



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

14 décembre 2011

**TEPADINA , poudre pour concentré pour solution pour perfusion**

**B/1 flacon de 15 mg, code CIP : 578 903-8**

**B/1 flacon de 100 mg, code CIP : 578 904-4**

**RIEMSER Arzneimittel AG**

Thiotépa

Code ATC (2011) : L01AC01 (agent alkylant)

Médicament orphelin (29 janvier 2007)

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 l'AMM (européenne centralisée) : 15 mars 2010

Motif de la demande : inscription Collectivités

En raison de la rupture d'approvisionnement de la seule spécialité à base de thiotépa agréée aux Collectivités en France, la Direction générale de la Santé (DGS) a sollicité un examen par la Commission de la Transparence dans les meilleurs délais.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Thiotépa

### 1.2. Indications

« TEPADINA est indiqué, en association avec d'autres chimiothérapies :

- 1) avec ou sans irradiation corporelle totale (TBI), comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique ou autologue de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), dans les maladies hématologiques de patients adultes et pédiatriques ;
- 2) lorsqu'une chimiothérapie intensive avec support d'une GCSH est appropriée pour le traitement de tumeurs solides chez les patients adultes et pédiatriques. »

### 1.3. Posologie

« L'administration de TEPADINA doit être supervisée par un médecin expérimenté dans le traitement de conditionnement préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. TEPADINA est administré à différentes doses en association avec d'autres chimiothérapies, chez des patients présentant des maladies hématologiques ou des tumeurs solides, préalablement à une GCSH.

La posologie de TEPADINA est indiquée, chez les patients adultes et pédiatriques, en fonction du type de GCSH (autologue ou allogénique) et de la maladie.

### Posologie chez les adultes

#### ➤ GCSH AUTOLOGUE :

#### Maladies hématologiques

La dose recommandée pour les maladies hématologiques varie de 125 mg/m<sup>2</sup>/jour (3,38 mg/kg/jour) à 300 mg/m<sup>2</sup>/jour (8,10 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 2 à 4 jours consécutifs avant une GCSH autologue (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

#### LYMPHOME

La dose recommandée se situe entre 125 mg/m<sup>2</sup>/jour (3,38 mg/kg/jour) et 300 mg/m<sup>2</sup>/jour (8,10 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 2 à 4 jours consécutifs avant une GCSH autologue (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

#### LYMPHOME DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL (SNC)

La dose recommandée est de 185 mg/m<sup>2</sup>/jour (5 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 2 jours consécutifs avant une GCSH autologue, sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

#### MYÉLOME MULTIPLE

La dose recommandée est de 150 mg/m<sup>2</sup>/jour (4,05 mg/kg/jour) à 250 mg/m<sup>2</sup>/jour (6,76 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 3 jours consécutifs avant une GCSH autologue, (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

#### Tumeurs solides

La dose recommandée pour les tumeurs solides varie de 120 mg/m<sup>2</sup>/jour (3,24 mg/kg/jour) à 250 mg/m<sup>2</sup>/jour (6,76 mg/kg/jour) répartie en une ou deux perfusions quotidiennes, administrées pendant 2 à 5 jours consécutifs avant une GCSH autologue (en fonction des

protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

#### CANCER DU SEIN

La dose recommandée se situe entre 120 mg/m<sup>2</sup>/jour (3,24 mg/kg/jour) et 250 mg/m<sup>2</sup>/jour (6,76 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 3 à 5 jours consécutifs avant une GCSH autologue (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

#### TUMEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL (SNC)

La dose recommandée varie de 125 mg/m<sup>2</sup>/jour (3,38 mg/kg/jour) à 250 mg/m<sup>2</sup>/jour (6,76 mg/kg/jour) répartie en une ou deux perfusions quotidiennes, administrées pendant 3 à 4 jours consécutifs avant une GCSH autologue (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

#### CANCER DE L'OVAIRE

La dose recommandée est de 250 mg/m<sup>2</sup>/jour (6,76 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 2 jours consécutifs avant une GCSH autologue (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 500 mg/m<sup>2</sup> (13,51 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

#### TUMEURS DES CELLULES GERMINALES

La dose recommandée se situe entre 150 mg/m<sup>2</sup>/jour (4,05 mg/kg/jour) et 250 mg/m<sup>2</sup>/jour (6,76 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 3 jours consécutifs avant une GCSH autologue (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

#### ➤ GCSH ALLOGÉNIQUE :

##### Maladies hématologiques

La dose recommandée dans les maladies hématologiques varie de 185 mg/m<sup>2</sup>/jour (5 mg/kg/jour) à 481 mg/m<sup>2</sup>/jour (13 mg/kg/jour) répartie en une ou deux perfusions quotidiennes, administrées pendant 1 à 3 jours consécutifs avant une GCSH allogénique (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

#### LYMPHOME

La dose recommandée pour le lymphome est de 370 mg/m<sup>2</sup>/jour (10 mg/kg/jour) répartie en deux perfusions quotidiennes avant une GCSH allogénique, sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

#### MYÉLOME MULTIPLE

La dose recommandée est de 185 mg/m<sup>2</sup>/jour (5 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne avant une GCSH allogénique, sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

#### LEUCÉMIE

La dose recommandée se situe entre 185 mg/m<sup>2</sup>/jour (5 mg/kg/jour) et 481 mg/m<sup>2</sup>/jour (13 mg/kg/jour) répartie en une ou deux perfusions quotidiennes, administrées pendant 1 à 2 jours consécutifs avant GCSH allogénique (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

## THALASSÉMIE

La dose recommandée est de 370 mg/m<sup>2</sup>/jour (10 mg/kg/jour) répartie en deux perfusions quotidiennes, administrées avant une GCSH allogénique, sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

### **Posologie chez les enfants**

#### ➤ GCSH AUTOLOGUE :

##### Tumeurs solides

La dose recommandée pour les tumeurs solides varie de 150 mg/m<sup>2</sup>/jour (6 mg/kg/jour) à 350 mg/m<sup>2</sup>/jour (14 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 2 à 3 jours avant une GCSH autologue (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 1050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

##### TUMEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL (SNC)

La dose recommandée se situe entre 250 mg/m<sup>2</sup>/jour (10 mg/kg/jour) et 350 mg/m<sup>2</sup>/jour (14 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 3 jours consécutifs avant une GCSH autologue, (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 1050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

#### ➤ GCSH ALLOGÉNIQUE :

##### Maladies hématologiques

La dose recommandée pour les maladies hématologiques varie de 125 mg/m<sup>2</sup>/jour (5 mg/kg/jour) à 250 mg/m<sup>2</sup>/jour (10 mg/kg/jour) répartie en une ou deux perfusions quotidiennes, administrées pendant 1 à 3 jours consécutifs avant une GCSH allogénique (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

## LEUCÉMIE

La dose recommandée est de 250 mg/m<sup>2</sup>/jour (10 mg/kg/jour) répartie en deux perfusions quotidiennes, administrées avant une GCSH allogénique, sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

## THALASSÉMIE

La dose recommandée se situe entre 200 mg/m<sup>2</sup>/jour (8 mg/kg/jour) et 250 mg/m<sup>2</sup>/jour (10 mg/kg/jour) répartie en deux perfusions quotidiennes, administrées avant une GCSH allogénique, sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

## CYTOPÉNIE RÉFRACTAIRE

La dose recommandée est de 125 mg/m<sup>2</sup>/jour (5 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 3 jours consécutifs avant une GCSH allogénique, sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

## MALADIES GÉNÉTIQUES

La dose recommandée est de 125 mg/m<sup>2</sup>/jour (5 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 2 jours consécutifs avant une GCSH allogénique, sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

## ANÉMIE FALCIFORME

La dose recommandée est de 250 mg/m<sup>2</sup>/jour (10 mg/kg/jour) répartie en deux perfusions quotidiennes, administrées avant une GCSH allogénique, sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement. »

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2011)

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	:	Antinéoplasiques
L01A	:	Agents alkylants
L01AC	:	Ethylène-imines
L01AC01	:	Thiotépa

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

- THIOTEPA GENOPHARM 15 mg (thiotépa) dispose d'une AMM en date du 07/03/1994 dans les indications : cancers de l'ovaire, du sein et de la vessie (en instillation vésicale), indications différentes de celles de TEPADINA.

Dans un point d'information faisant suite à un retrait des lots<sup>1</sup> de la spécialité THIOTEPA GENOPHARM 15 mg, l'Afssaps<sup>2</sup> précise que le thiotépa est utilisé presque exclusivement pour induire une aplasie médullaire complète chez des malades qui vont subir une greffe de cellules souches hématopoïétiques, notamment dans certaines formes de leucémie (indication hors AMM pour la spécialité THIOTEPA GENOPHARM)

Dans ce contexte, la Direction générale de la Santé (DGS) a sollicité un examen par la Commission de la Transparence dans les meilleurs délais.

Autres agents alkylants ayant des indications validées dans le conditionnement ou dans le cadre d'une intensification thérapeutique préalables à une greffe sont :

- BUSILVEX (busulfan), solution à diluer pour perfusion (statut de médicament orphelin)  
« Busilvex suivi par du cyclophosphamide (BuCy2) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez l'adulte, lorsque cette association est considérée comme la meilleure option possible. »

*Le SMR est important (Avis CT du 14/01/2004).*

« Busilvex suivi par du cyclophosphamide (BuCy4) ou du melphalan (BuMel) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent. »

*Le SMR est important (Avis CT du 14/02/2007).*

<sup>1</sup> Thiotépa : rupture d'approvisionnement imminente et modalités de substitution par une nouvelle spécialité - Lettre aux professionnels de santé - Afssaps 12 octobre 2011 ;

<sup>2</sup> Thiotépa : les mesures prises par l'Afssaps suite à l'identification de défauts de qualité - Point d'information - Afssaps 18 novembre 2011

BUSILVEX dispose depuis juillet 2011 d'un protocole temporaire de traitement (PTT) dans le traitement préalable à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques en association à une chimiothérapie et/ou radiothérapie.

- MYLERAN (busulfan), 2 mg comprimé

« MYLERAN est indiqué dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique en cas de résistance ou de contre-indication aux autres traitements et pour la préparation à la transplantation des cellules souches hématopoïétiques. »

- ENDOXAN (cyclophosphamide)

« A forte dose, conditionnement des allo- et autogreffes médullaires. »

- ALKERAN (melphalan), lyophilisat et solution pour usage parentéral

« Intensification thérapeutique utilisé seul ou en association avec d'autres agents cytotoxiques et/ou irradiation corporelle étendue ou totale dans le traitement de :

- myélome multiple,
- lymphomes malins (maladie de Hodgkin, lymphomes non Hodgkiniens),
- leucémies aiguës lymphoblastique et myéloblastique,
- neuroblastome de l'enfant,
- adénocarcinome ovarien,
- adénocarcinome mammaire. »

### **2.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

Il s'agit des autres cytotoxiques utilisés en association dans le conditionnement ou dans le cadre d'une intensification thérapeutique préalable à une greffe, notamment le protocole BEAM associant BICNU, étoposide, aracytine et melphalan.

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le développement clinique du thiotépa a débuté dans les années 1950 dans de nombreuses indications. Les premières indications validées par l'AMM ont été le cancer de l'ovaire, du sein et de la vessie (en instillation vésicale). Le thiotépa est désormais peu utilisé dans ces indications du fait de l'existence de nombreuses alternatives plus efficaces.

L'utilisation du thiotépa à hautes doses en tant que conditionnement préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques remonte à la fin des années 1980.

Sur la base de l'EPAR, fourni par le laboratoire, l'évaluation de TEPADINA repose sur un dossier bibliographique comprenant 109 publications incluant au total près de 6 000 adultes et 900 enfants ayant des hémopathies ou des tumeurs solides et relevant d'un traitement par greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Parmi ces publications, une étude comparative non randomisée a été réalisée chez des patients ayant un lymphome non hodgkinien et sera décrite à titre informatif.

La majorité des études publiées sont de phase I ou II et aucune étude de dose n'a été réalisée. Aucune étude clinique n'a été réalisée spécifiquement avec la spécialité TEPADINA.

Les critères d'évaluation de l'efficacité ont porté sur le contrôle de la myélosuppression, la rechute et la survie.

#### 3.1. Efficacité

##### 3.1.1 Efficacité chez l'adulte

###### ➤ **Greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte**

Les résultats résumés ci-après sont issus d'études publiées entre 1993 et 2007, ayant évalué le thiotépa en association à d'autres anticancéreux dans le conditionnement préalable à une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques chez des adultes ayant :

- soit une hémopathie : lymphome, lymphome du système nerveux central, myélome multiple (15 publications totalisant 826 patients),
- soit une tumeur solide : cancer du sein, tumeur du système nerveux central, cancer de l'ovaire, tumeur des cellules germinales (20 publications totalisant 3 547 patients).

Les conditionnements comportant du thiotépa ont été myéloablatifs.

Le pourcentage de survie sans maladie estimée à cinq ans a été de 43% chez des patients traités pour une maladie hématologique.

Des pourcentages de rechute  $\leq$  à 60% ont été rapportés à plus d'un an. Chez des adultes traités pour une maladie hématologique avec certaines associations de cytotoxiques, des pourcentages de rechute  $\leq$  à 60% ont été rapportés à 5 ans. Chez des adultes traités pour des tumeurs solides, des pourcentages de rechute de 35% ont été rapportés à 5 ans et de 45% à 6 ans dans certains cas.

Le pourcentage de survie globale a été compris entre 29 et 87% pour un suivi allant de 22 à 63 mois chez des adultes traités pour une hémopathie et entre 30 et 87% pour un suivi allant de 11,7 à 87 mois chez des adultes ayant une tumeur solide.

Une étude de phase II non randomisée<sup>3</sup> a comparé deux types de conditionnement (avec ou sans radiothérapie) préalablement à une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques chez des patients ayant un lymphome non hodgkinien.

---

3 Gutierrez-Delgado et al. Autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: comparison of radiation-based and chemotherapy-only preparative regimens. Bone Marrow Transplant. 2001 Sep;28(5):455-61.

Entre septembre 1990 et juillet 1998, 221 patients ont reçu un conditionnement incluant radiothérapie/cyclophosphamide/étoposide (RCE) et 130 ont été traités par busulfan/melphalan/thiotépa (BMT).

Le suivi médian a été de 5 ans dans le groupe RCE et de 3,5 ans dans le groupe BMT.

Le pourcentage de survie a été de 44% dans le groupe RCE et de 42% dans le groupe BMT.

La survie sans progression a été de 32% dans le groupe RCE et de 34% dans le groupe BMT.

Le pourcentage de rechute à 5 ans a été de 49% dans le groupe RCE et de 42% dans le groupe BMT.

Ces résultats exploratoires sont présentés à titre informatif et doivent être interprétés avec prudence compte tenu des limites méthodologiques (notamment absence de randomisation, d'analyse statistique).

#### ➤ **Grefe allogénique de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte**

Les résultats résumés ci-après sont issus d'études publiées entre 1994 et 2009 ayant évalué le thiotépa en association à d'autres anticancéreux comme conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques chez des adultes ayant diverses hémopathies : lymphome, myélome multiple, hémopathie non spécifiée, leucémie, thalassémie (29 publications totalisant 826 patients).

Les conditionnements comportant du thiotépa ont été myéloablatifs (92 à 100%).

Une fréquence faible (4 à 24%) de réaction aiguë du greffon contre l'hôte de grades III-IV a été observée avec l'ensemble des conditionnements évalués.

Des pourcentages de rechute inférieurs à 40% ont été rapportés à plus d'un an et jusqu'à 5 et 10 ans avec certaines associations.

Le pourcentage de survie globale a été compris entre 31 et 81% avec un suivi de 7,3 à 120 mois.

### 3.1.2 Efficacité chez l'enfant

#### ➤ **Grefe autologue de cellules souches hématopoïétiques chez l'enfant**

Les résultats résumés ci-après sont issus d'études publiées entre 1990 et 2009 ayant évalué le thiotépa en association à d'autres anticancéreux comme conditionnement préalable à une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques chez des enfants ayant une tumeur du système nerveux central ou d'autres tumeurs solides non spécifiées (18 publications totalisant 405 enfants).

Les conditionnements comportant du thiotépa ont été myéloablatifs.

Le pourcentage de survie sans maladie a été compris entre 46 et 70% chez des enfants ayant une tumeur solide à haut risque.

Des pourcentages de rechute compris entre 33 et 57% ont été rapportés avec un suivi de 12 à 57 mois chez des enfants ayant une tumeur solide récurrente ou de pronostic défavorable.

Le pourcentage de survie globale a été compris entre 17 et 84% pour un suivi allant de 12,3 à 99,6 mois.

#### ➤ **Grefe allogénique de cellules souches hématopoïétiques chez l'enfant**

Les résultats résumés ci-après sont issus d'études publiées entre 1999 et 2009 ayant évalué le thiotépa en association à d'autres anticancéreux comme conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques chez des enfants ayant une hémopathie : leucémie, thalassémie, cytopénie réfractaire, maladies génétiques ou anémie falciforme (6 publications totalisant 426 enfants).

Les conditionnements comportant du thiotépa ont été myéloablatifs (96% à 100%). La récupération hématologique a eu lieu dans le délai attendu.

Le pourcentage de survie sans maladie a été compris entre 40 et 75% avec un suivi de plus de un an.

Des pourcentages de rechute allant de 15 à 44% ont été rapportés.

Le pourcentage de survie globale a été compris entre 50 et 100% pour un suivi allant de 9,4 à 121 mois.

### **3.2. Tolérance (cf RCP)**

Les données de tolérance sont issues de la revue des événements indésirables rapportés dans les publications concernant au total 6 588 adultes et 902 patients pédiatriques ayant reçu du thiotépa dans le cadre d'un conditionnement préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Des toxicités graves affectant les systèmes hématologique, hépatique et respiratoire ont été considérées comme des conséquences attendues du conditionnement et de la greffe. Ces événements ont inclus des infections et une réaction du greffon contre l'hôte (allogreffe), qui, bien que non directement liés au conditionnement incluant du thiotépa, ont représenté les principales causes de morbidité et de mortalité, en particulier dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans les différents conditionnements incluant du thiotépa ont été les suivants : infection, cytopénie, réaction du greffon contre l'hôte, aiguë et chronique, troubles gastro-intestinaux, cystite hémorragique, inflammation des muqueuses.

### **3.3. Conclusion**

L'efficacité du thiotépa repose sur un usage bien établi. Dans ce contexte, l'AMM a été octroyée sur des données issues d'une revue bibliographique comprenant une centaine de publications.

Bien que le niveau de preuve ne soit pas optimal, les résultats en termes de survie globale, survie sans progression et rechute indiquent que les conditionnements incluant du thiotépa suivi d'une greffe de cellules souches hématopoïétique constituent une stratégie thérapeutique efficace principalement dans le traitement de certaines hémopathies relevant d'une greffe autologue ou allogénique chez l'adulte et l'enfant.

La toxicité du thiotépa est principalement d'ordre hématologique. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans les conditionnements incluant du thiotépa ont été les suivants : infection, cytopénie, réaction du greffon contre l'hôte aiguë et chronique, troubles gastro-intestinaux, cystite hémorragique, inflammation des muqueuses. Ces événements sont difficiles à distinguer des attendues du conditionnement et de la greffe.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu :

Les affections relevant d'une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques engagent le pronostic vital ;

Le rapport efficacité/effets indésirables de TEPADINA en association à d'autres chimiothérapies est important ;

Il s'agit d'un traitement préparatoire (conditionnement) à une greffe de cellules souches hématopoïétiques ;

Il s'agit d'un traitement de première intention ;

#### Intérêt de santé publique :

La population de patients atteints de maladies hématologiques concernés par ce traitement représente un fardeau de santé publique faible du fait leur rareté.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de maladies hématologiques en vue d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Loi de santé publique,\* Plan cancer 2009-2013).

Au regard des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact populationnel en termes de morbi-mortalité pour la spécialité TEPADINA.

La spécialité TEPADINA ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité TEPADINA dans cette indication.

\* Loi de Santé Publique 2004 \* : Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique : *objectif 39 [rapport\_DREES\_indicateurs - juillet 2005]*

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuse (irradiation corporelle totale) ;

En conséquence, le service médical rendu de TEPADINA en association à d'autres cytotoxiques est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

L'association de TEPADINA à d'autres cytotoxiques dans le conditionnement préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques apporte une ASMR de niveau IV (mineure) dans la stratégie thérapeutique.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le conditionnement préalable à une autogreffe de moelle ou de cellules souches vise à éradiquer le clone malin (ou la prolifération tumorale) (effet-dose). En cas de greffe allogénique, il existe également un effet de type immunologique (graft versus leukemia ou GVL) qui participe à l'éradication de la prolifération maligne.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est à l'heure actuelle le traitement de choix de nombreuses hémopathies malignes (leucémies, lymphomes) mais aussi de pathologies hématologiques bénignes telles que l'aplasie médullaire<sup>4</sup>. L'autogreffe est notamment utilisée dans la prise en charge du myélome (chez les sujets éligibles à un

<sup>4</sup> Evolution des conditionnements des greffes allogéniques de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte depuis 10 ans Bulletin du cancer 95 (1) : 87-97 Janvier 2008

traitement intensif après la chimiothérapie d'induction) et dans celle des lymphomes non hodgkiniens<sup>5</sup>. Des données récentes suggèrent l'intérêt d'une polychimiothérapie intensive comportant du thiotépa avant autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la prise en charge des patients de moins de 65 ans ayant un lymphome primitif du système nerveux central<sup>6,7</sup>.

La place de l'intensification thérapeutique (autogreffe, allogreffe) dans les tumeurs solides de l'adulte reste à déterminer et ne peut être considérée comme un standard thérapeutique.

Le conditionnement avant greffe fait appel à divers protocoles de chimiothérapie pouvant comporter des agents alkylants (cyclophosphamide, busulfan, melphalan, thiotépa) et pouvant éventuellement être associé à une irradiation corporelle totale (en cas d'hémopathies malignes). Les conditionnements standards sont associés à une toxicité importante. Les conditionnements dits d'intensité réduite (non-myéloablatifs) permettent de limiter la toxicité en utilisant les effets immunologiques du greffon.

Le choix d'un protocole de conditionnement dépend de nombreux critères, notamment l'état général, l'âge du patient, les co-morbidités et le type d'hémopathie.

L'utilisation du thiotépa, administré à différentes doses selon les associations de cytotoxiques et selon le type de greffe (allogénique ou autologue), représente, selon les experts, une option thérapeutique indispensable dans le conditionnement préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, en particulier dans les hémopathies ayant une localisation intracérébrale.

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

La population cible de TEPADINA est représentée par les enfants et les adultes bénéficiant d'une auto ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les données épidémiologiques sont issues du rapport annuel de l'Agence de la Biomédecine de 2010.

##### Autogreffes

En 2010, une autogreffe a été rapportée chez 2 890 patients (dont 146 enfants) majoritairement dans le cadre d'hémopathies malignes (91%), principalement pour un lymphome non hodgkinien ou un myélome.

##### Allogreffes

En 2010, une allogreffe a été rapportée chez 1 644 patients (dont 246 enfants) majoritairement dans le cadre d'hémopathies malignes : leucémie aiguë myéloblastique (31,2%), leucémie aiguë lymphoblastique (14,5%) et myélodysplasies (9,5%).

Au total, 4 534 patients ont été greffés en 2010. Selon les experts, le nombre de conditionnements préalable à une greffe réalisés avec du thiotépa serait de l'ordre de 10%.

Sur ces bases, la population cible de TEPADINA peut être estimée à environ 450 patients 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 les indications et aux posologies de l'AMM.

---

<sup>5</sup> SFH Référentiel 2009, NCCN 2011 Non-Hodgkin's Lymphomas

<sup>6</sup> Gonzalez-Aguilar A, Houillier C, Soussain C, Hoang-Xuan K Prise en charge des lymphomes primitifs du système nerveux central Rev Neurol (Paris). 2011 Oct;167(10):721-8. Epub 2011 Sep 8.

<sup>7</sup> del Rio MS, Choquet S, Hoang-Xuan K, Glaisner S, Fourme E, Janvier M, Soussain C. Platine and cytarabine-based salvage treatment for primary central nervous system lymphoma. J Neurooncol. 2011 Nov;105(2):409-14. Epub 2011 Jun 9.