

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Temsirolimus (Torisel<sup>md</sup>)

### pour le traitement du carcinome rénal avancé

Ce document est à jour en date du 11 avril 2008. Les publications ultérieures à cette date ne sont pas incluses.

#### RÉSUMÉ

Devant la chimiorésistance intrinsèque des cellules tumorales du cancer du rein, de nouvelles options, que sont les inhibiteurs des multikinases, tels que le sunitinib et le sorafénib, ont été rendues disponibles. Le temsirolimus est venu s'ajouter à l'arsenal thérapeutique au cours de la dernière année à la suite de la publication d'un essai à répartition aléatoire le comparant au traitement standard par l'interféron-alpha et à l'association interféron/temsirolimus. Le temsirolimus utilisé en monothérapie a démontré une diminution de la mortalité comparativement à l'interféron.

**Recommandation :** **Devant les résultats de l'étude comparative de phase III, démontrant une diminution de la mortalité, le PGTM propose que le temsirolimus soit utilisé en première intention de traitement du cancer du rein métastatique d'histologie à cellules claires et à cellules non claires chez les patients dont le pronostic est mauvais. Bien que son efficacité chez les patients présentant un carcinome rénal avancé d'histologie à cellules non claires et une maladie moins étendue (bon pronostic et pronostic intermédiaire) reste à établir par des données probantes, le temsirolimus pourrait être considéré comme traitement de première intention pour cette population.**

#### SECTION 1. CONTEXTE

Le temsirolimus (Torisel<sup>md</sup>), un inhibiteur sélectif de la protéine mTOR, a reçu l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) puis de Santé Canada au cours de l'année 2007 pour le traitement par voie intraveineuse du cancer du rein avancé. Cette molécule rejoint les inhibiteurs oraux des multikinases [sorafénib (Nexavar<sup>md</sup>) et sunitinib (Sutent<sup>md</sup>)] approuvés respectivement en décembre 2005 et janvier 2006 pour cette même indication.

Le présent document vise à présenter les données d'efficacité, d'innocuité et de coûts du temsirolimus dans le traitement du carcinome rénal avancé.

#### SECTION 2. STATUT DU MÉDICAMENT

##### 2.1 Indications - agences réglementaires

Au Canada, le temsirolimus a été évalué dans le cadre de la « politique sur le traitement prioritaire ». Santé Canada a approuvé son utilisation en décembre 2007 pour le traitement du carcinome rénal métastatique<sup>1</sup>.

La molécule a reçu l'approbation de la FDA en mai 2007 pour le traitement du carcinome rénal avancé<sup>2</sup>.

En Europe, le temsirolimus a d'abord reçu la désignation de médicament orphelin en 2006 puis l'Agence européenne lui a délivré une autorisation de mise en marché valide dans toute l'Union européenne le 19 novembre 2007<sup>3</sup>.

##### 2.2 Formulaires provinciaux et autres organismes

**Liste de médicament Québec (RAMQ) :** La molécule ne figure pas sur la liste des médicaments assurés de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) du mois d'avril 2008. Pour sa part, le sunitinib est remboursé à titre de médicament d'exception pour le traitement de première intention d'un adénocarcinome métastatique caractérisé par la présence de cellules claires chez les patients ayant un bon statut de performance (ECOG 0 ou 1).<sup>4</sup>

**NICE :** Le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) prépare par ailleurs une revue clinique et économique des nouvelles modalités thérapeutiques pour le traitement du cancer du rein avancé et métastatique dans laquelle seront inclus, outre le temsirolimus, le sunitinib, le sorafénib ainsi que le bévécizumab. La publication n'est toutefois prévue que pour le mois de janvier 2009<sup>5</sup>.

**Autres :** Enfin, le temsirolimus ne figure pas non plus sur la liste des médicaments de la British Columbia Cancer Agency (BCCA), ni sur celle du Cancer Care Ontario (CCO)<sup>4, 6, 7</sup>.

#### SECTION 3. DESCRIPTION DE LA MALADIE ET DES TRAITEMENTS DISPONIBLES

Le carcinome rénal compte pour environ 2 % de l'ensemble des cas de cancer. Il a touché près de 5000 Canadiens en 2007 et a été responsable de 1650 décès. Au moment du diagnostic, environ 2,5 % des patients sont à un stade avancé de la maladie. Le taux de survie de cinq ans d'un patient qui reçoit un diagnostic d'adénocarcinome rénal métastatique ne dépasse pas 10 %<sup>8</sup>.

Avant 2006, les patients atteints d'un carcinome rénal avancé se voyaient offrir un traitement essentiellement par immunothérapie à l'aide de cytokines, telles que l'interféron-alpha et l'interleukine-2. Cependant, en raison de la toxicité de l'immunothérapie, plusieurs patients ne recevaient que des traitements de soutien. Au cours des dernières années, des études ont porté sur plusieurs inhibiteurs des multikinases, que sont le sunitinib et le sorafénib. Ces agents sont alors devenus de nouveaux standards dans le traitement du carcinome rénal métastatique à cellules claires. En 2007, le temsirolimus rejoint ces molécules grâce à la publication d'une étude à répartition aléatoire menée auprès de patients atteints d'un carcinome rénal avancé et dont le pronostic était défavorable. La discussion des résultats de cette étude se situe à la section 5 du présent document. Enfin, d'autres molécules, notamment de la classe des anticorps monoclonaux anti-VEGF (bévacizumab) et des inhibiteurs de la protéine mTOR (évérolimus), sont également à l'étude<sup>9, 10</sup>.

Section 4. Pharmacologie<sup>11, 12</sup>

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Temsirolimus (Torisel<sup>md</sup>)

### pour le traitement du carcinome rénal avancé

**Mécanisme d'action :** Le temsirolimus se lie à une protéine intracellulaire et forme un complexe qui se fixe à son tour à la protéine mTOR (*mammalian target of rapamycin*), pour en inhiber l'activité. Cette inhibition se traduit par l'arrêt de la croissance des cellules tumorales. L'effet antitumoral du temsirolimus peut aussi découler de sa capacité à abaisser le taux des facteurs induits par l'hypoxie (HIF) et du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) dans la tumeur, ce qui, par le fait même, entrave la formation des vaisseaux sanguins qui nourrissent la tumeur.

#### Pharmacocinétique :

##### Principaux paramètres pharmacocinétiques

Paramètres cinétiques	
T <sub>1/2</sub>	17,3 heures (54,6 h pour le sirolimus, métabolite actif)
Métabolisme hépatique	Via CYP 3A4 en métabolite actif sirolimus principalement
Élimination	Principalement dans les fèces

**Posologie :** Pour le traitement du cancer du rein métastatique, le schéma posologique recommandé est de 25 mg, administré par perfusion intraveineuse en 30 à 60 minutes une fois par semaine. Le traitement devrait se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Un antihistaminique par voie intraveineuse doit être administré 30 minutes avant la perfusion de temsirolimus.

**Insuffisance hépatique :** Bien que le temsirolimus soit éliminé principalement par le foie, on ne dispose d'aucune ligne directrice pour l'ajustement des doses en cas d'insuffisance hépatique. Il est à noter que les patients avec un AST > 3 fois la LSN (> 5 fois la LSN en présence de métastases hépatiques) et une bilirubine totale > 1,5 fois la LSN étaient exclus des études cliniques.

**Insuffisance rénale :** Non étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

**Métabolisme :** Le temsirolimus subit un métabolisme hépatique principalement par l'intermédiaire du cytochrome P450 3A4. Le sirolimus en est le principal métabolite actif.

**Interactions médicamenteuses :** La prudence s'impose lorsqu'on administre le temsirolimus de façon concomitante avec des inducteurs (rifampin, phénytoïne, etc.) ou des inhibiteurs (kétoconazole, clarithromycine, etc.) puissants du CYP3A4. En effet, ces molécules peuvent affecter les concentrations sériques du sirolimus, le métabolite actif du temsirolimus. Par ailleurs, des réactions de type œdème angioneurotique ont été observées chez certains patients recevant de façon concomitante le temsirolimus et un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Enfin, les patients doivent être avisés d'éviter le jus de pamplemousse qui risque d'augmenter les taux de temsirolimus. Ils devraient éviter aussi le millepertuis qui, au contraire, diminuerait les taux plasmatiques de sirolimus de façon imprévisible.

#### SECTION 5. ÉTUDES CLINIQUES

##### Hudes et coll

Les données cliniques appuyant l'innocuité et l'efficacité du temsirolimus proviennent principalement d'une étude comparative, à répartition aléatoire, ouverte et multicentrique de phase III menée par Hudes et coll. et portant sur 626 patients atteints d'un carcinome rénal avancé (80 % des patients avaient une histologie à cellules claires) qui n'avaient jamais reçu de traitement médicamenteux et dont le pronostic était mauvais (c.-à-d. présentant au moins trois facteurs de risque pronostiques sur six [lactate déshydrogénase > 1,5 fois la LSN, anémie, hypercalcémie, > 1 site métastatique, < 1 an depuis le diagnostic, indice de Karnofsky < 70] )<sup>13</sup>. Les patients, dont l'âge médian était de 59 ans, ont été stratifiés en fonction de leur statut chirurgical (néphrectomie ou non) et se sont vu attribuer soit l'interféron alfa (jusqu'à 18 MU 3 fois par semaine) ou le temsirolimus (25 mg/semaine) en monothérapie ou encore l'association (interféron 6 MU 3 fois par semaine et temsirolimus 15 mg/semaine). Le traitement était administré jusqu'à la progression de la maladie. L'objectif primaire de l'étude était la survie globale évaluée selon l'intention de traiter, alors que les objectifs secondaires comportaient le délai moyen de rémission jusqu'à la progression de la maladie, le taux de réponses objectives, les bienfaits cliniques, ainsi que les effets indésirables. Deux cent sept (207) patients ont été répartis aléatoirement dans le groupe interféron, 209 l'ont été dans le groupe temsirolimus alors que 210 patients ont reçu la combinaison. Les caractéristiques des patients étaient bien équilibrées dans les trois groupes de traitement. L'étude a été interrompue à la suite d'une analyse intérimaire réalisée après la survenue de 446 décès. Le nombre médian de doses reçues n'est pas mentionné dans l'étude, tout comme le taux d'abandon. Cependant, la durée médiane de traitement avec le temsirolimus a été de 17 semaines et de 8 semaines avec l'interféron. Comparativement à l'interféron seul, le temsirolimus a été associé à 27 % de réduction du risque relatif de décès [RR = 0,73 (IC 0,58-0,92) p = 0,008]. La combinaison a pour sa part résulté en un risque relatif de 0,96 (IC 0,76-1,20) p = 0,70. La survie médiane a été de 10,9 mois (IC 8,6-12,7) avec le temsirolimus, de 7,3 mois (IC 6,1-8,8) avec l'interféron et de 8,4 mois (IC 6,6-10,3) avec la combinaison. Le taux de réponse était supérieur dans les bras temsirolimus (32,1 %) et combinaison (28,1%) versus interféron seul (15,5 %) (p < 0,001 et 0,002) respectivement. On ne peut conclure en une différence significative de la survie médiane entre les trois groupes en raison du chevauchement observé entre les intervalles de confiance.

Cette étude a été conduite selon une méthodologie adéquate mais aurait pu présenter un biais de détection, l'administration des traitements n'ayant pas été faite à l'insu des patients et du personnel traitant. L'objectif primaire étant la survie, le biais de détection était donc contrôlé.

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Temsirolimus (Torisel<sup>md</sup>)

### pour le traitement du carcinome rénal avancé

Cependant, il aurait pu contribuer à la différence dans l'identification des événements autres, tels que la survie sans progression de la maladie et le délai moyen de rémission jusqu'à la progression de la maladie; ces éléments n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation distincte par des évaluateurs indépendants. Par ailleurs, certains résultats n'ont pas été analysés selon l'intention de traiter (survie médiane sans progression de la maladie, évaluée selon un panel indépendant, taux de réponses objectives et bienfaits cliniques).

#### Atkins et coll.

Avant la publication de Hudes et coll., une première étude de phase II avait été menée par Atkins en 2004. Elle avait comme objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité du temsirolimus à différentes doses<sup>14</sup>. Les 111 patients inclus dans l'étude souffraient d'un carcinome rénal avancé pour lequel la plupart (91 %) avaient déjà été traités avec des cytokines. Plus de 80 % des patients présentaient des métastases à au moins deux sites. Ils ont été répartis aléatoirement pour recevoir 25, 75 ou 250 mg de temsirolimus IV une fois par semaine. L'objectif primaire fixé était l'évaluation du taux de réponses, et les objectifs secondaires étaient le délai moyen de rémission jusqu'à la progression de la maladie, la survie globale ainsi que les effets indésirables. Des analyses pharmacocinétiques ont également été réalisées dans cette étude. Les résultats obtenus ont été similaires pour les trois doses. Les patients ont reçu un nombre médian de 19 doses et ont poursuivi l'étude pendant 5,6 mois. Une seule réponse complète a été rapportée. Le taux de réponses objectives a été de 7 %, le temps médian jusqu'à la progression de 5,8 mois et la survie médiane a atteint 15 mois. La probabilité de survie de 2 ans était de 29 % pour toute la population. Les effets indésirables les plus fréquents ont été le rash, la mucosite, l'asthénie et les nausées alors que les effets de grades 3 ou 4 les plus rapportés ont été l'hyperglycémie, l'hypophosphatémie, l'anémie et l'hypertriglycéridémie. Des réductions de doses ont été nécessaires chez 20 % des patients en raison d'une thrombocytopénie, chez 16 d'entre eux en raison d'une mucosite et chez 5 % pour cause d'hypertriglycéridémie. Vingt-et-un (21) patients ont cessé le traitement en raison d'effets indésirables attribués au temsirolimus. La concentration des doses n'a pas influencé l'efficacité ni la toxicité du traitement. À la suite de cette étude de phase II, des études de phase III ont été entreprises à raison d'une dose de 25 mg par semaine.

#### **SECTION 6. EFFETS INDÉSIRABLES, CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS<sup>11, 12</sup>**

Le tableau suivant reprend les effets indésirables répertoriés dans le cadre de l'étude de phase III dans le traitement du cancer du rein métastatique, dont il a été question dans la section précédente. Les effets les plus courants ont été l'anémie et l'asthénie, les nausées et l'anorexie, l'éruption cutanée et l'œdème.

Par ailleurs, le temsirolimus a entraîné, dans le cadre de cette étude, une élévation de la glycémie de même que des taux de triglycérides et de cholestérol sériques pouvant mener à la nécessité d'instaurer un traitement.

#### Principaux effets indésirables

Effets Indésirables (%)	Temsirolimus		Intron		Combinaison Intron/Temsirolimus	
	Total	Grade <sup>1</sup> 3 ou 4	Total	Grade <sup>1</sup> 3 ou 4	Total	Grade <sup>1</sup> 3 ou 4
Asthénie	51	11	64	26	62	28
Rash	47	4	6	0	21	1
Anémie	45	20	42	22	61	38
Nausée	37	2	41	4	40	3
Anorexie	32	3	44	4	38	8
Douleur	28	5	16	2	20	6
Dyspnée	28	9	24	6	26	10
Hyperlipidémie	27	3	14	1	38	8
Infection	27	5	14	4	34	11
Diarrhée	27	1	20	2	27	5
Œdème périf.	27	2	8	0	16	0
Hyperglycémie	26	11	11	2	17	6
Toux	26	1	14	0	23	2
Fièvre	24	1	50	4	60	3
Vomissements	19	2	28	2	30	2
Perte de poids	19	1	25	2	32	6
Augmentation créat	14	3	10	1	20	3
Thrombocytopénie	14	1	8	0	38	9
Frissons	8	1	30	2	34	1
Neutropénie	7	3	12	7	27	15
Leucopénie	6	1	17	5	31	9

<sup>1</sup> Pourcentage d'effets indésirables graves (Grades 3 et/ou 4 selon NCICTC)

**Contre-indications :** La monographie du fabricant spécifie que l'hypersensibilité au temsirolimus, à ses métabolites (sirolimus), au polysorbate 80 ou à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation ou de son contenant sont des contre-indications à l'utilisation de cette molécule.

Par ailleurs, l'administration de temsirolimus ne doit pas être entreprise en présence d'une numération des neutrophiles inférieure à 1000 cellules/mm<sup>3</sup> et de plaquettes inférieures à 75 000/mm<sup>3</sup>.

**Mises en garde et précautions :** Des réactions d'hypersensibilité, notamment des réactions anaphylactiques, ont été observées chez 9 % des patients recevant le temsirolimus en dépit de l'utilisation d'une prémédication. Par ailleurs, certains cas de maladie pulmonaire interstitielle, d'insuffisance rénale aiguë et de perforation intestinale ont été associés à l'utilisation du temsirolimus. La prudence est également de mise chez les patients sous anticoagulant ou atteints de métastases ou d'une tumeur au système nerveux central, puisqu'on a observé des cas d'hémorragie cérébrale lors du traitement avec le temsirolimus dans cette population. Il en est de même pour les patients en phase péri-opératoire, chez qui on a noté une altération de la cicatrisation.

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Temsirolimus (Torisel<sup>md</sup>)

### pour le traitement du carcinome rénal avancé

#### SECTION 7. ASSOCIATIONS, GROUPES D'EXPERTS

Le temsirolimus figure en première ligne de traitement du cancer du rein métastatique chez les patients ayant un mauvais pronostic dans le dernier consensus d'experts du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) publié en 2008<sup>15</sup>.

#### SECTION 8. DONNÉES ÉCONOMIQUES

L'utilisation du temsirolimus n'engendre à ce jour aucun coût dans les CHU en raison de l'existence du programme TAP (*Torisel Access Program*). Au Canada, le coût d'acquisition de ce médicament devrait atteindre 1250 \$ pour une fiole de 25 mg soit 5000 \$ par patient mensuellement<sup>16</sup>.

##### Coûts d'acquisition

Médicaments	Coût (\$)
Temsirolimus (Wyeth)	Fiole de 25 mg = 1250 \$ (Canada = TAP)
Interféron-alpha (Schering)	Seringue de 18 MU = 204 \$ Seringue de 30 MU = 340 \$ Seringue de 60 MU = 680 \$
Sunitinib (Pfizer)	Comprimé de 50 mg = 258 \$
Sorafénib (Bayer)	Comprimé de 200 mg = 45,50 \$

##### Coûts par patient pour six mois de traitement

Médicaments	Doses	Coût
Temsirolimus**	25 mg 1 fois par semaine	32 500 \$*
Interféron	18 MU 3 fois par semaine	16 000 \$
Sunitinib	50 mg 1 fois par jour pendant 28 j 4 semaines/6	31 100 \$
Sorafénib	400 mg 2 fois par jour	33 200 \$

\* Basé sur le coût après l'abolition du programme TAP

\*\* En ne présumant aucune perte lors de la préparation

À ces coûts de traitement pour une période de six mois, il faut ajouter celui de la prémédication ainsi que des solutés, filtres et tubulures sans PVC pour l'administration du temsirolimus en milieu hospitalier.

#### SECTION 9. ANALYSE/RECOMMANDATIONS

##### Faits à considérer :

- ♦ Le temsirolimus (Torisel<sup>md</sup>) est une nouvelle molécule qui inhibe de façon sélective la protéine mTOR, indiquée pour le traitement du cancer avancé du rein.
- ♦ Une seule étude de phase III a démontré que, comparativement à l'interféron alpha, le temsirolimus a engendré une diminution de la mortalité chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé à cellules claires et à cellules non claires, dont le pronostic était mauvais.
- ♦ Le temsirolimus s'administre par voie intraveineuse, une fois par semaine, en centre hospitalier. Les coûts seront donc assumés par les centres hospitaliers. Le sunitinib se prend par voie orale, et le patient en assumera donc les frais, avec l'aide de l'assurance RAMQ ou des assurances privées.
- ♦ Le sunitinib occupe une place dans le traitement de première ligne du carcinome rénal métastatique caractérisé par la présence de cellules claires seulement, pour les patients bénéficiant d'un bon pronostic de même que pour les patients associés à un risque intermédiaire. Les cytokines occupent également une place dans la thérapie des patients pouvant tolérer le traitement.
- ♦ Le sorafénib est indiqué en seconde intention en présence d'un carcinome rénal métastatique d'histologie à cellules claires à la suite d'un échec du traitement par les cytokines.
- ♦ Les études comparant cette nouvelle molécule au sorafénib, au sunitinib et à l'interleukine-2 font toutefois défaut.

##### RECOMMANDATIONS :

- ♦ Devant les résultats de l'étude comparative de phase III, démontrant une diminution de la mortalité, le PGTM propose que le temsirolimus soit utilisé en première intention de traitement du cancer du rein métastatique d'histologie à cellules claires et à cellules non claires pour les patients associés à un mauvais pronostic.
- ♦ Bien que son efficacité pour les patients présentant un carcinome rénal avancé d'histologie à cellules non claires et une maladie moins étendue (bon pronostic et pronostic intermédiaire) reste à établir par des données probantes, le temsirolimus pourrait être considéré comme traitement de première intention pour cette population.

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Temsirolimus (Torisel<sup>md</sup>)

### pour le traitement du carcinome rénal avancé

#### SECTION 10. RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE MÉDICALE

---

Le PGTM a privilégié la stratégie de recherche suivante :

- ◆ Études cliniques de tous types de devis (phases II et III)
- ◆ Articles résumés, monographie pour la pharmacologie
- ◆ Recherche de données économiques

#### AUTEURS ET RÉVISEURS

---

##### Rédaction du document PGTM

Nathalie Marcotte, Département de pharmacie,  
Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

##### Révision

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill  
(CUSM)

Nathalie Letarte, Département de pharmacie,  
Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

**Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM  
le 12 juin 2008 - Version du 14 mai 2008.**

Les membres du comité scientifique du PGTM ne  
rapportent aucun conflit d'intérêt lors de la préparation  
de ce document.

Disponible sur le site web du PGTM :

[www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca)

#### AVIS

Ce document émet des recommandations relatives à un médicament donné, compte tenu des informations scientifiques disponibles au moment de sa publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent aucune responsabilité pouvant résulter de leur application. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de dommages de quelque nature que ce soit quant à l'application de ces recommandations pour les soins aux patients ou le diagnostic des maladies.

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Temsirolimus (Torisel<sup>md</sup>)

### pour le traitement du carcinome rénal avancé

#### ANNEXE 1. SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES

**Tableau 1 : Temsirolimus pour le traitement du cancer du rein métastatique**

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Hudes <sup>13</sup> 2007	626 pts	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Phase III</li> <li>◆ Ouverte</li> <li>◆ Contrôlée</li> <li>◆ Randomisée</li> <li>◆ Multi-centrique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Carcinome rénal avancé; mauvais pronostic</li> <li>◆ Âge médian : 59 ans</li> <li>◆ Aucun tx préalable</li> <li>Karnofski &lt; 70 % chez &gt; 80 % des pts (dim état général)</li> </ul>	<p><u>3 groupes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ T 25 mg/sem (n = 209)</li> <li>◆ I jusqu'à 18 MU 3x/sem (n = 207)</li> <li>◆ Combinaison (TI) : T 15 mg/sem (n = 210) I 6 MU 3x/sem</li> </ul>	<p><u>Survie médiane :</u></p> <p>(T) 10,9 mois [IC 8,6-12,7] [RR=0,73 (IC 0,58-0,92) p=0,008] (I) 7,3 mois [IC 6,1-8,8] (TI) 8,4 mois [IC 6,6-10,3] [RR=0,96 (IC 0,76-1,20) p=0,70]</p> <p><u>Survie sans progression :</u> 1,9 (I); 3,8 (T) et 3,7 mois (TI)</p> <p><u>Taux de réponses :</u> 4,8 (I); 8,6 (T) et 8,1 % (TI)</p> <p><u>Bienfait clinique (rép. objectives / maladie stable pendant &gt; 24 sem) :</u> 15,5 (I); 32,1 (T) et 28,1 % (TI)</p>	<p><u>Effets indésirables de grade 3 ou 4</u></p> <p>T = 67 % I = 78 % TI = 87 %</p> <p>Asthénie : plus fréquente dans les groupes I et TI (T = 11 %; I = 26 % et TI = 28 %) Rash, œdème périphérique, stomatite, hyperglycémie et hyperlipidémie : plus fréquent dans les groupes T et TI Anémie, neutropénie et thrombocytopenie : plus fréquents dans le groupe TI</p>
Atkins <sup>14</sup> 2004	111 pts	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Phase II</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Cancer du rein métastatique</li> <li>◆ Âge médian: 57 ans</li> <li>◆ Exposition antérieure à cytokines</li> </ul>	<p><u>3 groupes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ T 25 mg/semaine (n=36)</li> <li>◆ T 50 mg/semaine (n=38)</li> <li>◆ T 250 mg/semaine (n=37)</li> </ul>	<p>*Résultats similaires pour les 3 concentrations de dosages</p> <p><b>Résultats pour la population totale des 3 groupes:</b></p> <p><u>Taux de réponses global :</u> 7 %</p> <p><u>Délai médian jusqu'à progression :</u> 5,8 mois</p> <p><u>Survie médiane :</u> 15 mois</p>	<p><u>Effets indésirables les plus fréquents :</u> Rash (76 %), mucosite (70 %), asthénie (50 %), nausées (43 %)</p> <p><u>Anomalies laboratoire :</u> Hyperglycémie (17 %), hypophosphatémie (13 %), anémie (9 %), Hypertriglycéridémie (6 %)</p> <p>Au total, les pts ont reçu une dose médiane de 54 mg et un nombre médian de 19 doses.</p>

T= temsirolimus ; I= interféron- $\alpha$  ; TI= combinaison temsirolimus + interféron- $\alpha$ ; IC = intervalle de confiance

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Temsirolimus (Torisel<sup>md</sup>)

### pour le traitement du carcinome rénal avancé

#### RÉFÉRENCES

---

1. Gouvernement du Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques. Site consulté le 11 avril 2008.
2. US Food and Drug Administration. Approved drug products. Site consulté le 11 avril 2008.
3. European Medicines Agency. Rapport européen public d'évaluation Torisel. Site consulté le 11 avril 2008.
4. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste des médicaments. Site consulté le 11 avril 2008. Avril 2008.
5. Coon J. Bevacizumab, sorafenib, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma. National Institute for Clinical Excellence (Nice, Grande-Bretagne) 2007.
6. British Columbia Cancer Agency. Site consulté le 11 avril 2008.
7. Cancer Care Ontario. Site consulté le 11 avril 2008.
8. Société Canadienne du cancer. Statistiques sur le cancer 2007. Site consulté le 11 avril 2008.
9. Escudier B, Koralewski P, Pluzanska A, et al. A randomized, controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/interferon- $\alpha$ 2a vs placebo/interferon- $\alpha$ 2a as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007;25(18\_suppl):3-.
10. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Porta C, Hutson T. RAD001 vs placebo in patients with metastatic renal carcinoma (RCC) after progression on VEGFr-TKI therapy: Results from a randomized, double-blind, multicenter phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26 (may 20 suppl; abstr LBA5026).
11. Wyeth Pharmaceuticals. Monographie de Torisel. Montréal. Décembre 2007.
12. Simpson D, Curran MP. Temsirolimus: in advanced renal cell carcinoma. *Drugs* 2008;68(5):631.
13. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271-81.
14. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22(5):909-18.
15. NCCN Clinical practice guidelines in oncology - kidney cancer V.1.2008.
16. McKesson Canada. Site consulté le 11 avril 2008.