

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
27 juin 2018***Date d'examen par la Commission : 13 juin 2018****fotemustine*****MUPHORAN, poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion)**

1 flacon en verre brun de 208 mg - 1 ampoule en verre de 4 ml (CIP 34009 331 870 2 6)

Laboratoire SERVIER

DCI	fotémustine
Code ATC (année)	L01AD05 (nitrosourée)
Motif de l'examen	Réévaluation à la demande de la Commission
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Mélanome malin disséminé (y compris dans les localisations cérébrales). »

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

SMR	<p>Le service médical rendu par MUPHORAN dans la prise en charge du mélanome au stade avancé est :</p> <ul style="list-style-type: none"> - modéré en traitement de recours et en monothérapie après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF (cf. paragraphe 09.4 Stratégie thérapeutique), - insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations, notamment en première ligne de traitement et en association à une autre chimiothérapie (quelle que soit la ligne de traitement).
ASMR	<p>Au regard de l'évolution de la stratégie thérapeutique et en l'absence de donnée clinique en cas d'échappement des immunothérapies et/ou des thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF, la Commission considère que la spécialité MUPHORAN (fotémustine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du mélanome au stade avancé.</p>
ISP	<p>MUPHORAN n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Depuis l'arrivée de l'immunothérapie et des thérapies dites ciblées, la chimiothérapie, dont la fotémustine, n'a plus de place dans le traitement de première ligne du mélanome au stade avancé.</p> <p>Selon l'état général du patient, la monochimiothérapie garde une place limitée au traitement de recours du mélanome avancé en :</p> <ul style="list-style-type: none"> - deuxième ou troisième ligne après échappement de l'immunothérapie, en l'absence de mutation B-RAF ; - troisième ou quatrième ligne après échappement de la bithérapie par anti-B-RAF et anti-MEK puis de l'immunothérapie, en cas de mutation B-RAF. <p>En fonction du profil du patient, notamment ceux en mauvais état général et ayant des comorbidités et/ou avec LDH élevées, le recours aux seuls soins de support doit être discuté à ce stade de la prise en charge.</p> <p>Parmi les chimiothérapies disponibles dans le traitement de recours du mélanome avancé, la fotémustine représente une alternative à la dacarbazine notamment en cas de métastases cérébrales.</p> <p>La fotémustine en association à une autre chimiothérapie (y compris à la dacarbazine) n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique du mélanome au stade avancé.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 14/04/1989
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription hospitalière réservée aux spécialistes et services de cancérologie, d'hématologie et d'oncologie médicale. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	Année 2018 L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 : Antinéoplasiques L01A : agents alkylants L01AD : nitrosourées L01AD05 : fotémustine

02 CONTEXTE

Suite à la réévaluation de différents médicaments dont les spécialités à base de dacarbazine dans le traitement du mélanome au stade avancé, en 2017¹, la commission de la Transparence a souhaité réévaluer la spécialité MUPHORAN (fotémustine) dans l'indication « Mélanome malin disséminé (y compris dans les localisations cérébrales) » et aux posologies validées par l'AMM, c'est-à-dire en monothérapie ou en association.

La fotémustine est un agent anti-cancéreux cytostatique de la famille des nitrosourées, à effet alkylant et carbamylant, à spectre d'activité anti-tumorale expérimentale large. Sa formule chimique comporte un bioisostère de l'alanine (acide amino-1-éthylphosphonique) qui facilite la pénétration cellulaire et le franchissement de la barrière hématoencéphalique.

Pour rappel, en 2014, dans le cadre de la mise à jour de la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières (liste en sus) et sur saisine de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Organisation des Soins, la CT a réévalué MUPHORAN dans cette indication et a considéré que ce médicament apportait :

- un SMR important, uniquement en cas de métastases cérébrales ;
- une ASMR V dans la prise en charge du mélanome métastatique prenant en compte à la fois : les données disponibles fondées principalement sur une étude comparative versus dacarbazine ayant montré un gain modeste en termes de pourcentage de réponse globale, sans gain établi sur les critères cliniques tels que la survie sans progression ou la survie globale, et l'évolution de la stratégie thérapeutique avec une place de plus en plus restreinte de la chimiothérapie au profit des thérapies ciblées et de l'immunothérapie.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« **Mélanome malin disséminé (y compris dans les localisations cérébrales).**

Tumeurs cérébrales malignes primitives. »

¹ Avis de la Commission de la Transparence relatif aux spécialités à base de dacarbazine en date du 03/05/2017

04 POSOLOGIE

« **En monochimiothérapie**, le traitement comprend :

- un traitement d'attaque : 3 administrations consécutives à une semaine d'intervalle, suivie d'un repos thérapeutique de 4 à 5 semaines ;
- un traitement d'entretien : une administration toutes les 3 semaines.

La posologie habituelle est de 100 mg/m².

En polychimiothérapie, la 3^{ème} administration du traitement d'attaque est supprimée. La dose reste de 100 mg/m².

Association avec la dacarbazine

De rares cas de toxicité pulmonaire (syndrome de détresse respiratoire aigüe de l'adulte) ont été observés lorsque la fotémustine a été associée simultanément, le même jour, à des doses élevées de dacarbazine.

L'administration simultanée doit être évitée (voir rubrique 4.5. du RCP).

L'association doit être faite selon le schéma recommandé suivant :

Traitement d'attaque :

- fotémustine 100 mg/m²/jour aux jours 1 et 8,
- dacarbazine 250 mg/m²/jour aux jours 15, 16, 17 et 18.

cinq semaines de repos thérapeutique, puis :

Traitement d'entretien : toutes les 3 semaines.

- fotémustine 100 mg/m²/jour au jour 1,
- dacarbazine 250 mg/m²/jour aux jours 2, 3, 4 et 5. »

05 BESOIN MEDICAL

Le mélanome est un cancer cutané à fort potentiel métastatique, lié à la transformation maligne de cellules pigmentaires de la peau, les mélanocytes.

Avant l'arrivée des immunothérapies, le taux de survie à 5 ans passait de 88% en cas de détection à un stade précoce, à 18% pour les stades III avancés non résécables, et à moins de 5% pour les mélanomes de stade IV (stade métastatique)².

La prise en charge actuelle en première ligne de traitement, du mélanome avancé (non résécable ou métastatique), est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou pas d'une mutation B-RAF de la tumeur (retrouvée dans 38% des cas³)⁴.

Les thérapies du mélanome sont en constante évolution ces dernières années avec l'intégration de nouvelles classes thérapeutiques : anti-BRAF, anti-MEK et immunothérapie, néanmoins il existe toujours un besoin médical pour de nouveaux médicaments qui auraient pour objectifs de : augmenter la survie globale, améliorer la tolérance et la qualité de vie des patients. De ce fait, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert.

² Avis YERVOY du 19/11/2014

³ INCa. Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2013. Novembre 2014

⁴ Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV / Société Française de Dermatologie, septembre 2017

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Depuis 2012, la stratégie thérapeutique de prise en charge du mélanome métastatique a connu de nombreuses évolutions, notamment par l'intégration dans l'arsenal thérapeutique de l'immunothérapie (en particulier nivolumab et pembrolizumab) ainsi que des associations d'un anti-B-RAF à un anti-MEK (ZELBORAF/COTELLIC ou TAFINLAR/MEKINIST). Au regard de la prise en charge médicale actuelle, ces traitements ne sont plus considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents de la fotémustine.

Les comparateurs pertinents sont donc les médicaments utilisés dans des lignes de traitement ultérieures à celles des médicaments cités ci-dessus et sont présentés dans le tableau ci-après.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
YERVOY (ipilimumab) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Non	Mélanome avancé (non résecable ou métastatique)	07/06/17	En monothérapie : - <u>insuffisant</u> o chez les patients naïfs de traitement (quel que soit le statut B-RAF de la tumeur) o en 2 ^{ème} ligne en présence de la mutation B-RAF	Sans objet	Non
				- <u>important</u> : o en 2 ^{ème} ligne et plus en l'absence de mutation B-RAF o en 3 ^{ème} ligne et plus en présence de la mutation B-RAF	Prenant en compte l'absence de données méthodologiquement recevables documentant l'efficacité et la tolérance de YERVOY dans les situations où il est désormais utilisé (2ème ligne thérapeutique et plus en l'absence de mutation B-RAF et 3ème ligne et plus en présence de mutation B-RAF), la Commission considère que YERVOY n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) dans la stratégie de prise en charge de ces patients qui comporte la chimiothérapie et les soins de supports.	Oui
Les spécialités à base de dacarbazine : ▪ DETICENE <i>SANOFI-AVENTIS FRANCE</i> ▪ DACARBAZINE LIPOMED <i>LIPOMED GMBH</i> ▪ DACARBAZINE MEDAC <i>MEDAC</i>	Oui	Mélanome malin métastatique	03/05/17	- <u>modéré</u> en traitement de recours après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF	Au regard de l'évolution de la stratégie thérapeutique et en l'absence de donnée clinique en cas d'échappement des immunothérapies et/ou des thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF, la Commission considère que les spécialités à base de dacarbazine n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) dans la prise en charge du mélanome au stade avancé.	Oui
				- <u>insuffisant</u> dans les autres situations, notamment en première ligne de traitement	Sans objet	Non

*classe pharmaco-thérapeutique

On citera également, dans le cadre d'un usage hors AMM^{5,6}, le TEMODAL (temozolomide) du laboratoire MSD ainsi que les autres spécialités à base de temozolomide, notamment en cas de métastases cérébrales.

⁵ Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV / Société Française de Dermatologie, septembre 2017

⁶ NCCN Guidelines, Melanoma Version 2.2018 - January 19, 2018

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Les soins de support seuls.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger :

Dans l'indication « traitement du mélanome malin disséminé », MUPHORAN est enregistré dans 14 autres pays européens (cf. Tableau ci-après). Cette spécialité n'a pas d'AMM aux USA.

Pays	AMM dans l'indication « Traitement du mélanome malin disséminé »	
	Evaluation en cours ou modifications actées	Indications et condition(s) particulières
Autriche	06/06/1994	Idem France
Belgique	11/02/2002	
Bulgarie	26/08/1996	
Espagne	03/11/1999	
Grèce	04/04/1996	
Hongrie	18/10/1995	
Italie	06/04/2001	
Lettonie	10/04/2002	
Luxembourg	29/06/1994	
Pologne	02/03/2000	
Portugal	03/12/1990	
République Tchèque	11/06/1997	Idem France
Roumanie	28/02/1992	
Slovaquie	05/06/1997	

► **Prise en charge (selon les informations fournies par le laboratoire) :**
MUPHORAN est pris en charge dans 9 des 14 pays dans lesquels il est enregistré.

Pays	Prise en charge	
	Oui (date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Autriche	Oui (02/1995)	Mélanome malin disséminé (y compris dans les localisations cérébrales)
Belgique	Oui (11/2005)	Mélanome malin disséminé sans métastases cérébrales
Espagne	Oui (11/1999)	Mélanome malin disséminé (y compris dans les localisations cérébrales)
Grèce	Oui (04/1998)	
Italie	Oui (05/2011)	
Portugal	Oui (12/1990)	
République Tchèque	Oui (07/1998)	
Slovaquie	Oui (03/2000)	
Hongrie	Oui (10/1996)	
Royaume-Uni*	Sans objet	Sans objet
Allemagne*	Sans objet	Sans objet
Pays-Bas*	Sans objet	Sans objet

* : MUPHORAN n'est pas enregistré dans ces pays.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS DANS LE MELANOME

Date de l'avis (motif de la demande)	01/02/2006 Renouvellement d'inscription
SMR	<p>Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique</p> <p>La fotémustine entre dans le cadre d'un traitement à visée palliative. Il n'y a pas de traitement curatif du mélanome à ce stade. Le traitement palliatif conventionnel reste la chimiothérapie par la dacarbazine (niveau de preuve B). La supériorité des polychimiothérapies par rapport à la dacarbazine seule n'a pas été démontrée (niveau de preuve B). La dacarbazine, le temozolomide et la fotémustine utilisés en monothérapie induisent une réponse dans 18 à 24% des cas.</p> <p>D'après l'expertise de l'INCa, la fotémustine garde une place majeure dans le traitement du mélanome malin disséminé.</p> <p>Les effets secondaires de la fotémustine sont principalement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - thrombopénie et leucopénie - nausées et vomissements - élévations modérées et transitoires des transaminases, des phosphatases alcalines et de la bilirubine <p>Le rapport efficacité / effets indésirables de MUPHORAN est moyen.</p> <p>Conclusion du service médical rendu</p> <p>Le service médical rendu de MUPHORAN est important dans les mélanomes malins disséminés</p>
ASMR	<i>La Commission de la transparence ne s'est pas prononcée sur l'ASMR</i>

Date de l'avis (motif de la demande)	09/07/2014 (Réévaluation de l'ASMR suite à la saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Offre de Soins du 10 octobre 2013 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale)
SMR	important dans le mélanome, uniquement en cas de métastases cérébrales
ASMR	Prenant en compte à la fois : <ul style="list-style-type: none"> - les données disponibles fondées principalement sur une étude comparative versus dacarbazine ayant montré un gain modeste en termes de pourcentage de réponse globale, sans gain établi sur les critères cliniques tels que la survie sans progression ou la survie globale, et <ul style="list-style-type: none"> - l'évolution de la stratégie thérapeutique avec une place de plus en plus restreinte de la chimiothérapie au profit des thérapies ciblées et de l'immunothérapie, la Commission considère que MUPHORAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge du mélanome métastatique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Dans le mélanome métastatique, MUPHORAN est un traitement à utiliser uniquement en présence de métastases cérébrales, en seconde ou en première intention.

09 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni un dossier comportant :

- un rappel des données déjà évaluées par la Commission :
 - 5 études de phase II non comparatives (avis du 09/07/2014),
 - une étude de phase III comparative versus dacarbazine⁷ (avis du 01/02/2006 et du 09/07/2014)
- 2 publications non prises en compte par la Commission car portant sur une utilisation hors AMM : en association à l'ipilimumab⁸ et ou au vémurafénib⁹.

Aucune nouvelle donnée n'a été fournie.

09.1 Efficacité

Avant la mise à disposition de l'immunothérapie et des thérapies ciblées à partir de 2012, la chimiothérapie (dont la dacarbazine et la fotémustine) était couramment utilisée dans les premières lignes de traitement, malgré l'absence d'effet démontré sur la survie. Depuis leur arrivée en 2012, la prise en charge du mélanome métastatique a été profondément modifiée notamment par l'intégration dans l'arsenal thérapeutique :

- des anti-B-RAF (ZELBORAF ou vemurafénib¹⁰, TAFINLAR ou dabrafénib¹¹), seuls ou associés aux anti-MEK (COTELLIC ou cobimetinib¹², MEKINIST ou tramétinib¹³),

⁷ Avril MF et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma : a phase III study. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 1118-25

⁸ Di Giacomo AM, Ascierto PA, Queirolo P et al. Three-year follow-up of advanced melanoma patients who received ipilimumab plus fotemustine in the Italian Network for Tumor Biotherapy (NIBIT)-M1 phase II study. Ann Oncol 2015;26:798-803

⁹ Queirolo P, Spagnolo F, Picasso V et al. Combined vemurafénib and fotemustine in patients with BRAFV600 melanoma progressing on vemurafénib. Oncotarget 2018;9 :12408-417

¹⁰ Avis de la commission de la Transparence relatif à ZELBORAF en date du 03/10/2012

¹¹ Avis de la commission de la Transparence relatif à TAFINLAR en dates du 07/05/2014 et du 30/11/2016

¹² Avis de la commission de la Transparence relatif à COTELLIC en date du 16/03/2016

¹³ Avis de la commission de la Transparence relatif à MEKINIST en date du 20/01/2016

- de l'immunothérapie : YERVOY (ipilimumab)¹⁴, OPDIVO (nivolumab)¹⁵ et KEYTRUDA (pembrolizumab)^{16,17}.

Ces nouveaux traitements ont été principalement évalués en comparaison à la dacarbazine, considérée à l'époque comme le traitement de référence. Du fait de la démonstration d'une efficacité supérieure en termes de survie sans progression et/ou de survie globale, ils ont supplanté la dacarbazine. La place dans la stratégie thérapeutique des agents cytotoxiques, dont la dacarbazine et la fotémustine, est désormais en dernière ligne de traitement.

Les données cliniques fournies dans le dossier du laboratoire ne reflétant plus la pratique actuelle, elles ne permettent pas d'évaluer l'intérêt et/ou l'apport de la fotémustine après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées. Par conséquent, elles ne seront pas retenues dans le cadre de cette évaluation.

Il est à noter qu'une étude randomisée, ouverte, comparative versus la dacarbazine, un comparateur cliniquement pertinent, est disponible dans le traitement du mélanome métastatique dont 19% des patients avaient des métastases cérébrales⁷. Cette étude, publiée en 2004 a déjà été évaluée par la commission de la Transparence à l'occasion de l'évaluation de la fotémustine (MUPHORAN) en 2006 et en 2014¹⁸. Toutefois, les patients inclus étaient en première ligne de traitement, ce qui ne reflète plus la prise en charge actuelle. Les principaux résultats de cette étude, sont rappelés ci-après à titre descriptif :

« les résultats de l'essai randomisé ayant comparé la fotémustine à la dacarbazine chez 229 patients adultes non prétraités atteints d'un mélanome malin disséminé a montré, à l'issue du traitement d'entretien, un pourcentage de réponse à la fotémustine supérieur à celui de la dacarbazine : 15,2% versus 6,8%, $p=0,043$.

Aucune différence n'a été observée entre la fotémustine et la dacarbazine en termes de :

- durée médiane de réponse : 5,8 mois dans le groupe fotémustine et 6,9 mois dans le groupe dacarbazine,
- temps médian jusqu'à progression : 1,8 mois dans le groupe fotémustine et de 1,9 mois dans le groupe comparateur,
- durée médiane de survenue de métastases cérébrales chez les patients sans métastase cérébrale à l'inclusion : 22,7 mois dans le groupe fotémustine et de 7,2 mois dans le groupe dacarbazine ($p= 0,059$),
- médiane de survie globale (7,3 versus 5,6 mois, $p=0,067$),
- qualité de vie évaluée à l'aide du questionnaire QLQ-C30. »

La toxicité hématologique a été plus fréquente dans le groupe fotémustine que dans le groupe dacarbazine :

- neutropénies de grades 3-4 : 51% versus 5%,
- thrombopénies de grades 3-4 : 43% versus 6%.

Les données disponibles (y compris en cas de métastases cérébrales) sont insuffisantes pour objectiver la supériorité de la fotémustine par rapport à la dacarbazine.

09.2 Effets indésirables

9.2.1 Données issues des PSUR

Selon les données les plus récentes issues d'un PSUR couvrant la période du 15/08/2011 au 01/02/2017 :

- 2 risques identifiés (toxicité de la moelle osseuse et leucémie myéloïde aiguë) ont été classés en risques importants identifiés ;
- 2 populations spécifiques (population des femmes enceintes ou allaitantes et population pédiatrique) ont été ajoutées en information manquante sur la base des données précliniques

¹⁴ Avis de la commission de la Transparence relatif à YERVOY en dates du 14/12/2011, 06/11/2013 et 19/11/2014

¹⁵ Avis du Collège de la HAS relatif à OPDIVO en date du 13/01/2016

¹⁶ Avis du Collège de la HAS relatif à KEYTRUDA en date du 16/03/2016

¹⁷ Avis de la commission de la Transparence relatif à la réévaluation de KEYTRUDA en date du 03/05/2017

¹⁸ Avis de la commission de la transparence relatif à MUPHORAN en dates du 01/02/2006 et du 09/07/2014

disponibles et en l'absence de données cliniques dans ces 2 populations (cf. Tableau ci-dessous) ;

- 410 événements indésirables ont été rapportés de manière spontanée chez 160 patients. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : thrombopénie (13%), leucopénie (4,6%), neutropénie (3,6%) et anémie (3,6%).

Aucune modification du RCP n'a été proposée par le laboratoire à l'issue de l'analyse des données présentées dans ce PSUR.

9.2.2 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité »

Au cours des essais cliniques, les principaux effets indésirables ont été d'ordre hématologique, pouvant toucher les 3 lignées. Cette toxicité est retardée et caractérisée par une anémie (14%) ainsi que par une thrombopénie (40,3%) et par une leucopénie (46,3%) dont le nadir survient respectivement 4 à 5 semaines et 5 à 6 semaines après la première administration au cours du traitement d'attaque. Des pancytopénies peuvent survenir.

L'hématotoxicité et la toxicité gastro-intestinale sont plus sévères chez les sujets de plus de 60 ans. »

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés sont listés ci-dessous par classe de système d'organe et par fréquence : très fréquent (>1/10) ; fréquent (>1/100, <1/10) ; peu fréquent (>1/1000, <1/100) ; rare (>1/10 000, <1/1000) ; très rare (<1/10 000) ; inconnu (ne peut être estimé d'après les données disponibles).

MedDRA Système-organe	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Thrombopénie
		Leucopénie (grade 3-4)
		Anémie (grade 3-4)
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Troubles neurologiques transitoires et sans séquelle (troubles de la conscience, paresthésies, agueusie)
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées Vomissements modérés dans les 2 heures qui suivent l'injection
	Fréquent	Diarrhées
		Douleurs abdominales
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Elévations modérées, transitoires et réversibles des transaminases
		Elévations modérées, transitoires et réversibles des phosphatases alcalines
		Elévations modérées, transitoires et réversibles de la bilirubine.
	Inconnu	Hépatite cytolytique, cholestatique ou mixte
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Prurit
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Elévation transitoire de l'urée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Episode fébrile
		Phlébite (tuméfaction, douleur, rougeur de la veine) au point d'injection en cas d'extravasation (voir rubrique 4.4)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

De rares cas de toxicité pulmonaire (syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte) ont été observés en association avec la dacarbazine (voir rubrique 4.5 du RCP). Une toxicité pulmonaire à type de pneumopathie interstitielle a également été rapportée avec la fotémustine. »

Il est également précisé dans le RCP que cette toxicité pulmonaire a été observée lorsque la fotémustine a été associée simultanément, le même jour, à des doses élevées de dacarbazine. Par conséquent, l'administration simultanée doit être évitée.

« Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)

Les agents antinéoplasiques et particulièrement les agents alkylants ont été associés à un risque potentiel de syndrome myélodysplasique et de leucémie myéloïde aiguë. A doses cumulées élevées, de rares cas ont été rapportés avec MUPHORAN, en association ou non avec d'autres chimiothérapies, avec ou sans radiothérapie. »

09.3 Données d'utilisation

Les données de vente de MUPHORAN en UCD (unité commune de dispensation), issues du GERS Base HOPITAL, sont présentées dans le tableau ci-dessous. Elles suggèrent une diminution des volumes de vente toutes indications confondues.

Tableau : Données de vente GERS Base HOPITAL, données à fin Juillet 2017

GERS hôpital, en UCD (unités communes de dispensation)	07/2014 CM12	07/2015 CM12	07/2016 CM12	07/2017 CM12
MUPHORAN	4 023	2 783	2 215	2 086

09.4 Stratégie thérapeutique

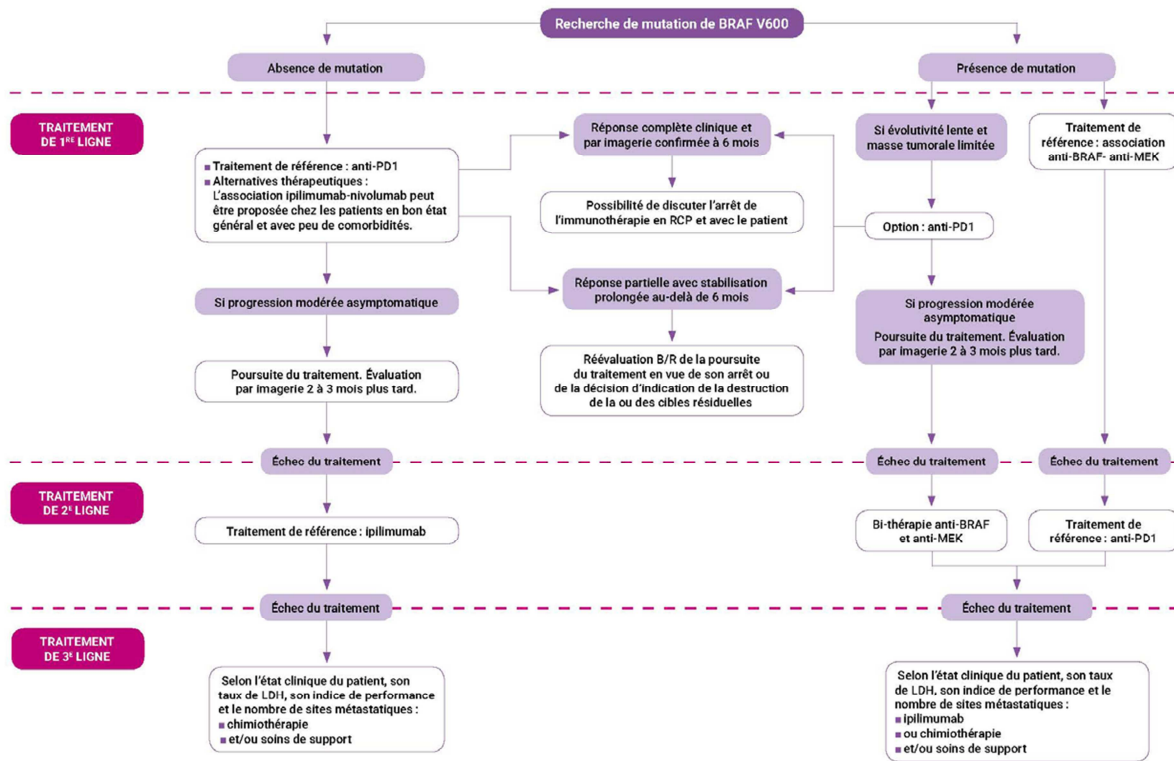
La prise en charge actuelle du mélanome avancé (non résecable ou métastatique), est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou non d'une mutation B-RAF de la tumeur^{5,6}:

- en l'absence de mutation B-RAF (B-RAF sauvage), le nivolumab (OPDIVO) ou le pembrolizumab (KEYTRUDA) sont recommandés en 1^{ère} ligne de traitement. L'association de l'ipilimumab au nivolumab est une option dans un sous-groupe restreint¹⁹. En 2^{ème} ligne de traitement, l'ipilimumab (YERVOY) représente une option thérapeutique bien qu'il n'existe pas de données sur l'efficacité des anti-CTL4 (ipilimumab) après progression sous anti-PD1. En cas d'échappement, la chimiothérapie (dont la dacarbazine ou la fotémustine) ou les soins de support se discutent en troisième ligne. Selon les caractéristiques du patient et les toxicités apparues sous immunothérapie, l'utilisation de la chimiothérapie peut également se discuter dès la seconde ligne en alternative à l'ipilimumab.
- en cas de mutation B-RAF, le traitement de première ligne repose sur une bithérapie ciblée (association d'un inhibiteur de B-RAF et d'un anti-MEK) : dabrafenib (TAFINLAR) associé à trametinib (MEKINIST) ou vemurafenib (ZELBORAF) associé à cobimetinib (COTELLIC). Dans certains cas, l'utilisation d'une immunothérapie par anti PD-1 pourrait être proposée. En 2^{ème} ligne de traitement, après échec de la bithérapie ciblée, l'utilisation d'un anti PD1, le nivolumab (OPDIVO) ou bien le pembrolizumab (KEYTRUDA), sont recommandés. En troisième ligne, l'ipilimumab peut être proposé. Une chimiothérapie, (dont la dacarbazine ou la fotémustine), ou les soins de support se discutent en quatrième ligne de traitement. Selon les caractéristiques du patient et les toxicités apparues sous immunothérapie, l'utilisation de la chimiothérapie peut également se discuter en troisième ligne en alternative à l'ipilimumab.

¹⁹ Cette option ne peut être proposée que dans le cadre d'une RCP à une population sélectionnée atteinte d'un mélanome au stade avancé : patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté et ne présentant pas de métastase cérébrale active, cf avis de la Commission de la Transparence relatif à OPDIVO en date du 3 mai 2017.

Les recommandations actualisées de la Société Française de Dermatologie publiées en septembre 2017 sur les traitements des patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV présentent l'arbre décisionnel ci-dessous.

ARBRE DE DÉCISION 1. TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DE 1^{RE} LIGNE, DE 2^E LIGNE ET DE 3^E LIGNE DES MÉLANOMES CUTANÉS MÉTASTATIQUES NON RÉSECABLES (STADE III INOPÉRABLE ET STADE IV) HORS MÉTASTASE CÉRÉBRALE



Selon ces recommandations, les polychimiothérapies n'ont toujours pas de place actuellement dans le traitement du mélanome métastatique.

Place de la fotémustine dans la stratégie thérapeutique :

Depuis l'arrivée de l'immunothérapie et des thérapies dites ciblées, la chimiothérapie, dont la fotémustine, n'a plus de place dans le traitement de première ligne du mélanome au stade avancé.

Selon l'état général du patient, la monochimiothérapie garde une place limitée au traitement de recours du mélanome avancé en :

- deuxième ou troisième ligne après échappement de l'immunothérapie, en l'absence de mutation B-RAF ;
- troisième ou quatrième ligne après échappement de la bithérapie par anti-B-RAF et anti-MEK puis de l'immunothérapie, en cas de mutation B-RAF.

En fonction du profil du patient, notamment ceux en mauvais état général et ayant des comorbidités et/ou avec LDH élevées, le recours aux seuls soins de support doit être discuté à ce stade de la prise en charge.

Parmi les chimiothérapies disponibles dans le traitement de recours du mélanome avancé, la fotémustine représente une alternative à la dacarbazine notamment en cas de métastases cérébrales.

La fotémustine en association à une autre chimiothérapie (y compris à la dacarbazine) n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique du mélanome au stade avancé.

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

010.1 Service Médical Rendu

► Le mélanome est un cancer cutané à fort potentiel métastatique, qui peut, lorsqu'il est avancé, se compliquer de métastases et engager le pronostic vital à court ou moyen terme.

► Il s'agit d'un traitement spécifique du mélanome à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité MUPHORAN (fotémustine) est considéré comme :

- moyen en monothérapie
- mal établi en association à une autre chimiothérapie (y compris la dacarbazine).

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité du mélanome avancé,
- de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence d'impact attendu en termes de morbi-mortalité au vu des données cliniques disponibles et des stratégies thérapeutiques existantes et en termes de qualité de vie,
- de la transposabilité des résultats des études disponibles à la pratique clinique qui n'est plus possible du fait de l'évolution de la stratégie thérapeutique,
- de l'absence d'impact sur l'organisation des soins ;

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

► Au même titre que la dacarbazine, la monothérapie par fotémustine n'a plus de place en première ligne de traitement dans la stratégie thérapeutique du mélanome avancé. Elle garde une place limitée en tant que traitement de recours après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF (cf. paragraphe 09.4 Stratégie thérapeutique).

L'association de la fotémustine à une autre chimiothérapie (y compris la dacarbazine) n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique du mélanome avancé, quelle que soit la ligne de traitement.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MUPHORAN dans la prise en charge du mélanome au stade avancé est :

- **modéré en traitement de recours et en monothérapie après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF (cf. paragraphe 09.4 Stratégie thérapeutique),**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations, notamment en première ligne de traitement et en association à une autre chimiothérapie (quelle que soit la ligne de traitement).**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

► **En monothérapie et en traitement de recours après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF**

Au regard de l'évolution de la stratégie thérapeutique et en l'absence de donnée clinique en cas d'échappement des immunothérapies et/ou des thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF, la Commission considère que la spécialité MUPHORAN (fotémustine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la prise en charge du mélanome au stade avancé.

► **Dans les autres situations, notamment en première ligne de traitement et en association (quelle que soit la ligne de traitement)**

Sans objet

010.3 Population cible

La population cible de la fotémustine dans le traitement du mélanome avancé ou métastatique correspond à la population qui, selon son état général, ses comorbidités et le taux de LDH est :

- soit en deuxième ou troisième ligne après échappement de l'immunothérapie, en l'absence de mutation B-RAF ;
- soit en troisième ou quatrième ligne après échappement de la bithérapie par anti-B-RAF et anti-MEK puis de l'immunothérapie, en cas de mutation B-RAF.

Aucune donnée précise n'est disponible pour estimer :

- le nombre de patients selon la ligne de traitement après échec d'un traitement par immunothérapie et/ou par anti-B-RAF et anti-MEK conformément à la stratégie thérapeutique actuelle
- la proportion de patients éligibles à un traitement par chimiothérapie, telle que la fotémustine, à ce stade de la maladie et au regard des alternatives.

Par conséquent, en l'état actuel des données, la Commission de la transparence considère qu'il n'est pas possible de calculer avec précision la population cible de la fotémustine dans le cadre d'un traitement de recours du mélanome au stade avancé.

010.4 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées aux Collectivités et divers services publics de la spécialité MUPHORAN dans le traitement de recours du mélanome au stade avancé, après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées aux Collectivités et divers services publics de la spécialité MUPHORAN dans les autres situations, notamment en première ligne de traitement du mélanome au stade avancé et en association à une autre chimiothérapie (quelle que soit la ligne de traitement).