HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

6 février 2008

**TORISEL 25 mg/ml, solution à diluer et diluant pour solution pour perfusion**
**1 flacon de solution à diluer et un 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 l'AMM (procédure centralisée) : 19 novembre 2007

Médicament orphelin

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

# 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

temsirolimus

Il s'agit d'un inhibiteur de protéine mTOR qui contrôle l'induction de la transcription de nombreux ARNm impliqués dans la carcinogenèse.

## 1.2. Indication

« TORISEL est indiqué en traitement de première intention du carcinome rénal avancé chez les patients présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique. »

## 1.3. Posologie

« TORISEL doit être administré sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans l'utilisation d'agents anticancéreux.

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.

Une prémédication avec 25 à 50 mg de diphenhydramine en intraveineuse (ou un antihistaminique comparable) doit être instaurée environ 30 minutes avant le début de chaque perfusion de TORISEL.

Le traitement par TORISEL doit être poursuivi tant que le patient en retire un bénéfice clinique ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Aucun ajustement posologique n'est recommandé dans les populations étudiées (sexe, patients âgés).

La prise en charge d'effets indésirables suspectés peut nécessiter une interruption temporaire du traitement avec le temsirolimus et/ou une réduction de la dose administrée. Si un effet indésirable suspecté ne peut être résolu par un espacement des perfusions, la dose de temsirolimus pourra alors être réduite par paliers de 5 mg/semaine.

<u>Enfants</u>

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.

<u>Patients âgés</u>

Aucun ajustement posologique spécifique n'est recommandé.

<u>Insuffisance rénale</u>

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

<u>Insuffisance hépatique</u>

Le temsirolimus doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique. L'utilisation du temsirolimus chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée. »

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

| | |
|---|---|
| L | Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs |
| L01 | Agents antinéoplasiques |
| L01X | Autres agents antinéoplasiques |
| L01XE | Inhibiteurs de protéines kinases |
| L01XE09 | temsirolimus |

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

Sans objet

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- ROFERON-A (interféron alpha-2a) indiqué dans le traitement du cancer du rein à un stade avancé
- PROLEUKIN (interleukine-2) indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique
- SUTENT (sunitinib) indiqué dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques (MRCC).
- NEXAVAR (sorafénib) indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés.

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La firme a déposé les résultats d'une étude de phase III dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du temsirolimus administré en monothérapie ou en association à l'interféron alpha versus l'interféron alpha chez 626 patients atteints d'un carcinome rénal avancé.
L'AMM n'ayant été octroyée que dans le cadre d'une administration du temsirolimus en monothérapie, seuls les résultats du groupe temsirolimus seul versus interféron alpha seront décrits dans le présent avis.

### 3.1. Résultats d'efficacité

**Méthodologie :**
Etude randomisée, ouverte, ayant comparé le temsirolimus à l'interféron alpha chez 416 patients (209 dans le groupe temsirolimus, 207 dans le groupe interféron alpha).

Critères d'inclusion :
- carcinome rénal histologiquement ou cytologiquement confirmé à un stade avancé non antérieurement traité de façon systémique
- présence de 3 des 6 facteurs de risque pronostique (les 5 critères de Motzer ainsi que la présence d'au moins 2 sites métastatiques) :
  - taux de LDH > 1,5 fois la limite supérieure de la normale
  - hémoglobinémie inférieure à la limite inférieure de la normale
  - calcémie corrigée > 2,5 mmol/L
  - délai entre le diagnostic de carcinome rénal avancé et la randomisation inférieur à 1an

- score de Karnofsky[1] égal à 60 ou 70
- au moins 2 sites métastatiques

Schéma d'administration :
Les patients ont été randomisés pour recevoir soit le temsirolimus à la dose de 25 mg/semaine, soit l'interféron, injecté par voie sous-cutanée 3 fois par semaine, à la posologie initiale de 3 MUI la première semaine, puis 9 MUI la deuxième semaine et 18 MUI à partir de la troisième semaine .
Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie, détérioration symptomatique des patients, apparition d'effets indésirables.
Une prémédication par antihistaminique avant chaque injection de temsirolimus et par paracétamol avant chaque injection d'interféron alpha a été réalisée.

Critère principal de jugement : médiane de survie globale[2]

Critères secondaires de jugement :
- temps médian de survie sans progression évalué par les investigateurs (par imagerie et par l'évaluation de la détérioration symptomatique des patients) et un comité indépendant (par imagerie)
- taux de réponse objective (pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle)
- taux de bénéfice clinique défini par la proportion de patients présentant une réponse objective ou une stabilisation de la maladie pendant 24 semaines
- temps médian jusqu'à échec thérapeutique
- qualité de vie des patients évaluée selon deux critères : TWiST[3] (temps sans symptômes liés à la maladie, ni toxicité) et Q-TWiST[4] (survie ajustée selon la qualité de vie)

[1] Le score médian de Karnofsky KPS, coté de 0 à 100, évalue les capacités physiques des patients. L'état général des patients est altéré pour un score de Karnofsky < 70.

[2] le protocole prévoyait :
- une première analyse intermédiaire lors de la survenue de 164 décès
- une deuxième analyse intermédiaire lors de la survenue de 430 décès.
Malgré l'atteinte de la limite de significativité prévue par le protocole lors de cette deuxième analyse intermédiaire, l'étude a été poursuivie. On dispose donc des résultats de l'analyse finale.
[3] La méthode TWiST consiste à comparer les durées moyennes de survie pendant lesquelles les patients ne présentent aucun signe de toxicité due au traitement ou aucun symptôme lié à la maladie.
[4] La méthode Q-TWiST prend en compte les durées de survie pendant lesquelles les patients sont asymptomatiques et/ou ont présentent des signes de toxicité, en affectant chacune de ces péridodes d'un coefficient de pondération compris entre 0 (vie sans qualité) et 1 (qualité de vie optimale).

**Résultats (population ITT)**

La durée médiane de traitement a été de 17 semaines dans le groupe temsirolimus et de 8 semaines dans le groupe interféron alpha.

Principales caractéristiques des patients inclus

| | Interféron alpha (n=207) n (%) | temsirolimus (n=209) n (%) |
|---|---|---|
| Age (ans)<br><65<br>≥65<br>moyenne (DS) | <br>142 (69)<br>65 (31,4)<br>59,2 (10,4) | <br>145 (69)<br>64 (30,6)<br>58,7 (10,0) |
| score de Karnofsky<br>> 70<br>60 - 70 | <br>34 (16,5)<br>171 (83) | <br>41 (19,6)<br>168 (80,4) |
| Facteurs de risque<br>LDH >1,5 N<br>Hb < limite normale<br>calcémie corrigée > 2,5 mmol/L<br>Délai entre diagnostic et inclusion <1an<br>score de Karnofsky ≤ 70<br>≥ 2 sites métastatiques | <br>48 (23)<br>168 (81)<br>72 (35)<br>164 (79,2)<br>171 (83)<br>165 (79,7) | <br>36 (17)<br>172 (82)<br>54 (26)<br>174 (83,3)<br>168 (80)<br>166 (79,4) |
| Nombre de facteurs de risque<br>≥ 3 sur les 6<br>< 3 sur les 6 | <br>196 (95)<br>11 (5) | <br>195 (93)<br>14 (7) |
| Classification du risque selon MSKCC<br>Mauvais pronostic (≥ 3 sur les 5 premiers facteurs)<br>Pronostic intermédiaire (1 à 2 sur les 5 premiers facteurs) | <br>157 (76)<br><br>50 (24) | <br>145 (69)<br><br>64 (31) |
| Néphrectomie antérieure | 139 (67,1) | 139 (66,5) |

Les caractéristiques initiales des patients étaient comparables dans les deux groupes de traitement.

Résultats sur le critère principal de jugement : (analyse en ITT)

La médiane de survie globale a été de 10,9 mois [8,6 ; 12,7] dans le groupe temsirolimus versus 7,3 mois [6,1 ; 8,8] dans le groupe interféron alpha (HR = 0,78 ; IC 95%: [0,63 ; 0,97], p=0,0252).

Résultats sur les critères secondaires :

- temps médian de survie sans progression :

Selon l'analyse d'un comité indépendant, ce temps médian de survie sans progression a été de 3,2 mois dans le groupe interféron alpha versus 5,6 mois dans le groupe temsirolimus (HR = 0,74 IC 95% [0,60 ; 0,91],p=0,0042).

Le temps médian de survie sans progression, évalué par les investigateurs, a été de 1,9 mois dans le groupe interféron alpha versus 3,8 mois dans le groupe temsirolimus (HR = 0,75 IC 95% [0,60 ; 0,90], p=0,0028).

- taux de réponse objective :

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

- taux de bénéfice clinique :
Dans le groupe temsirolimus, 32,1% des patients ont eu une stabilisation de la maladie à 24 semaines ou une réponse objective au traitement versus 15,5% des patients du groupe interféron alpha (p<0,001).

- temps médian jusqu'à échec thérapeutique : il a été de 3,8 mois dans le groupe temsirolimus et de 1,9 mois dans le groupe interféron alpha (p<0,0001).

- qualité de vie :
Le temps sans symptômes liés à la maladie, ni toxicité (TWiST), a été de 7,3 mois dans le groupe temsirolimus et de 5,7 mois dans le groupe interféron (p=0,021). Le score Q-TWiST a été de 10,6 mois dans le groupe temsirolimus et de 8,7 mois dans le groupe interféron (p=0,0098). On ne dispose pas de données d'évaluation de la qualité de vie selon les échelles habituellement utilisées (FACT-G[5] et FKSI[6]).

**3.2. Données de tolérance**

Les principaux effets indésirables observés dans le groupe temsirolimus (n=208) par rapport au groupe interféron alpha (n=200) ont été les suivants : anémie (45,2% versus 42%), rash (37% versus 5,5%), hyperlipidémie (27,4% versus 14,5%), hyperglycémie (25,5% versus 11%), hypercholestérolémie (24,5% versus 4,5%), œdèmes périphériques (26,4% versus 8%), douleur (27,9% versus 15%), diarrhée (27,4% versus 19,5%) et stomatite (19,7% versus 3,5%).
Dans le groupe interféron, les effets indésirables suivants ont été plus fréquents : fièvre (49,5% des patients versus 24,5% des patients du groupe temsirolimus), anorexie (43,5% versus 31,7%) et vomissements (28,5% versus 19,2%).
Les effets indésirables de grade 3-4 ont été plus fréquents dans le groupe interféron alpha (77,5% des patients) que dans le groupe temsirolimus (66,8%). Les effets indésirables les plus observés ont été : anémie (21,5% des patients du groupe interféron versus 19,7% des patients du groupe temsirolimus), asthénie (26% versus 11,1%) et hyperglycémie (1,5% versus 10,6%).
Les arrêts de traitement pour effets indésirables ont concerné 18,3% des patients du groupe traité par temsirolimus et 30,5% des patients du groupe interféron alpha.

**3.3. Conclusion**

L'efficacité et la tolérance du temsirolimus dans le traitement du carcinome rénal ont été évaluées dans une étude de phase III, ouverte, comparative versus interféron alpha, randomisée ayant inclus 416 patients atteints d'un carcinome rénal avancé. Cette étude a été réalisée chez des patients de pronostic défavorable (ayant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique) et non pré-traités.
La médiane de survie globale, critère principal de jugement, a été de 10,9 mois dans le groupe temsirolimus versus 7,3 mois dans le groupe interféron alpha (HR = 0,78 ; IC 95%: [0,63 ; 0,97], p=0,0252), soit un gain absolu de 3,6 mois.
Selon l'analyse d'un comité indépendant, le temps médian de survie sans progression a été de 3,2 mois dans le groupe interféron alpha versus 5,6 mois dans le groupe temsirolimus (HR = 0,74 IC 95% [0,60 ; 0,91],p=0,0042).
Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement sur le critère taux de réponse objective.

---

[5] Le FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy - General) est une échelle d'évaluation de l'impact des pathologies cancéreuses sur la qualité de vie. Elle est composée de 27 items (Score max total = 108) et de 4 dimensions (Bien-être physique (PWB) (score max = 28), Bien-être social (SWB) (score max = 28) , Bien-être émotionnel (EWB) (score max = 24) et bien-être fonctionnel (FWB) (score max = 28)

[6] Le FKSI (Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index) est une échelle d'évaluation des symptômes liés aux cancers du rein et à ses traitements composée de 15 items (Score max = 60). La dimension FKSI-DRS du FKSI composée de 9 items (Score max = 36) évalue plus spécifiquement l'impact du traitement sur les symptômes liés à la maladie

Une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie des patients évaluée selon les critères TWiST et Q-TWiST a été observée.
Les effets indésirables les plus fréquents observés sous temsirolimus ont été d'ordre gastro-intestinal, dermatologique et métabolique.
Les effets indésirables de grade 3-4 ont été plus fréquents dans le groupe traité par interféron alpha.

# 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

## 4.1. Service médical rendu

Le carcinome rénal est le plus fréquent des cancers rénaux. Il engage le pronostic vital. Les signes urologiques (hématurie, douleurs lombaires) et les signes généraux (amaigrissement, état fébrile) constituent les signes cliniques les plus fréquents. Chez les patients de pronostic défavorable, la médiane de survie globale est de 6 mois[7].
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
Le rapport efficacité / effets indésirables est important.
Cette spécialité est un médicament de première intention dans le traitement du carcinome rénal avancé chez les patients de pronostic défavorable.
Il existe des alternatives médicamenteuses.

Intérêt de santé publique :
Le carcinome rénal avancé représente un fardeau de santé publique modéré. Dans la population correspondant à l'indication (patients présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique), le fardeau est faible du fait d'un nombre plus restreint de patients concernés par rapport à la population totale des patients atteints d'un carcinome rénal avancé en France.
L'amélioration de la prise en charge de cette pathologie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de la lutte contre le cancer.
Au vu des données disponibles, un impact faible peut être attendu du temsirolimus (TORISEL) en termes de réduction de la morbi-mortalité par rapport à l'interféron alpha, en première ligne du cancer du rein métastatique et dans la population des patients de pronostic défavorable. Les données fournies sont limitées pour apprécier l'impact sur la qualité de vie.
Le temsirolimus (TORISEL) est susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.
En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour TORISEL dans cette indication. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu est important.

## 4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu de la démonstration dans une population de pronostic défavorable et de la quantité d'effet observée, la Commission de la transparence considère que TORISEL apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) par rapport à l'interféron alpha (ROFERON-A) chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé et présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique.

[7] Robert J. Motzer and Ronald M. Bukowski. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 24 : 5601 – 5608. December 2006

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif d'un traitement chez des patients à un stade métastatique est l'amélioration de la survie globale et de la qualité de vie.

Le traitement médical en phase métastatique fait habituellement appel à l'immunothérapie (interféron et interleukine 2). Par ailleurs, la néphrectomie, chez des patients traités par interféron, apporte un bénéfice en termes de durée de survie chez les patients porteurs de métastases. En effet, la réalisation d'une néphrectomie chez des patients en bon état général et traités par interféron est susceptible d'améliorer significativement la survie des patients. [8]
La chimiothérapie par cytotoxiques est peu efficace. Aucune étude randomisée n'a montré de bénéfice de la chimiothérapie en termes de survie par rapport à un groupe contrôle.

Ainsi, avec un bénéfice modeste mais réel, l'interféron est l'un des traitements standards du carcinome rénal en phase métastatique. L'interféron produit des effets indésirables gênants mais peu graves tels que frissons, fièvre (syndrome grippal).
En revanche, aucune étude n'a démontré un avantage en termes de survie du fait de l'utilisation de l'interleukine 2. L'interleukine 2 est de moins en moins utilisée du fait de sa toxicité.

Récemment, un inhibiteur de protéines kinases, le sunitinib (SUTENT) a montré sa supériorité versus l'interféron alpha en 1ère ligne de traitement du cancer du rein métastatique en termes de survie sans progression.

<u>Place du temsirolimus dans la stratégie thérapeutique</u>
TORISEL, au vu des résultats disponibles, constituerait une nouvelle modalité de prise en charge des carcinomes rénaux avancés en 1ère ligne de traitement uniquement chez des patients de pronostic défavorable. On ne dispose pas, à l'heure actuelle, de données permettant de situer TORISEL par rapport à ses comparateurs, notamment SUTENT.
Il n'existe actuellement aucune donnée disponible permettant d'évaluer son intérêt en 1ère ligne de traitement chez les patients de pronostic favorable ou intermédiaire.

### 4.4. Population cible

La population cible de TORISEL est représentée par les patients de pronostic défavorable atteints d'un carcinome rénal avancé ou métastatique.
La population peut être estimée à partir des données suivantes :
- en France, le cancer du rein représente plus de 8 000 nouveaux cas par an[9].
- le carcinome rénal représente 85%[10] des cancers du rein, soit 6 800 cas par an.
- 50% des patients sont diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique d'emblée. Un tiers des patients, initialement diagnostiqués à un stade localisé, vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique.

Au total, les stades avancés et métastatiques représentent 5 440 patients.
- environ 20%[11] des patients atteints d'un carcinome rénal avancé et métastatique présentent au moins 3 facteurs de risque pronostique.

Ainsi, la population cible de TORISEL est estimée à environ 1 000 cas par an.

---

[8] Etude Flanigan (2001) menée chez 241 patients, gain de 3 mois en survie globale
Etude Mickish (2001) menée chez 85 patients, gain de 8 mois en survie globale
[9] INVS. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000
[10] EMEA – public summary of positive opinion for orphan designation of sunitinib for the treatment of renal cell carcinoma
[11] Robert J. Motzer and Ronald M. Bukowski. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 24 : 5601 – 5608. December 2006

### 4.5. Recommandations de la Commission

Avis favorable à l’inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l’indication et à la posologie de l’AMM.