

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

TARGRETIN (bexarotène), rétinoïde**Pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge du lymphome cutané T épidermotrope au stade avancé et réfractaire à au moins un traitement systémique**

L'essentiel

- ▶ TARGRETIN a l'AMM dans les manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes (LCT) au stade avancé et réfractaires à au moins un traitement systémique. Il s'agit donc d'un traitement de deuxième intention ou plus.
- ▶ Son efficacité en termes de réponse tumorale est difficilement quantifiable.
- ▶ Une dyslipidémie survient dans environ deux tiers des cas et une hypothyroïdie dans environ un tiers des cas.
- ▶ TARGRETIN administré par voie orale, déjà disponible à l'hôpital, sera désormais accessible en ville.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement dépend du type de lymphome cutané T épidermotrope (essentiellement mycosis fongoïde et syndrome de Sézary) et du stade de la maladie. Aucun traitement curatif n'est actuellement disponible, à l'exception de la greffe allogénique de cellules souches, qui ne peut être proposée que dans de rares situations d'échec thérapeutique, en cas de maladie avancée et chez des patients jeunes.
- Aux stades précoces (IA, IB, IIA) et en l'absence d'atteinte extra-cutanée, un traitement local est généralement proposé. Il inclut la photothérapie, la radiothérapie, les dermocorticoïdes, des badigeons de chlorméthine (CARYOLYSINE) ou de carmustine (BICNU) en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'échec à la CARYOLYSINE topique.
- Aux stades avancés (IIB à IVB), les données d'efficacité, étant de faible niveau de preuve, ne permettent pas de privilégier une thérapeutique plutôt qu'une autre.

Lorsque le nombre de tumeurs est faible, la radiothérapie est utilisée.

Dans les autres cas, un traitement systémique est nécessaire, parfois associé à un traitement local. Les traitements systémiques comprennent généralement en première intention l'interféron alpha ou le méthotrexate à faible dose. En cas d'échec, peuvent être proposés : doxorubicine liposomale, gemcitabine, chlorambucil ± prednisone et photophérèse.

Dans les formes très évolutives et en cas de lésions disséminées, une polychimiothérapie telle que le protocole CHOP est envisagée. Il s'agit d'un traitement de dernier recours en raison de sa toxicité et qui n'induit qu'une rémission partielle et transitoire sans prolonger la survie.

- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

Dans le cadre des manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes, TARGRETIN représente une alternative thérapeutique de deuxième ligne (ou plus) pour les stades avancés mais encore peu évolutifs chez les patients réfractaires à au moins un traitement systémique.

Données cliniques

Les données ont déjà été examinées par la Commission de la transparence en 2002 et 2007. Elles sont issues d'une étude non comparative ayant inclus 93 patients (âge médian 60 ans) atteints d'un lymphome cutané T épidermotrope à un stade avancé et réfractaire à au moins un autre traitement systémique (médiane 2), dont interféron (59 %), méthotrexate (38 %), polychimiothérapies (25 %), corticoïdes systémiques (25 %) et photophérèse (22 %). Parmi ces patients, 61 ont été traités par bexarotène, en monothérapie, à une posologie initiale de 300 mg/m²/j correspondant à celle validée par l'AMM, et ont été analysés.

- Selon l'évaluation du médecin, le pourcentage de réponses tumorales globales (complètes ou partielles) a été de 51 % (31/61), dont 3 % (2/61) de réponses complètes. Selon un score composite, le pourcentage de réponses tumorales globales (complètes ou partielles) a été de 31 % (19/61), dont 7 % (4/61) de réponses complètes.
- Les événements indésirables les plus fréquents ont été des anomalies lipidiques (hypertriglycémie [79 %] et hypercholestérolémie [28 %]), des troubles thyroïdiens (hypothyroïdie [29 %]) et une leucopénie (20 %), ce qui impose une surveillance étroite, notamment de la fonction thyroïdienne, du bilan lipidique et de la numération des globules blancs.

Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie, d'hématologie et d'oncologie médicale.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par TARGRETIN est important.
- Compte tenu :
 - du faible niveau de preuve des données d'efficacité (étude non comparative, analyse d'un sous-groupe) et du risque d'hyperlipidémie et d'hypothyroïdie ;
 - de l'absence de nouvelles données comparatives depuis les précédents avis de la Commission (2002 et 2007) permettant d'apprécier l'apport thérapeutique de cette spécialité dans la prise en charge actuelle ;la Commission considère que, dans le cadre d'un remboursement en ville, TARGRETIN est un moyen thérapeutique supplémentaire qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans le cadre de son indication.
- Avis favorable au remboursement en ville.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

