



UNE AVANCÉE POUR RETARDER LA PROGRESSION DE LA MALADIE¹

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.¹

La place de POTELIGEO[®] par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents ayant une AMM n'est pas connue faute de données comparatives.²



- ✓ **1^{er} anticorps monoclonal humanisé ciblant le récepteur CCR4*¹**
- ✓ **Immunomodulateur¹**
- ✓ **Thérapie ciblée agissant sur différents compartiments¹**



Que sont les lymphomes T cutanés ? (LTC)

Les LTC constituent un groupe hétérogène de troubles lymphoprolifératifs caractérisés par la localisation de lymphocytes T néoplasiques dans la peau :³

- Environ deux fois plus fréquents chez les hommes que chez les femmes.⁴
- L'incidence augmente avec l'âge, avec un âge moyen de diagnostic situé entre 50 et 60 ans.⁴

Classification des LTC

Le Mycosis fongoïde (MF) et le Syndrome de Sézary (SS) sont les formes de LTC les mieux étudiées et représentent environ 60 % et moins de 5 % de l'ensemble des LTC, respectivement.^{5,6}

Les troubles lymphoprolifératifs (TLP) cutanés CD30+ primitifs sont le deuxième groupe de LTC le plus fréquent après les MF, représentant environ 25 % de tous les LTC.⁵

CLASSIFICATION DE L'OMS ET DE L'EORTC DES SOUS-TYPES DE LTC⁵

	Type principal
60 % ⁵	Mycosis fongoïdes et ses variants
< 5 % ⁶	Syndrôme de Sézary
	Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte
≈ 25 % ⁵	Troubles lymphoprolifératifs cutanés CD30+ primitifs
	Lymphome T sous-cutané de type panniculite
	Lymphome NK/T extra-ganglionnaire de type nasal
	Infection chronique active par le virus d'Epstein-Barr
	Lymphome cutané primitif à cellules T périphériques, sous-types rares
	Lymphome cutané primitif à cellules T périphériques, sans autre précision

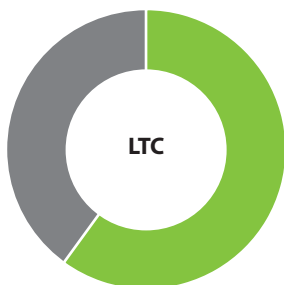
Adapté de Willemze R, et al. 2019.⁵

Mycosis fongoïde

Présentation

Le MF est le sous-type le plus fréquent des LTC avec une évolution généralement indolente. Il se caractérise par des lésions cutanées (taches, plaques, tumeurs et érythrodermie), avec un sous-ensemble de patients présentant ou développant une maladie extracutanée.^{5,7}

Épidémiologie^{5,6}



■ 60 % Mycosis fongoïde

Incidence⁸
2,8 – 9,1
pour 1 000 000

Le MF peut se manifester sous forme de :⁹

- **Macules ou papules :** qui peuvent présenter des changements de pigmentation, une desquamation, la formation de croûtes ou de rides.



- **Plaques :** lésions saillantes ou indurées qui peuvent présenter des bordures en forme d'anneau ou ondulées.



- **Tumeurs :** nodules solides. Les lésions peuvent être ulcérées avec une croissance en profondeur ou verticale et peuvent s'infecter.



- **Érythrodermie :** érythème affectant plus de 80 % de la surface corporelle



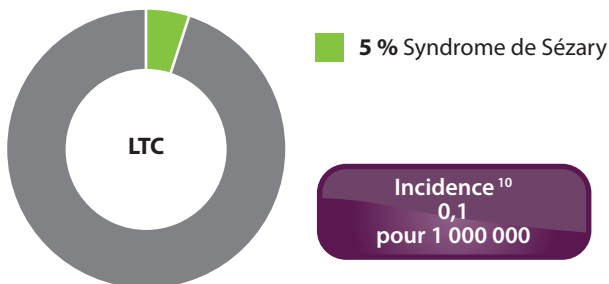
52 % des patients atteints de MF à un stade avan

Syndrome de Sézary

Présentation

Le SS est un sous-type de LTC agressif et leucémique caractérisé par la présence de cellules de Sézary dans le sang.^{9,10}

Épidémiologie⁵



Les symptômes comprennent l'érythrodermie, l'hyperkératose, la lymphadénopathie et un prurit sévère.⁷



Érythrodermie

Hyperkératose
palmaire

Cellules de Sézary

Les infections cutanées sont fréquentes, secondaires à la perte d'intégrité de grandes surfaces cutanées.⁷

Les infections opportunistes dues à l'immuno-suppression sont les causes les plus fréquentes de décès liés à la maladie.⁷

L'atteinte sanguine caractérise le Syndrome de Sézary, mais elle peut être également observée au cours des MF quelque soit le stade précoce ou avancé.⁹

Le SS a un pronostic de survie de 5 ans.*¹¹

pronostiques.¹¹

Impacts sur la Qualité de vie

Les patients peuvent souffrir d'effets profondément négatifs sur leur vie quotidienne et leur bien-être émotionnel et social.¹²

Le Mycosis fongoïde et le Syndrome de Sézary peuvent avoir un impact négatif important sur de nombreux aspects de la vie du patient.^{3,12}



Morbidité tout au long de la vie



Affections chroniques de la peau



Infections récurrentes



Troubles du sommeil



Démangeaisons intenses



Douleur



Lésions cutanées défigurantes

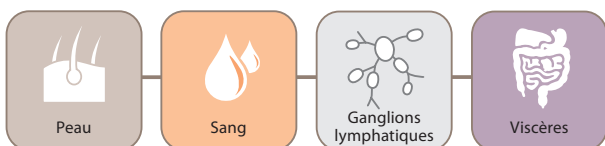


Troubles psychosociaux

Facteurs pronostics

Les facteurs pronostics du MF/SS comprennent le type de lésions cutanées ainsi que leur extension, mais aussi l'existence de lésions extra cutanées.¹³

La stadification de la pathologie est établie selon l'évaluation de 4 compartiments anatomiques.



Les MF peuvent inclure l'atteinte du sang et des ganglions lymphatiques.^{11,14} L'atteinte sanguine peut être pertinente pour évaluer le pronostic et déterminer le traitement du MF et du SS.¹⁵

La présence de lymphocytes T malins dans le sang semble corrélée à une réduction globale de la survie des patients.¹¹

L'évaluation des cellules T malignes dans chaque compartiment détermine le stade de la maladie et le pronostic.⁶

La stadification utilisée est la suivante⁶ :

STADES CLINIQUES SELON LA CLASSIFICATION TNMB ET SURVIE SELON LES STADES CLINIQUES

	CLASSIFICATION TNMB ⁶					SURVIE SELON LE STADE ¹⁶
	Stade	T	N	M	B	Survie globale médiane ^a (année)
Stades précoces	IA	1	0	0	0,1	35,5
	IB	2	0	0	0,1	21,5
	IIA	1,2	1,2	0	0,1	15,8
Stades avancés	IIB	3	0-2	0	0,1	4,7
	IIIA	4	0-2	0	0	4,7
	IIIB	4	0-2	0	1	3,4
	IVA₁	1-4	0-2	0	2	3,8
	IVA₂	1-4	3	0	0-2	2,1
	IVB	1-4	0-3	1	0-2	1,4

B : Sang ; M : Métastase ; N : Ganglions lymphatiques ; T : Tumeur.

a. Analyse de 1 502 patients atteints de MF et de SS selon la proposition de stadification révisée de l'ISCL/EORTC. La SG médiane a été calculée à l'aide de modèles univariés et multivariés.

CCR4

Les lymphocytes T malins surexpriment de façon inhérente le CCR4, ce qui en fait une cible thérapeutique pertinente pour le MF / SS à tous les stades de la maladie.¹

Le récepteur 4 de la chimiokine CC (CCR4) est surexprimé sur les lymphocytes T auxiliaires malins des lésions MF et SS à tous les stades, précoces et avancées.¹⁷



Il semble que l'interaction entre CCR4 et ses ligands (CCL17/TARC et CCL22/MDC) joue un rôle essentiel dans la progression de la maladie, en partie en favorisant la migration des lymphocytes T malins entre le sang et la peau, ou le sang et les ganglions lymphatiques, tant au stade précoce qu'avancé du MF/SS.^{18,19}

Les liaisons du CCR4 à son ligand entraînent la migration des lymphocytes T malins vers les sites tumoraux.²⁰

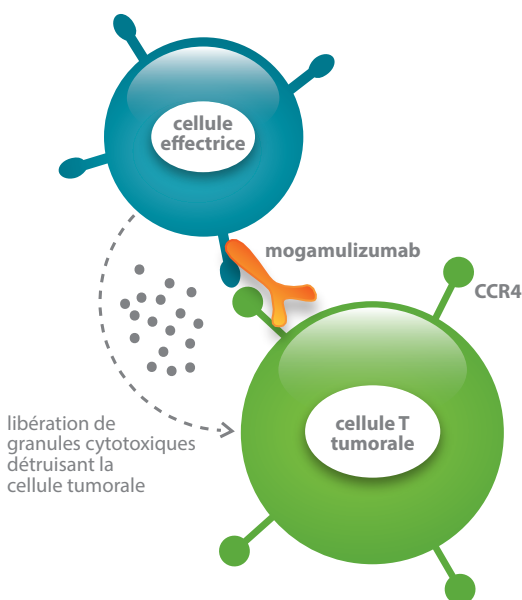
L'interaction CCR4-ligand peut aussi conduire à la progression de la maladie.¹⁹

POTELIGEO®▼

POTELIGEO® (mogamulizumab) est le premier anticorps monoclonal ciblant le CCR4.*¹

POTELIGEO® est le premier traitement indiqué spécifiquement dans les sous-types MF et SS du LTC pour les patients qui ont reçu au moins un traitement systémique antérieur.¹

POTELIGEO® se lie sélectivement aux lymphocytes T malins qui surexpriment le récepteur CCR4.¹



En formant un "pont" entre ces lymphocytes T malins et les cellules effectrices immunitaires, POTELIGEO® incite ces dernières à libérer des molécules toxiques qui détruisent les lymphocytes T par le processus de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).²¹

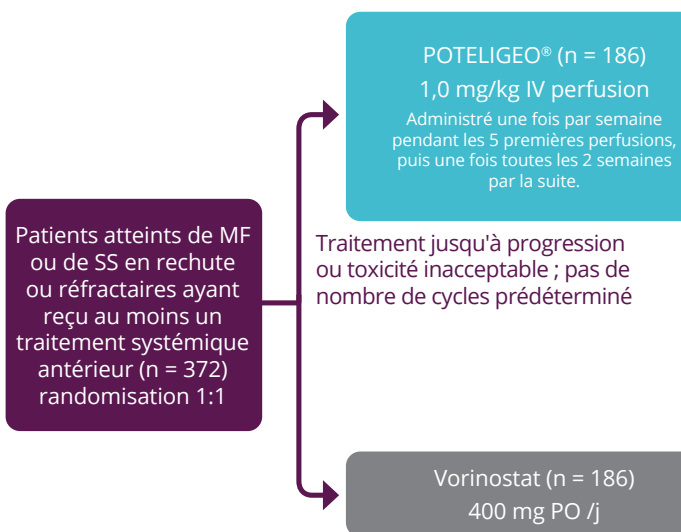
La technologie Potelligent repose sur l'ADCC.²²

L'efficacité et la tolérance de évaluées au cours de l'étude 372 patients atteints de MF ou un traitement systémique an

MAVORIC : un large (n = 372) essai randomisé de traitement systémique des SS et MF.³

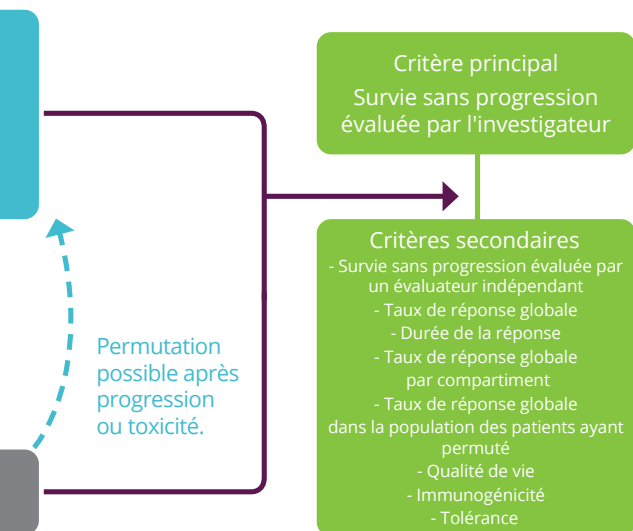
Schéma de l'étude

MAVORIC est une étude de phase 3 en ouvert, internationale, randomisée et contrôlée, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de POTELIGEO® *versus* vorinostat.³



Le choix du vorinostat comme groupe contrôlé 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 de la Transparence estime recevable la comparaison au vorinostat.²

POTELIGEO® ont été MAVORIC qui a inclus SS qui ont reçu au moins térieur³



L'efficacité et la tolérance de évaluées au cours de l'étude 372 patients atteints de MF ou un traitement systémique an

Critères de sélection des patients

PRINCIPAUX CRITÈRES D'INCLUSION
Diagnostic d'un MF ou d'un SS confirmé histologiquement en stade IB, IIA, IIB, III ou IV, avec rechute histologiquement confirmée ou réfractaire
Âge ≥ 18 ans (au Japon, ≥ 20 ans)
En échec (sur le plan de la progression ou de la toxicité, selon l'évaluation de l'investigateur principal) à au moins un traitement systémique antérieur
ECOG ≤ 1
Fonctions hématologique, hépatique et rénale adéquates

PRINCIPAUX CRITÈRES DE NON INCLUSION
Transformation en grandes cellules à l'inclusion
Traitement antérieur par POTELIGEO®
Traitement antérieur par vorinostat (une brève exposition sans signe de progression ou de toxicité du traitement a été permise avec l'approbation du promoteur)
Métastase du SNC
Maladie auto-immune active
Maladie intercurrente non contrôlée cliniquement significative
Greffe allogénique antérieure
Traitement antérieur du LTC : topique dans les 2 semaines et systémique dans les 4 semaines précédant la randomisation

POTELIGEO® ont été MAVORIC qui a inclus SS qui ont reçu au moins térieur³

Caractéristiques des patients à l'inclusion

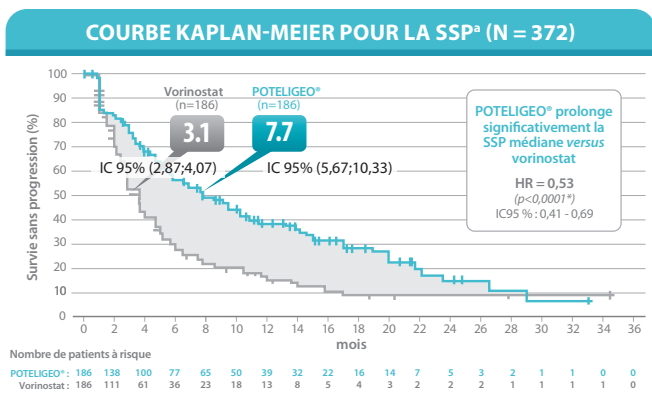
	POTELIGEO® (n = 186)	Vorinostat (n = 186)
Âge médian, années (gamme)	64 (54-73)	65 (56-72)
Sexe, homme, n (%)	109 (59 %)	107 (58 %)
Score ECOG, n (%)		
0	106 (57 %)	104 (56 %)
1	78 (42 %)	82 (44 %)
2	2 (1 %)	0 (0 %)
Types de la maladie		
MF	105 (56 %)	99 (53 %)
SS	81 (44 %)	87 (47 %)
Stades cliniques, n (%)		
IB-IIA	36 (19 %)	49 (26 %)
IIB	32 (17 %)	23 (12 %)
IIIA-IIIB	22 (12 %)	16 (9 %)
IVA ₁	73 (39 %)	82 (44 %)
IVA ₂	19 (10 %)	12 (6 %)
IVB	4 (2 %)	4 (2 %)
Nombre de traitements systémiques antérieurs reçus, médiane (min ; max)	3 (2 ; 5)	3 (2 ; 5)
Bexarotène, n (%)	107 (58 %)	110 (59 %)
Interféron, n (%)	81 (44 %)	94 (51 %)
Chimiothérapie conventionnelle ^a , n (%)	108 (58 %)	94 (51 %)
Romidepsine, n (%)	45 (24 %)	32 (17 %)
Alemtuzumab, n (%)	19 (10 %)	16 (9 %)
Pralatrexate, n (%)	14 (8 %)	13 (7 %)
Brentuximab vedotin, n (%)	16 (9 %)	4 (2 %)

Les patients avaient été traités par trois traitements systémiques antérieurs.³

^a Les thérapies systémiques peuvent avoir été utilisées en monothérapie ou en association avec d'autres principes actifs.

Critère principal : Survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur³

La SSP a été évaluée en utilisant un critère de réponse composite global prenant en compte tous les compartiments éventuellement touchés par la maladie et la progression de la maladie a été déterminée lorsqu'une progression a été observée dans un des compartiments (peau, sang, ganglions lymphatiques et viscères).^{1,3}



*Test du log-rank bilatéral stratifié

La Commission de la Transparence précise que l'évaluation de la survie sans progression par l'évaluateur 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.²

^a Définie comme le délai entre la randomisation et la progression de la pathologie voire du décès toutes causes.³

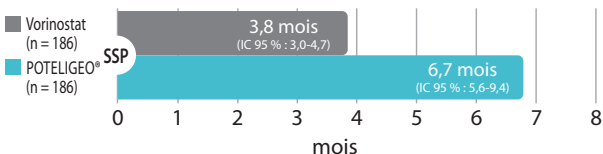
Critères secondaires d'efficacité³

Liste des critères secondaires :

- Survie sans progression évaluée par un observateur indépendant
- Taux de réponse globale
- Durée de la réponse
- Taux de réponse globale par compartiment
- Taux de réponse globale dans la population des patients ayant permuté
- Qualité de vie
- Immunogénicité
- Tolérance

Critère secondaire : SSP, évaluée par l'observateur indépendant, augmentée comparativement au vorinostat.³

SSP MÉDIANE HR : 0,64 (IC 95 % : 0,49-0,84) ; $P < 0,0007$

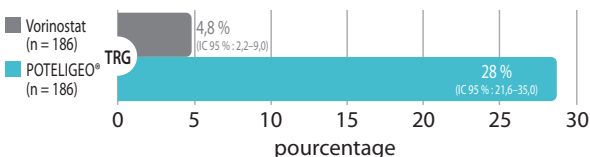


Le choix du vorinostat comme groupe contrôlé actif de l'étude n'est pas optimal en France dans la mesure où la demande d'AMM en Europe de ce médicament a été retirée par le laboratoire en 2009 et que son utilisation en France est limitée. Toutefois compte-tenu de son AMM à l'étranger et de son inclusion 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 de la Transparence estime recevable la comparaison au vorinostat.²

Étude MAVORIC : critères secon

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 IC 95 % [12,8 – 33,1] (p < 0,0001).²

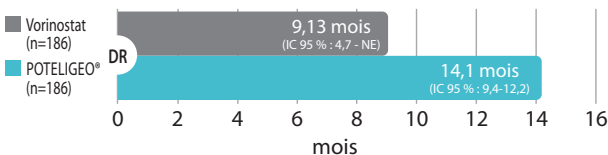
TAUX DE RÉPONSE GLOBALE (RC + RP CONFIRMÉES) (P<0,0001)



Durée de la réponse

Sur la base de l'évaluation par l'investigateur, la **durée médiane de la réponse** parmi les patients répondeurs était de 14,07 mois (IC 95% [9,43 ; 19,7]) dans le groupe mogamulizumab *versus* 9,13 mois (IC 95% [4,67 ; NE]) dans le groupe vorinostat.²

DURÉE DE RÉPONSE AU TRAITEMENT²



IC : intervalle de confiance ; TRG : taux de réponse globale : réponses complètes (RC) + réponses partielles (RP) basées sur le score composite global de réponse dans chaque compartiment de la maladie (peau, sang, ganglions lymphatiques, viscères) ; DR : durée de la réponse

daïres et critères exploratoires¹⁻³

À titre uniquement exploratoire, cette différence de risque semblait plus marquée dans le sous groupe des patients ayant un **Syndrome de Sézary** (groupe vorinostat versus groupe mogamulizumab) :^{2,3}

VORINOSTAT n=2	MOGAMULIZUMAB n=30
2,3 %	37,0 %

Soit une **différence de risque** de **34,7**.

IC 95% [19,9 – 48,43] ; p < 0,0001.^{2,3}

Dans le sous-groupe des patients ayant un **Mycosis fongoïde**, le taux de réponse globale était de :^{2,3}

VORINOSTAT n=7	MOGAMULIZUMAB n=22
7,1 %	21,0 %

Soit une **différence de risque** de **13,9**.






IC 95% [0,1 – 27,4] ; p = 0,0042.^{2,3}

La Commission de la Transparence précise que 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.²

La Commission de la Transparence précise que de nombreux critères de jugement secondaires ont été évalués sans mise en œuvre d'une méthode de gestion de l'inflation du risque alpha.²

Étude MAVORIC : critères secon

Taux de réponses globales et durée de traitement par compartiments ^{1,3}

	POTELIGEO®	Vorinostat	POTELIGEO®	Vorinostat
	Taux de réponses globales par compartiment, % (IC 95 %)		Durée du traitement par compartiment, mois (IC 95 %)	
 Global	28,0 % (21,6–35,0)	4,8 % (2,2–9,0)	14,1 mois (9,4–19,2)	9,13 mois (4,7–NE)
	$P < 0,001$			
 peau	41,9 % (34,8–49,4)	15,6 % (10,7–21,6)	20,6 mois (11,2–NE)	10,7 mois (4,8–NE)
	$P < 0,001$			
 sang	66,9 % (57,9–75,1)	18,4 % (12,0–26,3)	25,5 mois (15,9–NE)	NE
	$P < 0,001$			
 Ganglions lymphatiques	15,4 % (9,8–22,6)	3,8 % (1,2–8,6)	15,5 mois (15,5–15,5)	NE
	$P = 0,008$			
 viscères	0,0 % (0,0–45,9)	0,0 % (0,0–60,2)	0 mois	0 mois

POTELIGEO® a montré des améliorations statistiquement significatives du taux de réponse global et de la réponse par compartiment dans le sang, la peau et les ganglions lymphatiques par rapport au vorinostat. La réponse dans les viscères n'a pas pu être évaluée en raison des données d'efficacité limitées chez les patients présentant une atteinte viscérale. Le rapport bénéfice risque de POTELIGEO® chez les patients présentant des métastases viscérales est actuellement indéterminé du fait du manque de données. ¹

naires et critères exploratoires¹⁻³

Taux de réponse globale après permutation

73 % (136/186) des patients randomisés dans le groupe vorinostat ont arrêté le traitement puis permuté dans le groupe POTELIGEO® en raison de la progression de la maladie (80 % [n = 109])^a ou d'une toxicité intolérable du vorinostat (20 % [n = 27])^{b, 3}

Parmi les 136 patients qui ont permuté dans le groupe POTELIGEO®, 41 (30,1 %) ont eu une réponse dont 7 une réponse complète au traitement par POTELIGEO®.²

^a Sur les 109 patients passés sous POTELIGEO® en raison de l'évolution de la maladie, six présentaient une aggravation de la maladie ou des symptômes qui n'ont pas répondu aux critères de progression selon les critères de réponse du lymphome cutané à cellules T (progression clinique).³

^b Patients passés sous POTELIGEO® en raison des toxicités suivantes : fatigue (n = 5) ; embolie pulmonaire (n = 4) ; thrombocytopénie (n = 3) ; diarrhée (n = 3) ; asthénie (n = 2) ; thrombose veineuse profonde (n = 1) ; neuropathie périphérique (n = 1) ; myalgie (n = 1) ; augmentation de la créatinine sanguine (n = 1) ; syndrome sepsis (n = 1) ; insuffisance rénale chronique (n = 1) ; dysgueusie (n = 1) ; détresse émotionnelle (n = 1) ; dermatite (n = 1) ; éruption cutanée (n = 1).³

Étude MAVORIC : profil de tolé

Tolérance de l'étude ^{2,3}

L'incidence des effets indésirables quelle que soit la cause était identique dans les 2 groupes :

97,3 %

dans le groupe POTELIGEO®

99,5 %

dans le groupe vorinostat

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents, chez les 184 patients du groupe du **POTELIGEO®** étaient :

- les réactions liées à la perfusion (33,2 %),
- les éruptions cutanées (22,8 %),
- la fatigue (18,5 %),
- la diarrhée (10,3 %).

Les effets indésirables les plus fréquents du traitement chez les 186 patients initialement traités par vorinostat étaient :

- la diarrhée (55,4 %),
- la nausée (38,2 %),
- la fatigue (33,3 %),
- thrombocytopenie (30,1 %),
- dysgueusie (28,0 %).

Dans les 136 patients de la permutation, les effets indésirables étaient semblables à ceux observés chez les patients initialement assignés au **POTELIGEO®**.

Pour une information complète sur le profil de tolérance de POTELIGEO® se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit

**RÉSUMÉ DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES
(POPULATION D'ANALYSE DE LA TOLÉRANCE)³**

	Vorinostat n = 186 n (%)	Mogamulizumab n = 184 n (%)	Mogamulizumab : permutation 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)	5 (2,7)	4 (2,9)
EI sévères			
Tous les EI sévères	46 (24,7)	73 (39,7)	38 (27,9)
Tous les EI survenus au cours du traitement	46 (24,7)	69 (37,5)	36 (26,5)
EI liés sévères survenus au cours 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.

Les décès attribuables à des effets indésirables sont survenus chez 12 (3 %) des 372 patients :

- trois (2 %) des 184 patients sous POTELIGEO® sont décédés des suites d'un événement indésirable, dont deux (1 %) étaient des liées au traitement (septicémie et polymyosite), et un (1 %) patient non lié à l'évolution de la maladie ;
- neuf (5 %) des 186 patients traités par le vorinostat sont décédés des suites d'un événement indésirable. Trois (2 %) de ces décès étaient liés au traitement (deux cas d'embolie pulmonaire et un de bronchopneumonie) et six (3 %) étaient considérés comme non liés au traitement (progression de la maladie ; obstruction intestinale ; sepsis ou choc septique ; endocardite ; pneumonie ; niveau de conscience réduit ; troubles cutanés).³

En pratique¹

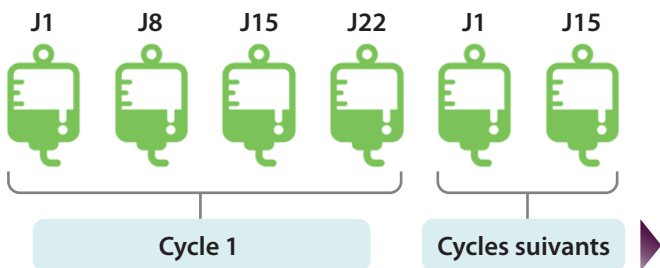
Le traitement doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans les traitements anticancéreux et ne doit être administré que par des professionnels de santé dans un environnement disposant d'un équipement de réanimation. Les huit premières administrations doivent être effectuées en milieu hospitalier.

POTELIGEO[®] 4 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

Administrer jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable

Schéma posologique :

**Administrer 1 fois par semaine
les J1, 8, 15 et 22 du 1^{er} cycle de 28 jours,
puis 1 fois toutes les 2 semaines les jours 1 et 15
de chaque cycle de 28 jours suivant**



Dose recommandée :

Administrer en **60 minutes au moins** en utilisant une **ligne intraveineuse munie d'un filtre en ligne stérile à faible liaison aux protéines** de 0,22 micron (ou équivalent).



La solution diluée est compatible avec les poches à perfusion en chlorure de polyvinyle (PVC) ou en polyoléfine (PO).

Prémédication par antipyrétique et antihistaminique :

Première perfusion	Recommandée
En cas de réaction à la perfusion	Doit être administrée pour les perfusions suivantes

Modification posologique :

Réactions cutanées de grade 2 ou 3	Interrompre le traitement et traiter l'éruption jusqu'à une amélioration au grade ≤ 1 ; alors le traitement peut être repris.
Réactions liées à la perfusion de grade 1 à 3	Interrompre temporairement la perfusion et administrer un traitement symptomatique. Après la résolution des symptômes lors de la reprise de la perfusion, le débit de perfusion doit être diminué d'au moins 50 %. En cas de réapparition de la réaction, l'arrêt de la perfusion doit être envisagé.

1 mg/kg de mogamulizumab



Exemple pour un patient de 80 kg :



soit 80 mg de mogamulizumab
20 mg / flacon
donc 4 flacons de POTELIGEO®

Bon usage¹

Contre-indications :



Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Traçabilité :

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions cutanées :



Des patients recevant le mogamulizumab ont présenté une éruption médicamenteuse, dont certains cas ont été sévères et/ou graves.

Lorsque le mogamulizumab a été administré à des patients présentant des lymphomes T autres que le MF ou le SS, des réactions cutanées graves, incluant syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été rapportées chez moins de 1 % des patients pendant les études cliniques et ont également été notifiées depuis la commercialisation ; certains de ces cas ont été d'issue fatale.

Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter des signes ou symptômes évocateurs d'un SSJ ou d'une NET.

En cas d'apparition de ces signes ou symptômes, le traitement par POTELIGEO® doit être interrompu et ne doit être repris que si la possibilité de SSJ ou de NET est exclue et que la réaction cutanée a régressé au grade ≤ 1 .

En cas de survenue d'un SSJ ou d'une NET, un traitement médical approprié doit être administré.

Réactions liées à la perfusion :



Des réactions liées à la perfusion (RLP) aiguës ont été observées chez des patients traités par le mogamulizumab.

Les RLP généralement étaient d'intensité légère à modérée, bien que quelques cas de réactions sévère (grade 3) aient été rapportés.

La majorité des RLP sont survenues pendant ou peu après la première perfusion (toutes dans les 24 heures suivant l'administration) et l'incidence a diminué au cours des perfusions ultérieures.

Les patients doivent être étroitement surveillés pendant et après la perfusion. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique, l'administration de mogamulizumab doit être arrêtée immédiatement et définitivement et un traitement médical approprié doit être administré.

En cas de survenue d'une RLP, la perfusion doit être interrompue et une prise en charge médicale appropriée doit être mise en place.

La perfusion peut être reprise à un débit plus lent après la résolution des symptômes.

Infections :



Les patients atteints de MF ou de SS traités par le mogamulizumab ont un risque accru d'infection grave et/ou de réactivation virale.

L'association de mogamulizumab et d'immunomodulateurs systémiques ou d'autres traitements autorisés du MF ou du SS n'a pas été étudiée et n'est donc pas recommandée, en particulier du fait du risque d'infections sévères chez les patients traités par le mogamulizumab.

Des dermocorticoïdes ou des corticoïdes systémiques à faible dose peuvent être utilisés pendant le traitement par le mogamulizumab ; cependant, le risque d'infection grave et/ou de réactivation virale peut être majoré en cas d'administration concomitante avec des agents immunosuppresseurs systémiques.

Les patients doivent être surveillés pour détecter des signes et symptômes et traités rapidement. Un dépistage de l'hépatite B doit être réalisé avant l'instauration du traitement par le mogamulizumab.

Pour les patients ayant un résultat positif pour une infection en cours ou antérieure par le virus de l'hépatite B, la consultation d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hépatite B est recommandée

afin d'obtenir un conseil à propos des mesures appropriées pour prévenir une réactivation du virus de l'hépatite B.

Complications d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique après le traitement par le mogamulizumab :

Des complications, incluant des cas de réaction du greffon contre l'hôte (GvH) sévère, ont été rapportés chez des patients présentant des lymphomes T autres que le MF ou le SS qui avaient reçu une GCSH allogénique après le traitement par le mogamulizumab.

Il a été observé un risque plus élevé de complications de la greffe si le mogamulizumab est administré dans un court délai (environ 50 jours) avant la GCSH. Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter des signes précoces de complications de la greffe. La sécurité du traitement par le mogamulizumab après une GCSH autologue ou allogénique n'a pas été étudiée.

Syndrome de lyse tumorale :



Un syndrome de lyse tumorale (SLT) a été observé chez des patients recevant le mogamulizumab.

Le SLT a été observé le plus fréquemment au cours du premier mois de traitement. Les patients présentant une tumeur en croissance rapide et une charge tumorale élevée ont un risque de SLT.

L'équilibre électrolytique, l'hydratation et la fonction rénale doivent être étroitement surveillés par des examens cliniques et des analyses biologiques appropriés, en particulier pendant le premier mois de traitement, et les patients doivent être traités conformément à la meilleure pratique clinique.

La prise en charge du SLT peut comprendre une hydratation intensive, la correction des anomalies électrolytiques, un traitement hypo-uricémiant et des soins de support.

Affections cardiaques :



Un cas d'infarctus du myocarde aigu a été observé chez un patient de l'étude clinique présentant un MF/SS traité par le mogamulizumab.

Des cas de cardiomyopathie d'effort (un cas) et d'infarctus du myocarde aigu (un cas) ont été rapportés chez des patients de l'étude clinique présentant d'autres types de lymphomes T.

Les patients avaient des antécédents médicaux comprenant différents facteurs de risque. Les patients ayant des facteurs de risque de cardiopathie doivent être surveillés et des précautions appropriées doivent être prises.

Transformation en lymphome à grandes cellules (LGC):

Les données chez les patients présentant une transformation en LGC sont limitées.

Autres :

Le mogamulizumab ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire, en perfusion intraveineuse rapide ou en bolus intraveineux.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Fertilité, grossesse et allaitement :

Femmes en âge de procréer / Contraception chez les femmes :



Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par POTELIGEO® et pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse :



Il n'existe pas de données sur l'utilisation du mogamulizumab chez la femme enceinte.

Bien que le mogamulizumab traverse la barrière placentaire chez le singe cynomolgus, à l'exception de l'effet pharmacologique sur les foetus, les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du mogamulizumab pendant la grossesse.

Allaitement :



On ne sait pas si le mogamulizumab est excrété dans le lait maternel.

Chez l'humain, les IgG sont excrétées dans le lait maternel pendant les quelques jours suivant l'accouchement, avec une diminution à de faibles concentrations peu après ; par conséquent, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu pendant cette courte période. Par la suite, POTELOGE® peut être utilisé pendant l'allaitement en cas de besoin clinique.

Fertilité :



Il n'existe pas de données cliniques sur l'effet du mogamulizumab sur la fertilité humaine.

Il n'a pas été réalisé d'études spécifiques chez l'animal pour évaluer l'effet du mogamulizumab sur la fertilité. Il n'a pas été observé d'effets indésirables sur les organes reproducteurs mâles et femelles dans les études de toxicologie en administration répétée chez le singe cynomolgus.

Effets indésirables :

Résumé du profil de sécurité :

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

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).

Liste tabulée des effets indésirables : Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et catégories de fréquence, définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ;

très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité :

Effets indésirables survenus chez les patients recevant POTELIGEO® (N = 184)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	fréquent	anémie, neutropénie, leucopénie, thrombopénie
Affections endocriniennes	fréquent	hypothyroïdie
Affections gastro-intestinales	très fréquent	constipation, diarrhée, nausées, stomatite
	fréquent	vomissements
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	très fréquent	fatigue, oedème périphérique, pyrexie
Affections hépatobiliaires	peu fréquent	hépatite aiguë, hépatite
Infections et infestations	très fréquent	infections*
	fréquent	infection des voies respiratoires supérieures
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	très fréquent	réaction liée à la perfusion
Investigations	fréquent	augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, diminution du taux de lymphocytes
Troubles du métabolisme et de la nutrition	peu fréquent	syndrome de lyse tumorale
Affections du système nerveux	très fréquent	céphalées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	très fréquent	éruption médicamenteuse (incluant rash cutané)

* folliculite, cellulite, candidose, pneumonie, sepsis, infection cutanée, otite externe, zona, infection cutanée à staphylocoque, infection urinaire, herpès et infection à cytomégalovirus.

Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents ou rares consultez le résumé des caractéristiques du produit.

Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Les huit premières administrations doivent être effectuées en milieu 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. Agréé aux collectivités²³, inscrit sur la liste de rétrocession²⁴ et inscrit sur la liste en sus.²⁵

Brochures bon usage dans le cadre de la rétrocession :

POTELIGEO® est inscrit sur la liste de rétrocession depuis le 12 mai 2021. Après les 8 premières administrations qui doivent être effectuées à l'hôpital, il sera possible de traiter vos patients à domicile.

Afin de vous accompagner dans cette démarche, nous mettons à disposition 4 documents de bon usage pour accompagner la prévention et la gestion des effets indésirables à domicile, et notamment les réactions liées à la perfusion :

- une brochure à destination des médecins prescripteurs,
- une brochure à destination des infirmiers diplômés d'État (IDE),
- une brochure à destination des pharmaciens dispensateurs,
- et une brochure à destination des patients pour les aider en cas d'apparition de réactions liées à la perfusion.

Ces brochures sont disponibles sur demande auprès du laboratoire à infomedfr@kyowakirin.com et des KAMs.



Pour toute notification de pharmacovigilance :
pvfrance@kyowakirin.com

Pour toute demande d'information médicale :
infomedfr@kyowakirin.com

La personne exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection pour la promotion du médicament au sein du Laboratoire **KYOWA KIRIN PHARMA** ou son sous-traitant pour la promotion du médicament est à la disposition du professionnel de santé pour lui présenter les règles de déontologie formalisées par l'entreprise et répondre à d'éventuelles questions. Dans sa Politique Qualité en vigueur, **KYOWA KIRIN PHARMA** s'engage pleinement à respecter les principes énoncés dans la Charte de l'Information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments (du 15 octobre 2014) et à se conformer aux exigences du référentiel de certification correspondant édicté par la HAS (mars 2017).

Conformément aux dispositions établies, nous vous invitons à faire part de votre appréciation sur l'entretien que vous avez eu avec le délégué, notamment en termes de qualité scientifique et d'objectivité des informations délivrées, ainsi que sur l'organisation et la fréquence des visites, auprès du Pharmacien Responsable du laboratoire par mail : **pharmaceutique-fr@kyowakirin.com**.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par Kyowa Kirin Pharma SAS - 20-26 boulevard du Parc 92200 Neuilly-sur-Seine - à des fins de prospection, promotion, de gestion des échanges promotionnels et scientifiques, de communication, de gestion des invitations à des manifestations, de participation à des enquêtes ou études de marché, de gestion de vos observations relatives à la qualité de l'information, d'amélioration continue de l'activité de prospection et d'information promotionnelle dans le respect de la Charte et du Référentiel de certification de l'activité d'information promotionnelle.

Vous pouvez accéder à vos données, demander leur rectification ou leur effacement, ainsi que la limitation du traitement. Vous pouvez vous opposer au traitement de vos données et/ou demander à être retiré de notre liste de diffusion à tout moment et sans avoir à vous justifier.

Pour exercer vos droits, en particulier pour vous opposer au traitement de vos données et ne plus recevoir de communications de notre part, veuillez contacter le DPO de Kyowa Kirin : **KKIDPOoffice@kyowakirin.com**.

Pour une information complète relative au traitement de vos données, consulter : **<https://international.kyowa-kirin.com/fr/>**.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ Résumé des Caractéristiques du Produit POTELIGEO®.
- ² Avis de la commission de la transparence, 17 juillet 2019.
- ³ Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, *et al.* Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(9):1192-1204.
- ⁴ Leukemia & lymphoma society. *F55 Cutan T-Cell Lymphoma Facts.* 2014;(5):1-10.
- ⁵ Willemze R, Cerroni L, Kempf W, *et al.* The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood.* 2019;133(16):1703-1714.
- ⁶ Trautinger F, Eder J, Assaf C, *et al.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome e Update 2017. *Eur J Cancer.* 2017;77:57-74.
- ⁷ Willemze R, Jaffe ES, Burg G, *et al.* WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 2005;105(10):3768-85.
- ⁸ Orphanet. Classic Mycosis Fungoides. [ORPHA:2584]. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=2584. Consulté juin 2021.
- ⁹ Haun PL, Scarisbrick JJ. *Fast Facts: Diagnosing Cutaneous T-Cell Lymphoma.*; 2016.
- ¹⁰ Orphanet. Sézary Syndrome. [ORPHA:3162]. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=3162. Consulté juin 2021.
- ¹¹ Scarisbrick JJ, Prince M, Vermeer MH, *et al.* Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3766-3773.
- ¹² Demierre MF, Gan S, Jones J, Miller DR. Significant Impact of Cutaneous T-Cell Lymphoma on Patients' Quality of Life Results of a 2005 National Cutaneous Lymphoma Foundation Survey. *Cancer.* 2006;107(10):2504-11.
- ¹³ Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Supplement_4):iv30-iv40.
- ¹⁴ Fraser-Andrews EA, Mitchell T, Ferreira S, *et al.* Molecular staging of lymph nodes from 60 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: correlation with histopathology and outcome suggests prognostic relevance in mycosis fungoides. *Br J Dermatol.* 2006;155(4):756-62.
- ¹⁵ Scarisbrick JJ, Hodak E, Bagot M, *et al.* Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. *Eur J Cancer.* 2018;93:47-56.
- ¹⁶ Agar N, Wedgeworth E, Crichton S, *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(31):4730-4739.
- ¹⁷ Krejsgaard T, Lindahl LM, Mongan NP, *et al.* Malignant inflammation in cutaneous T-cell lymphoma—a hostile takeover. *Semin Immunopathol.* 2017;39(3):269-82.

- ¹⁸ Ferenczi K, Fuhlbrigge RC, Pinkus JL, *et al.* Increased CCR4 Expression in Cutaneous T Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol.* 2002;119:1405–1410.
- ¹⁹ Kakinuma T, Sugaya M, Nakamura K, *et al.* Thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) in mycosis fungoides: Serum TARC levels reflect the disease activity of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(1):23–30.
- ²⁰ European Medicines Agency (EMA). POTELIGEO European Public Assessment Report (EPAR). [EMA/698539/2018].
- ²¹ Duvic M, Evans M, Wang C. Mogamulizumab for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: recent advances and clinical potential. *Ther Adv Hematol.* 2016;7(3):171–4.
- ²² Wu X-S, Lonsdorf AS, Hwang ST. Differential CCR4 expression and function in cutaneous T-cell lymphoma cell lines. *J Invest Dermatol.* 2009;129(5):1115–9.
- ²³ Journal Officiel du 03/03/2021.
- ²⁴ Journal Officiel du 12/05/2021.
- ²⁵ Journal Officiel du 17/03/2022.

Pour une information complète,
consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base
de données publique du médicament en flashant ce QR Code



ou directement sur le site internet :
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62292771>

NOTES



POTELIGEO[®]▼ (mogamulizumab) 4mg/mL

POTELIGEO[®] est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un Mycosis fongicoïde (MF) ou un Syndrome de Sézary (SS) qui ont reçu au moins un traitement systémique antérieur.¹

- ✓ POTELIGEO[®] est le premier anticorps monoclonal ciblant le CCR4 *¹
- ✓ POTELIGEO[®] a fait l'objet d'une étude de phase 3 : l'étude MAVORIC (N = 372 patients)³
- ✓ Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents, chez les 184 patients du groupe du POTELIGEO[®] étaient les réactions liées à la perfusion (33,2 %), les éruptions cutanées (22,8 %), la fatigue (18,5 %) et la diarrhée (10,3 %)^{2,3}
- ✓ Les effets indésirables sévères les plus fréquents étaient la pyrexie (4 %) et la cellulite (3 %)^{2,3}

KYOWA KIRIN

Kyowa Kirin Pharma

20-26 Boulevard du Parc
92200 NEUILLY-SUR-SEINE

Tél. : +33 (0) 1 55 39 14 30 / Fax : +33 (0) 1 55 39 14 31