



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

27 janvier 2010

**TORISEL 25 mg/ml, solution à diluer et diluant pour solution pour perfusion**  
**Boîte de 1 flacon de solution à diluer et 1 flacon de diluant (CIP 571 783-7)**

Laboratoire WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE

Temsirolimus

Code ATC : L01XE09

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Date de désignation de médicament orphelin dans le traitement du lymphome des cellules du manteau : 06 novembre 2006

Date de l'AMM (européenne centralisée) : 19 novembre 2007

Date de l'extension d'indication : 21 août 2009

Motif de la demande : Inscription Collectivités dans l'extension d'indication « traitement des patients adultes atteints de lymphome des cellules du manteau en rechute et/ou réfractaire »

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Temsirolimus

### 1.2. Indications

« Carcinome rénal (CR)

TORISEL est indiqué en traitement de première intention du carcinome rénal (CR) avancé chez les patients présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique (voir RCP).

**Lymphome des cellules du manteau (LCM)**

**TORISEL est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome des cellules du manteau (LCM) en rechute et/ou réfractaire (voir RCP). »**

### 1.3. Posologie

« Carcinome rénal

Dans le carcinome rénal avancé, la posologie recommandée de temsirolimus est de 25 mg, administrés en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 à 60 minutes une fois par semaine (voir RCP pour les instructions de dilution, d'administration et d'élimination). »

« Lymphome des cellules du manteau

**Dans le lymphome des cellules du manteau, le schéma posologique recommandé de temsirolimus est de 175 mg, administré en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes une fois par semaine pendant 3 semaines, suivi par des doses hebdomadaires de 75 mg, administrées en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes.**

**La posologie initiale de 175 mg s'est accompagnée d'une fréquence significative d'événements indésirables, et a nécessité une réduction des doses ou un espacement des perfusions chez la majorité des patients. La contribution des doses initiales de 175 mg aux résultats d'efficacité n'est actuellement pas connue. »**

« Enfants

L'utilisation chez l'enfant est rare. La tolérance et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies. Ainsi, dans l'attente d'informations supplémentaires sur l'efficacité et la tolérance, l'utilisation de TORISEL n'est pas recommandée chez l'enfant.

Patients âgés

Aucun ajustement posologique spécifique n'est recommandé.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique du temsirolimus n'est recommandé chez l'insuffisant rénal. Le temsirolimus doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir RCP).

Insuffisance hépatique

Le temsirolimus doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'utilisation du temsirolimus chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale supérieure à une valeur de 1,5 à 3 fois la limite supérieure de la normale [Normale] et ASAT supérieure à la normale) ou sévère (bilirubine totale supérieure à 3 fois la normale et ASAT supérieure à la normale) n'est pas recommandée (voir RCP). »

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2009)

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Agents antinéoplasiques
L01X	Autres agents antinéoplasiques
L01XE	Inhibiteurs de protéine kinase
L01XE09	Temsirolimus

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### Médicament de comparaison

Aucun autre inhibiteur de protéine kinase n'est indiqué dans le lymphome des cellules du manteau.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les médicaments indiqués dans les lymphomes non hodgkiniens utilisés en monothérapie ou en association ou dans le cadre de protocoles notamment :

- ADRIBLASTINE (doxorubicine) et ses génériques
- CHLORAMINOPHENE (chlorambucil)
- CORTANCYL (prednisone) et ses génériques
- ENDOXAN (cyclophosphamide)
- FARMORUBICINE (epirubicine) et ses génériques
- HOLOXAN (ifosfamide)
- NOVANTRONE (mitoxantrone) et ses génériques
- ONCOVIN (vincristine) et ses génériques
- VEPESIDE (etoposide) et ses génériques

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte une étude de phase III (3066K1-305-WW)<sup>1</sup>.

#### 3.1. Efficacité

Etude randomisée ouverte ayant comparé 2 schémas posologiques de temsirolimus à une monochimiothérapie chez 162 adultes atteints de lymphome des cellules du manteau en rechute et/ou réfractaire.

##### Critères d'inclusion :

- lymphome des cellules du manteau confirmé par histologie, immunophénotypage et analyse de la cycline D1 ;
- adultes ayant reçu 2 à 7 traitements antérieurs dont au moins un agent alkylant ou une anthracycline et le rituximab et éventuellement une greffe de cellules souches hématopoïétiques ;
- indice de Karnofsky  $\geq 60\%$  ;
- espérance de vie d'au moins 3 mois.

Traitements (administrés jusqu'à progression de la maladie, constatation d'une toxicité inacceptable ou pour un maximum de 2 ans) :

- temsirolimus 175/75 I.V. : TORISEL 175 mg une fois/semaine pendant 3 semaines puis 75 mg une fois/semaine (n=54) ;
- temsirolimus 175/25 I.V. : TORISEL 175 mg une fois/semaine pendant 3 semaines puis 25 mg une fois/semaine (n=54) ;
- monochimiothérapie (par voie I.V. ou orale) laissée au choix de l'investigateur notamment fludarabine, chlorambucil, gemcitabine, cyclophosphamide, cladribine, etoposide, prednisone et dexaméthasone (n=54). Un autre médicament pouvait être utilisé après accord du promoteur.

Critère principal : survie sans progression, définie comme le temps écoulé entre la randomisation et le premier des événements suivants : progression tumorale ou décès quelle qu'en soit la cause (dans les 4 mois suivant le dernier bilan) et évaluée par un comité indépendant (oncologues et radiologues).

##### Critères secondaires :

- survie globale, définie comme étant la durée entre la date de randomisation et la survenue d'un décès quelle qu'en soit la cause,
- pourcentage de réponses objectives (réponses complètes et partielles) évaluées par un comité indépendant et par les investigateurs selon les critères issus de l'International Workshop pour les lymphomes non-hodgkiniens<sup>2</sup>.

##### Résultats

L'âge médian des patients était de 67 ans (de 39 à 88 ans). La majorité des patients était de sexe masculin (81,5%). Le stade IV (maladie disséminée) a représenté plus de 80% des patients et 85% avaient un indice de Karnofsky  $> 80\%$ .

Le diagnostic de lymphome des cellules du manteau a été confirmé chez 84% des patients. La durée médiane entre le diagnostic et la randomisation a été de 42 mois. Trois quart des patients avaient un grade histologique typique et 8% avaient une composante blastoïde. L'architecture était diffuse dans 40% des cas et nodulaire dans 24%.

<sup>1</sup> Hess G, Romaguera J. et al. Phase 3 study of patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma treated with Temsirolimus compared with investigator's choice therapy. J Clin Oncol. 2009;27:3822-3829

<sup>2</sup> Cheson BD, Horning SJ et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol 1999;17:1244-1253

Les patients avaient reçu une médiane de 3,5 protocoles de traitement auparavant (3 pour les groupes temsirolimus 175/75 et 175/25 et 4 pour le groupe monochimiothérapie). Environ 70% des patients avaient reçu entre 2 et 4 traitements antérieurs (incluant chimiothérapie et immunothérapie) et environ un tiers des patients avaient eu une radiothérapie et un tiers une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Dans le groupe monochimiothérapie au choix de l'investigateur, les traitements les plus fréquemment administrés ont été la gemcitabine I.V. (22 patients soit 41,5%) et la fludarabine (IV : 12 patients soit 22,6% ou orale : 2 patients soit 3,8 %).

La médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 4,8 mois dans le groupe temsirolimus 175/75, de 3,4 mois dans le groupe temsirolimus 175/25 et de 1,9 mois dans le groupe monochimiothérapie.

La médiane de survie sans progression n'a pas différé entre temsirolimus 175/25 vs monochimiothérapie. Un gain absolu médian de survie sans progression de 2,9 mois a été observé entre les groupes temsirolimus 175/75 et monochimiothérapie (HR=0,44 [0,25 - 0,78] ; p=0,0009). La posologie de temsirolimus comportant une dose d'entretien à 75 mg a été celle retenue par l'AMM.

Critères secondaires :

Aucune différence n'a été observée sur la médiane de survie globale :

- temsirolimus 175/75 (10,9 mois) versus monochimiothérapie (5,8 mois), HR=0,62 [0,37-1,05] ;
- temsirolimus 175/25 (8,5 mois) versus monochimiothérapie (5,8 mois), HR=0,80 [0,48-1,33].

Selon une analyse réalisée par le comité indépendant, le pourcentage de réponse objective dans le groupe temsirolimus 175/75 a été de 22,2% (dont 1,9% de réponse complète) versus 1,9% dans le groupe monochimiothérapie (p=0,0019). Cependant, l'analyse fondée sur l'évaluation par les investigateurs n'a pas montré de différence entre les deux groupes (cf tableau 1).

Tableau 1 : Résultats d'efficacité concernant la réponse objective (critère secondaire)

En ITT n (%)		Temsirolimus 175/75 (N=54)	Temsirolimus 175/25 (N=54)	Monochimiothérapie au choix de l'investigateur (N=54)
Comité indépendant	<b>Réponse objective</b>	<b>12 (22,2)</b>	<b>3 (5,6)</b>	<b>1 (1,9)</b>
	IC 95%	(11,1 ; 33,3)	(0 ; 11,7)	(0 ; 5,4)
	p	0,0019	NS	/
	Réponse non évaluable	14 (25,9)	11 (20,4)	14 (25,9)
	Réponse complète	1 (1,9)	0 (0)	1 (1,9)
	Réponse partielle	11 (20,4)	3 (5,6)	0 (0)
Investigateurs	<b>Réponse objective</b>	<b>7 (13)</b>	<b>8 (14,8)</b>	<b>1 (1,9)</b>
	IC 95%	(4 ; 21,9)	(5,3 ; 24,3)	(0 ; 5,9)
	p	NS	0,0314	/
	Réponse non évaluable	17 (31,5)	15 (27,8)	7 (13,)
	Réponse complète	2 (3,7)	1 (1,9)	0 (0)
	Réponse partielle	5 (9,3)	7 (13,0)	1 (1,9)
Maladie stable	19 (35,2)	18 (33,3)	16 (29,6)	
Progression	11 (20,4)	13 (24,1)	30 (55,6)	

Les résultats concernant le temps jusqu'à l'obtention d'une réponse, la durée de réponse, le temps jusqu'à échec du traitement et jusqu'à progression ne seront pas décrits, s'agissant d'analyses exploratoires.

### 3.2. Effets indésirables

Les données de tolérance dans l'indication du lymphome des cellules du manteau sont issues de l'étude 3066K1-305-WW (108 patients traités par temsirolimus).

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été rapportés chez 22,2% des patients du groupe temsirolimus 175/75, 16,7% du groupe temsirolimus 175/25 et 11,3% du groupe monochimiothérapie.

Le nombre de décès liés aux événements indésirables a été plus important dans les groupes temsirolimus (175/75 : 2 ; 175/25 : 3 et monochimiothérapie : 0). Un patient du groupe temsirolimus 175/75 et un du groupe temsirolimus 175/25 sont décédés d'événements indésirables considérés comme liés au traitement.

Les événements indésirables graves ont été observés plus fréquemment dans les groupes temsirolimus que dans le groupe monochimiothérapie (cf tableau 2). Les événements indésirables graves les plus fréquents dans les groupes temsirolimus ont été d'ordre général, respiratoire et digestif.

Les événements indésirables de grades 3 et 4 ont été plus fréquents dans le groupe temsirolimus 175/75 que dans le groupe monochimiothérapie (88,9% vs 67,9%), les plus fréquents ont été notamment : thrombopénie (59,3% vs 35,8%), anémie (20,4% vs 17%), neutropénie (14,8% vs 26,4%), hypokaliémie (7,4% vs 0%), mucite (5,6% vs 0%).

Tableau 2 : Nombre de patients ayant eu au moins un événement indésirable

Nombre de patients ayant eu au moins un :	Temsirolimus 175/75 (N=54)	Temsirolimus 175/25 (N=54)	Monochimiothérapie au choix de l'investigateur (N=53)
Événement indésirable	51 (94,4%)	52 (96,3%)	48 (90,6%)
Événement indésirable de grade 3 ou 4	48 (88,9%)	43 (79,6%)	36 (67,9%)
Événement indésirable grave	28 (51,9%)	27 (50,0%)	13 (24,5%)
Événement indésirable entraînant l'arrêt du traitement	18 (33,3%)	12 (22,2%)	6 (11,3%)

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe temsirolimus 175/75 ont été d'ordre hématologique (91% vs 77% dans le groupe monochimiothérapie), général (89% vs 62%), digestif (83% vs 47%), respiratoire (67% vs 49%), métabolique (65% vs 43%) et cutané (65% vs 38%).

#### Autres données :

Le RCP de TORISEL indique que la dose de charge de 175 mg s'est accompagnée d'une fréquence significative d'événements indésirables et a nécessité une réduction des doses ou un espacement des perfusions chez la majorité des patients. De ce fait, le laboratoire s'est engagé à réaliser une étude visant à comparer l'efficacité et la tolérance du schéma posologique actuellement validé (175/75 mg) à celui sans dose de charge (75 mg).

### 3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de TORISEL ont été évaluées dans une étude randomisée ouverte chez 162 adultes atteints de lymphome des cellules du manteau en échec à au moins 2 lignes de traitement.

L'objectif de l'étude était de comparer 2 schémas posologiques de temsirolimus I.V. (175 mg une fois/semaine pendant 3 semaines suivi par des doses hebdomadaires de 75 mg ou de 25 mg selon le groupe) à une monochimiothérapie laissée au choix de l'investigateur.

Environ 70% des patients avaient reçu entre 2 et 4 traitements antérieurs, un tiers avaient eu une radiothérapie et un tiers une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Les monochimiothérapies au choix de l'investigateur les plus fréquemment administrées ont été la gemcitabine (41,5%) et la fludarabine (26,4%).

La médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 4,8 mois dans le groupe temsirolimus 175/75, de 3,4 mois dans le groupe temsirolimus 175/25 et de 1,9 mois dans le groupe monochimiothérapie. Un gain absolu médian de survie sans progression de 2,9 mois a été observé entre les groupes temsirolimus 175/75 et monochimiothérapie (HR=0,44 [0,25 - 0,78] ; p=0,0009).

La médiane de survie globale n'a pas différencié entre temsirolimus 175/75 (10,9 mois) et monochimiothérapie (5,8 mois) ni entre temsirolimus 175/25 (8,5 mois) et monochimiothérapie (5,8 mois).

Le pourcentage de réponse objective, établie par un comité indépendant, a été statistiquement plus important dans le groupe temsirolimus 175/75 (22,2% dont 1,9% de réponse complète) que dans le groupe monochimiothérapie (1,9%).

Les événements indésirables de grades 3 et 4 ont été plus fréquents dans le groupe temsirolimus 175/75 que dans le groupe monochimiothérapie (88,9% vs 67,9%), en particulier la thrombopénie de grades 3 et 4 (59,3% vs 35,8%).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe temsirolimus 175/75 ont été d'ordre hématologique (91% vs 77% dans le groupe monochimiothérapie), général (89% vs 62%), digestif (83% vs 47%), respiratoire (67% vs 49%), métabolique (65% vs 43%) et cutané (65% vs 38%).

Le RCP de TORISEL indique que la dose de charge de 175 mg s'est accompagnée d'une fréquence significative d'événements indésirables et a nécessité une réduction des doses ou un espacement des perfusions chez la majorité des patients. De ce fait, le laboratoire s'est engagé à réaliser une étude visant à comparer l'efficacité et la tolérance du schéma posologique actuellement validé (175/75 mg) à celui sans dose de charge (75 mg).

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Le lymphome des cellules du manteau, caractérisé par une évolution rapide, une résistance aux traitements et des rechutes itératives, représente l'entité la plus agressive des lymphomes non hodgkiniens indolents.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;

Le rapport efficacité/effets indésirables à la posologie de 175/75 mg est moyen ;

Intérêt de santé publique attendu :

Le fardeau de santé publique des lymphomes non-hodgkiniens, dans la population des patients relevant d'un traitement par la spécialité TORISEL (lymphomes des cellules du manteau en rechute et/ou réfractaire) est faible, compte tenu du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge de cette affection constitue un besoin de santé publique (priorités du Plan Cancer, du GTNDO<sup>3</sup>) qui n'est que partiellement couvert par les thérapeutiques existantes.

Au vu des données disponibles des essais [notamment, faible quantité d'effet de TORISEL sur la survie sans progression (gain de 3 mois), apport sur la survie globale restant à démontrer, absence de données sur la qualité de vie], l'impact attendu sur la morbi-mortalité et la qualité de vie ne peut être que faible.

En conséquence, et du fait de la taille restreinte de la population concernée, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour TORISEL dans cette indication.

Il s'agit d'un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne ou plus ;

A ce stade de la maladie, il existe peu d'alternatives médicamenteuses ;

Le service médical rendu par TORISEL administré à la dose de 175 mg une fois par semaine pendant 3 semaines suivi par des doses hebdomadaires de 75 mg est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Au vu des données disponibles, la Commission considère que TORISEL apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des adultes atteints de lymphome des cellules du manteau en échec à au moins 2 traitements antérieurs.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Au sein des lymphomes non hodgkinien (LNH), certaines formes histologiques justifient une stratégie thérapeutique particulière<sup>4</sup> notamment le lymphome des cellules du manteau qui a un pronostic sombre associant une évolution rapide typique des LNH agressifs, une résistance aux traitements et des rechutes itératives caractéristiques des LNH indolents. Dans environ 60 à 70% des cas, le bilan d'extension retrouve un stade IV (maladie disséminée). Il faut noter la fréquence des atteintes extra-ganglionnaires avec une prédominance pour la moelle osseuse, le tube digestif, le foie.

Il n'existe pas de consensus pour la prise en charge thérapeutique du lymphome des cellules du manteau.

En première intention, dans les rares stades I et II, une chimiothérapie suivie de radiothérapie est habituellement indiquée en pour obtenir une longue rémission<sup>5</sup>.

<sup>3</sup> GTNDO : Groupe technique national de définition des objectifs. DGS-2003

<sup>4</sup> Guide médecin – ALD : Lymphomes non hodgkiniens ganglionnaires de l'adulte, septembre 2009

<sup>5</sup> Leitch HA, Glascoyne RD et al. Limited-stage mantle-cell lymphoma. Ann Oncol 2003;14 :1555-61

Dans les stades évolués, il n'existe pas de traitement curatif, à l'exception de la greffe de moelle allogénique mais son utilisation est restreinte en raison de l'âge des patients<sup>6</sup>.

Les chimiothérapies conventionnelles habituellement utilisées ne permettent pas d'espérer une guérison. Les plus utilisées sont le CHOP<sup>7</sup> ou les analogues nucléosidiques, fludarabine (combinée au cyclophosphamide) ou cladribine (combinée au mitoxantrone) généralement associées à une immunothérapie anti-CD20 (rituximab). Bien que le taux de réponses du R-CHOP soit proche de 90%, avec environ 40% de rémissions complètes<sup>8</sup> la rechute est inévitable. C'est pourquoi, chez les patients les plus jeunes et sans comorbidités, après un traitement d'induction ayant entraîné une rémission complète ou une très bonne rémission partielle, une intensification thérapeutique suivie d'une greffe autologue de cellules souches peut être proposée.

Dans les situations de rechutes, chez les sujets jeunes qui n'auraient pas été intensifiés, une greffe pourrait être envisagée. Chez les sujets âgés, une immuno-chimiothérapie à base de rituximab, fludarabine, cyclophosphamide pourrait être une alternative dans le cadre de protocoles thérapeutiques temporaires.

Une monothérapie par VELCADE (bortezomib) a été validée aux USA en 2006<sup>9</sup> chez les patients ayant eu au moins un traitement antérieur.

En l'état actuel des données, TORISEL représente une nouvelle modalité de prise en charge des adultes atteints de lymphome des cellules du manteau en échec à au moins 2 traitements antérieurs.

#### **4.4. Population cible**

La population cible de TORISEL est représentée par les patients ayant un lymphome des cellules du manteau en rechute et/ou réfractaire c'est-à-dire en échec à au moins 2 traitements antérieurs (conformément aux critères d'inclusion de l'étude pivot).

En 2005, l'incidence des lymphomes malins non hodgkiniens a été de 10 224 cas<sup>10</sup>.

Le lymphome des cellules du manteau représente 5 à 10% des lymphomes non hodgkiniens<sup>11</sup> soit 500 à 1 000 personnes.

Dans un délai variable, la quasi-totalité des patients atteints de lymphome des cellules du manteau rechutent et/ou sont réfractaires dès la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement<sup>12</sup>.

Selon les experts, environ 75% des patients sont candidats à un traitement ultérieur.

En conséquence, la population cible peut être estimée à environ 375 à 750 adultes par an.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et à la posologie de l'AMM dans l'attente des résultats de l'étude évaluant la nécessité d'une dose de charge de temsirolimus.

La Commission réexaminera la spécialité TORISEL au vu des résultats de cette étude et dans le cadre de la stratégie thérapeutique actualisée.

---

<sup>6</sup> Dreyling Current treatment standards and emerging strategies in mantle cell lymphoma, ASH 2009

<sup>7</sup> CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone

<sup>8</sup> Howard OM, Gribben JG, et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete response are not predictive of progression-free survival. J Clin Oncol 2002;20:1288-94

<sup>9</sup> <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-bortezomib#Anchor-Mantl-63645>

<sup>10</sup> InVS, HCL, Francim, INCa : Présentation des dernières données d'incidence et de mortalité par cancer en France et des tendances des 25 dernières années (1980-2005)

<sup>11</sup> Guide médecin – ALD : Lymphomes non hodgkiniens ganglionnaires de l'adulte, septembre 2009

<sup>12</sup> Jares P, Colomer D, Campo E. Genetic and molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: perspectives for new targeted therapeutics. Nat Rev Cancer 2007; 7: 750-62