

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

# TORISEL (temsirolimus), inhibiteur de protéine kinase

## Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge du lymphome des cellules du manteau en échec à au moins 2 traitements antérieurs

### L'essentiel

- ▶ TORISEL est indiqué dans le traitement des adultes atteints de lymphome des cellules du manteau en rechute et/ou réfractaire.
- ▶ TORISEL, administré à la dose de 175 mg une fois par semaine pendant 3 semaines, suivi par des doses hebdomadaires de 75 mg, a montré un gain modeste sur la survie sans progression, sans impact sur la survie globale.

### Indication préexistante

- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.
- TORISEL était déjà indiqué dans le carcinome rénal avancé.

### Stratégie thérapeutique

- Il n'existe pas de consensus pour la prise en charge thérapeutique du lymphome des cellules du manteau.
- En première intention, aux stades I et II, une chimiothérapie suivie d'une radiothérapie est habituellement indiquée pour obtenir une rémission longue.

Aux stades évolués (les plus fréquents), le traitement curatif est la greffe de moelle allogénique, mais son utilisation est restreinte en raison de l'âge des patients. Les chimiothérapies conventionnelles habituellement utilisées ne permettent pas d'espérer une guérison. Les plus utilisées sont l'association cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone, ou les analogues nucléosidiques (fludarabine combinée au cyclophosphamide ou cladribine combinée au mitoxantrone). Les analogues nucléosidiques sont aussi généralement associées au rituximab.

Chez les patients les plus jeunes et sans comorbidité, 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 rechute, chez les sujets jeunes qui n'auraient pas eu d'intensification thérapeutique, une greffe pourrait être envisagée. Chez les sujets âgés, une immuno-chimiothérapie à base de rituximab, fludarabine, cyclophosphamide pourrait être une alternative.

Une monothérapie par bortezomib (VELCADE) est préconisée aux Etats-Unis chez les patients ayant eu au moins un traitement antérieur.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

TORISEL représente une nouvelle modalité de prise en charge des adultes atteints de lymphome des cellules du manteau en échec à au moins deux traitements antérieurs.

## Données cliniques

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 traitements antérieurs. Trois groupes ont été comparés : deux schémas posologiques différents de temsirolimus I.V. (175 mg une fois par semaine pendant 3 semaines, suivi par des doses hebdomadaires de 75 mg ou de 25 mg selon le groupe) et une monochimiothérapie laissée au choix de l'investigateur, principalement gemcitabine et fludarabine.

- 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 différence est significativement en faveur de temsirolimus 175/75 par rapport à la monochimiothérapie ( $p = 0,0009$ ).  
La médiane de survie globale n'a pas différé entre les groupes temsirolimus 175/75 (10,9 mois), temsirolimus 175/25 (8,5 mois) et monochimiothérapie (5,8 mois).
- Les événements indésirables de grades 3 et 4 ont été plus fréquents dans le groupe temsirolimus 175 mg/75 mg que dans le groupe monochimiothérapie (89 % vs 68 %), en particulier la thrombopénie de grades 3 et 4 (59 % vs 34 %). Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe temsirolimus 175 mg/75 mg ont été hématologiques (91 % vs 77 % dans le groupe monochimiothérapie), généraux (89 % vs 62 %), digestifs (83 % vs 47 %), respiratoires (67 % vs 49 %), métaboliques (65 % vs 43 %) et cutanés (65 % vs 38 %).  
La dose de charge de 175 mg s'est accompagnée d'une fréquence accrue d'événements indésirables, qui a nécessité une réduction de dose ou un allongement de l'espacement des perfusions chez la majorité des patients.

## Conditions particulières de prescription

- 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.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par TORISEL est important.
- 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.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital dans l'extension d'indication, dans l'attente des résultats de l'étude évaluant la nécessité d'une dose de charge de temsirolimus.

\* 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 ».

