurit ou érythème (voir rubrique 4.4 du RCP)                      |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration               |                                                                                                         |
|                                                                       | Fièvre (2 à 12 heures après le traitement, une légère fièvre peut se produire)                          |
| Blessures, empoisonnements et complications procédurales              |                                                                                                         |
| Complication de l'accès veineux après plusieurs ponctions veineuses » |                                                                                                         |

## 7.4 Résumé & discussion

La spécialité METHOXSALEN (méthoxsalène) a le même principe actif (DCI : méthoxsalène) que la spécialité UVADEX déjà inscrite aux collectivités dans une indication similaire (avis CT du 26/09/2007).

### → Efficacité (dont qualité de vie)

La demande d'inscription de METHOXSALENE MACOPHARMA (méthoxsalène) sur la liste collectivités repose sur un dossier bibliographique qui compte des données rétrospectives notamment observationnelles et les données de 5 études prospectives non comparatives avec des effectifs faibles allant de 2 à 30 patients.

Différents éléments peuvent être notés comme des limites au niveau de preuve apporté par ces études :

- Il s'agit d'études non comparatives, donc ne contrôlant pas les effets de régression à la moyenne, d'effet d'observation (effet Hawthorne) et effet placebo ; au moins 3 d'entre elles sont de plus de nature observationnelle avec inclusions non consécutives, ce qui suppose des biais potentiels de sélection et confusion dans le choix des malades traités.
- 4 de ces 5 études sont monocentriques, soulevant une faible validité externe
- Les populations cibles (MF/SZ), les critères d'inclusion (stades notamment) et les critères de réponse (clinique, cutanée, scores) ne sont pas homogènes entre études
- Le nombre de malades inclus est faible, variant par étude de 2 à 33. Les estimations fournies sont donc imprécises avec des intervalles de confiance à 95% (non rapportés) larges compatibles avec un taux de réponse allant de 11% à 94.5%.

### → Tolérance

Les données de tolérance ne sont rapportées dans ce dossier bibliographique que de façon parcelaire et parfois non collectées dans certaines études.

### → Discussion

Le niveau de preuve des données cliniques fournies dans le dossier est faible. Cependant, le méthoxsalène a déjà un usage établi dans cette indication ; il est inscrit aux collectivités sous un autre nom de spécialité : UVADEX (méthoxsalène) dont le dossier a été évalué par la CT en 2007 avec une attribution d'un SMR important et une ASMR V sur la base d'études non comparatives.

Faute de comparaison aux alternatives qui peuvent être des soins de support et considérant les faiblesses méthodologiques des études fournies, l'impact sur la morbidité est difficile à quantifier. L'impact sur la mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, METHOXSALENE MACOPHARMA (méthoxsalène) n'apporte pas une réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

## 7.5 Programme d'études

Le laboratoire ne mentionne dans son dossier aucune étude en cours ou à venir dans l'indication faisant l'objet de cette évaluation.

## 8. Place dans la stratégie thérapeutique

Selon la classification des lymphomes cutanés de l'OMS et de l'EORTC actualisée en 2018, il existe de nombreux sous-types de LTC dont le plus fréquent est le mycosis fongoïde (MF) (représentant environ 39% de tous les lymphomes cutanés et plus de 55% des LTC dans les pays occidentaux).

Le traitement de 1ère intention des stades avancés (stades IIB, IIIA et IIIB) des lymphomes T cutanés, dont le taux de survie à 5 ans est compris entre 40 et 47%, repose 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 2ème 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.

Les stades très avancés (IVA et IVB), de mauvais pronostic 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 18 et 37%. Pour ces stades très avancés, Il convient de débiter d'emblée un traitement de première 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. En cas de rémission quel que soit le stade, un traitement d'entretien local ou systémique doit être envisagé. Le brentuximab vedotin (ADCETRIS) est un traitement pour les patients adultes atteints de MF après échec d'au moins un traitement systémique.

#### **Place de METHOXSALENE MACOPHARMA (méthoxsalène) dans la stratégie thérapeutique :**

**La spécialité METHOXSALENE MACOPHARMA (méthoxsalène) est un traitement palliatif dans les stades avancés de la maladie en cas de non-réponse à d'autres formes de traitements (PUVAthérapie, corticoïdes systémiques, chlorméthine, interféron alpha, méthotrexate)**

.

## 9. Conclusions de la Commission

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

### 9.1 Service Médical Rendu

- ➔ Les lymphomes cutanés sont des affections graves qui mettent en jeu le pronostic vital ;
- ➔ METHOXSALENE MACOPHARMA (méthoxsalène) est un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il existe une alternative médicamenteuse : UVADEX (méthoxsalène) qui contient le même principe actif (Cf. chapitre médicaments de comparaison).
- ➔ Cette spécialité est un traitement palliatif dans les stades avancés de la maladie en cas de non-réponse à d'autres formes de traitements (PUVAthérapie, corticoïdes systémiques, chlorméthine, interféron alpha, méthotrexate).

#### ➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- l'absence de réponse au besoin médical identifié,
- l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie.

METHOXSALENE MACOPHARMA (méthoxsalène) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt supplémentaire de santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par METHOXSALENE MACOPHARMA (méthoxsalène) est important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et à la posologie de l'AMM.**

### 9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

METHOXSALENE MACOPHARMA (méthoxsalène) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité UVADEX (méthoxsalène).

### 9.3 Population cible

La photochimiothérapie extracorporelle utilisant METHOXSALENE (méthoxsalène) s'adresse à deux sous-groupes de lymphomes cutanées : le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary. L'estimation de la population cible concernée par cette indication est réalisée comme suit :

Selon les données Orphanet (2022), l'incidence annuelle du mycosis fongoïde est comprise entre 1/350 000 et 1/110 000, et celle du syndrome de Sézary, beaucoup plus faible, à 1/10 000 000. En rapportant ces chiffres à la population française (INSEE 2021), l'incidence annuelle de mycosis fongoïde peut être estimée à 194 à 616 cas par an et celle du syndrome de Sézary à une dizaine de cas par an.

Selon une étude de l'EORTC<sup>11</sup>, environ 70% des MF sont à un stade précoce (IA, IB, IIA) et 30% (soit 58 à 185 patients) à un stade avancé (IIB, IIIA, IIIB, IV) et, les syndromes de Sézary étant d'emblée des stades sévères. Selon une analyse rétrospective de 2015 d'une base de données australienne sur les lymphomes cutanés<sup>12</sup>, le nombre de patients en échec d'un traitement systémique serait d'environ 90%, soit 52 à 167 patients à un stade avancé.

En incluant les patients atteints d'un syndrome de Sézary, **la population cible de METHOXSALENE MACOPHARMA (méthoxsalène) est estimée à 70 à 180 patients par an.**

## 10. Autres Recommandations de la Commission

### ➔ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

---

<sup>11</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.

<sup>12</sup> 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.

## Informations administratives et réglementaires

|                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Calendrier d'évaluation</b>                                          | Date de validation administrative* : 25 février 2022.<br>Date d'examen et d'adoption : 29 juin 2022.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>   | non                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Expertise externe</b>                                                | Oui                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Présentations concernées</b>                                         | METHOXSALENE MACOPHARMA 20 microgrammes/mL, solution pour la modification de la fraction sanguine<br>5 mL de solution en ampoule (verre) ; boîte de 50.<br>(CIP : 34009 550 852 0 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Demandeur</b>                                                        | MACOPHARMA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Listes concernées</b>                                                | Sécurité Sociale (CSS L.162-17)<br>Collectivités (CSP L.5123-2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>AMM</b>                                                              | Date initiale (procédure d'octroi) :<br>Date initiale (procédure d'octroi) : 28/10/2021. Procédure décentralisée du 08/09/2021 (selon l'Article 28(3) des Directives 2001/83/EC) dans 13 pays, l'Autriche étant le RMS. Le dossier est en accord avec l'Article 10a "well-established use application"                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b> | Liste I<br>Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) :<br>La photochimiothérapie extracorporelle ne doit être pratiquée que par des personnes ayant une formation spéciale et dans des institutions disposant du matériel approprié pour ce traitement.<br>Le traitement par psoralène et irradiation UV doit se faire sous la surveillance constante d'un médecin ayant la formation appropriée.<br>Renouvellement de la prescription limité à certains professionnels de santé.<br>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) : Le traitement par psoralène et irradiation UV doit se faire sous la surveillance constante d'un médecin ayant la formation appropriée. |
| <b>Code ATC</b>                                                         | L03AX (Autres Immunostimulants)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

