

ATU de cohorte POTELIGEO®
Résumé du rapport de Synthèse N°1
POTELIGEO (Mogamulizumab) 4mg/mL, solution à diluer pour perfusion
Période du 08 Mars 2019 au 1^{er} Octobre 2019 (fin de l'ATU de cohorte)

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 8 novembre 2018 une Autorisation Temporaire d'Utilisation dite « de cohorte » (ATUc) à Kyowa Kirin Pharma France pour POTELIGEO® 4mg/mL, solution à diluer pour perfusion (mogamulizumab). L'ATUc a pris fin le 1^{er} Octobre 2019 en accord avec l'ANSM.

Le mogamulizumab est une immunoglobuline IgG1 de type kappa humanisée défucosylée qui se lie sélectivement au CCR4, un récepteur des chimiokines CC couplé à une protéine G, qui est impliqué dans la migration des lymphocytes vers différents organes, dont la peau, ce qui entraîne une déplétion des cellules cibles. Le récepteur CCR4 est exprimé à la surface de certaines cellules tumorales, y compris dans les néoplasies malignes à cellules T telles que le MF et le SS dans lesquels l'expression de CCR4 est inhérente.

Dans le cadre de l'ATU de cohorte, POTELIGEO® était indiqué dans :

- le traitement du mycosis fongoïde de stades III à IV non transformé y compris le syndrome de Sézary chez l'adulte après échec d'au moins un traitement systémique antérieur.
- le traitement du mycosis fongoïde stades IB-II non transformé réfractaire chez l'adulte après échec d'au moins 2 traitements systémiques antérieurs.

Ce résumé présente les données contenues dans les observations de pharmacovigilance et les fiches de suivi médical recueillies au cours de la période ATU, du 08 Mars 2019 au 1^{er} Octobre 2019 (fin de l'ATU de cohorte).

1- POPULATION DES PATIENTS

Un total de 39 médecins prescripteurs spécialisés en dermatologie et onco-hématologues ont participé à l'ATUc. Parmi les 102 demandes d'accès au traitement envoyées par les centres pour l'ATUc, 101 ont été approuvées par Kyowa Kirin Pharma. Sur les 101 demandes d'accès au traitement validées, 35 patients avaient une ATU nominative précédemment accordée par l'ANSM.

Une fiche d'initiation dans le cadre de l'ATUc a été reçue pour 32 patients.

	Total
Demande d'accès au traitement	102 (101 validées)
Fiche d'initiation au traitement (ATUc)	32
Visite M1	11
Visite M3	14
Visite M6	6
Fiche d'arrêt de traitement	19
Total (en excluant les fiches de demandes d'accès au traitement)	82

2- DONNEES CLINIQUES

2.1 Caractéristiques de base des patients validés dans l'ATUc

Un peu plus de la moitié des patients étaient des hommes (55,4%, n=56). L'âge moyen des patients était de 68.9 ± 10.4 ans. 35 patients (34.7% des patients inclus) souffraient de Mycosis Fongoïde tandis que les 66 autres patients (65.3%) présentaient le syndrome de Sézary. La majorité des patients étaient à un stade avancé de la maladie au moment de la demande d'accès au traitement (85.1% au stade III ou au stade IV).

Concernant la prise antérieure de mogamulizumab : environ un tiers des patients inclus ont reçu du mogamulizumab (37 patients, 36.6%) avant l'inclusion dans l'ATU de cohorte.

Le délai médian entre la date d'administration du mogamulizumab antérieur et la date de demande d'accès au traitement était de 76 jours, et le délai médian entre la demande d'accès au traitement et l'acceptation était de 2 jours.

Enfin, la majorité des patients présentait une sérologie de l'hépatite B négative (96%) et avait une méthode de contraception efficace (87.1%).

2.2 Initiation du traitement

Au total, 32 fiches d'initiations ont été remplies dans le cadre de l'ATU de cohorte pour 32 patients. Le délai entre la demande d'accès et l'initiation était de 22.8 jours en moyenne. Tous les patients se sont vu prescrire une posologie de 1mg/kg à l'initiation du traitement. Ces patients ont reçu en majorité (93.5%) une prémédication par un antipyrétique et un antihistaminique avant leur première administration de mogamulizumab, comme recommandé.

L'ancienneté du diagnostic initial lors de la demande d'accès au traitement était en moyenne de 4.0 ans (± 4.1). Le score mSWAT moyen reporté était de 85.6 (± 69.1), le score EVA moyen d'évaluation du prurit de 23.2 mm (± 29.4) et le score total DLQI moyen de 9.6 (± 7.6).

Le taux de lymphocytes par mm³ moyen était de 1629.5 (± 1410.5) et le nombre de cellules de Sézary par micro litre moyen était de 1382.5 (± 2375.7).

2.3 Données de suivi

Au total, 11 fiches de suivi M1, 14 fiches de suivi M3 et 6 fiches de suivi M6 ont été remplies et analysées (31 fiches de suivi au total pour 27 patients).

La posologie était de 1mg/kg sur toutes les fiches de suivi remplies.

Le traitement a été poursuivi après la visite dans la majorité des cas (96.7%), avec la posologie initiale : 1mg/kg dans 100% des cas.

Le score mSWAT moyen reporté était de 24.0 (± 34.5) à M1 (7 données disponibles), 38.5 (± 43.9) à M3 (8 données) et 8.3 (± 14.6) à M6 (4 données).

Le score EVA moyen d'évaluation du prurit était de 8.7 mm (± 8.9) à M1 (9 données), 15.9 mm (± 22.0) à M3 (11 données) et 5.0 mm (± 7.8) à M6 (6 données).

Le score total DLQI moyen était de 5.4 (± 4.6) à M1 (7 données), 3.0 (± 2.8) à M3 (6 données) et 3.3 (± 3.5) à M6 (3 données).

Le taux de lymphocytes par mm³ moyen était de 610.0 (± 550.1) à M1 (10 données), 987.6 (± 991.0) à M3 (14 données) et 1526.7 (± 1674.8) à M6 (6 données).

Le nombre de cellules de Sézary par micro litre moyen était de 35.2 (± 25.9) à M1 (6 données), 1243.9 (± 1485.9) à M3 (7 données) et 902.0 (± 2011.3) à M6 (5 données).

2.4 Arrêt de traitement

Au total, 19 fiches d'arrêts de traitement ont été remplies. La posologie lors de l'arrêt du traitement était de 1mg/kg pour tous les arrêts rapportés.

La durée de traitement était de 84.5 jours en moyenne (\pm 85.6), soit un peu moins de 3 mois. Les motifs de l'arrêt de traitement étaient une progression de la maladie dans 11 cas sur 19 (58%). Les autres motifs rapportés étaient : un décès (2 cas), un EI (2 cas), une rémission de la maladie (2 cas), une décision du patient (1 cas) et une raison autre qui a induit un arrêt temporaire (Erreur de posologie d'administration, 1 cas).

2.5 Données de Pharmacovigilance

Un total de 41 cas de pharmacovigilance dont 31 cas graves (75,6 %), incluant 3 cas d'évolution fatale (7.3 %) ont été rapportés au cours de la période de référence de ce rapport.

Ces 41 cas rapportent un total de 94 effets indésirables. Parmi ces 94 effets indésirables, 66 ont été considérés graves selon les critères ICH E2A, dont 57 ont été évalués inattendus.

Nombre de cas	Nombre de cas graves	Nombre de cas d'évolution fatale
41	31	3

3- CONCLUSION

Après analyse des effets indésirables rapportés au cours de l'ATU de cohorte, aucun nouveau risque ou signal n'a été identifié avec POTELIGEO®. La nature et la gravité des effets indésirables rapportés sont cohérentes avec le profil de sécurité connu du mogamulizumab dans le traitement des patients adultes présentant un Mycosis Fongoïde ou un Syndrome de Sézary et ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur. Il convient néanmoins de noter qu'au cours de l'ATU POTELIGEO®, une infection cutanée mycotique rare à histoplasmosé a été rapportée chez un patient traité pour un syndrome de Sézary. Le lien de causalité a été évalué comme peu probable. Par ailleurs, un cas de réactivation asymptomatique de l'hépatite B a été rapporté et évalué comme possiblement relié au mogamulizumab. Le risque accru d'infection grave et/ou de réactivation virale est connu avec le mogamulizumab et cette information est correctement adressée dans le RCP de POTELIGEO®. Il semble cependant important de rappeler qu'en raison de ce risque chez les patients traités par le mogamulizumab, une association avec des immunomodulateurs systémiques ou d'autres traitements autorisés du MF ou du SS n'a pas été étudiée et n'est donc pas recommandée. 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.

A ce jour, les données recueillies dans le cadre du suivi de pharmacovigilance de l'ATU confirment le rapport bénéfice/risque positif du mogamulizumab dans la population traitée. Le profil de sécurité du mogamulizumab est considéré comme étant correctement décrit dans l'information de sécurité de référence du produit. Aucune mise à jour n'est envisagée.

L'ATU de cohorte ayant cessé de produire ses effets le 1er octobre 2019, POTELIGEO® peut aujourd'hui être acheté, fourni, pris en charge et utilisé au profit des patients dans le cadre d'un dispositif pérenne, dans l'attente de l'obtention de son prix et de sa parution au Journal Officiel. Dans ce contexte, Kyowa Kirin Pharma continue de surveiller la tolérance de POTELIGEO® au travers d'activités de pharmacovigilance dites de routine, ces mesures étant jugées suffisantes pour gérer le profil de sécurité du mogamulizumab. Aucune mesure additionnelle de réduction du risque n'est jugée nécessaire à ce jour.