

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
29 octobre 2014

PROLEUKIN 18 millions UI

Boîte de 1 flacon de poudre pour solution injectable (CODE CIP : 34009 562 158 6 7)

Boîte de 1 flacon de poudre pour solution pour perfusion (CODE CIP : 34009 562 155 7 7)

Laboratoire NOVARTIS

DCI	Aldesleukine
Code ATC (année)	L03AC01 (interleukine)
Motif de l'examen	Réévaluation de l'ASMR suite à la saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Offre de Soins du 10 octobre 2013 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	<p>« Traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique. Il existe des facteurs de risque associés à une diminution du taux de réponse et de la médiane de survie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un score d'état général ≥ 1, d'après l'échelle de l'ECOG*, - des métastases dans plus d'un organe, - un délai de moins de 24 mois entre le diagnostic initial de la tumeur primitive et la date d'évaluation du patient en vue d'un traitement par Proleukin. <p>(*) Indice de performance de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) : 0 = activité normale ; 1 = maladie symptomatique chez un patient ambulatoire ; 2 = malade alité moins de 50 % du temps ; 3 = malade alité plus de 50 % du temps, ne pouvant faire que le minimum pour ses soins personnels ; 4 = complètement handicapé dans sa vie, nécessitant l'assistance pour ses soins personnels.</p> <p>Le taux de réponse et la médiane de survie diminuent en fonction du nombre de facteurs de risque. Les malades présentant les 3 facteurs de risques ne doivent pas être traités par Proleukin. »</p>

SMR	SMR faible
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données disponibles limitées (études anciennes, non comparatives), - de l'absence de données spécifiques dans la population de l'AMM actuelle et aux posologies validées, <p>mais considérant que PROLEUKIN peut avoir une place, marginale, dans la stratégie thérapeutique,</p> <p>la Commission estime que ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge actuelle des patients ayant un adénocarcinome rénal métastatique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Depuis l'arrivée des thérapies dites ciblées, la place de PROLEUKIN est devenue marginale dans la stratégie thérapeutique ; elle est limitée à un sous-groupe sélectionné de patients en situation de bon pronostic tels que défini par le groupe français d'immunothérapie : patients en bon état général (indice de Karnofsky > 80%) et ayant un seul site métastatique (habituellement pulmonaire), en première ligne de traitement.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure de concertation) : 15/09/1989 06/02/1998 : voie sous-cutanée (procédure de reconnaissance mutuelle) 28/02/1992 : restriction du libellé d'indication.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	2013 L : antinéoplasiques et immunomodulateurs L03 : immunostimulants L03A : cytokines et immunomodulateurs L03AC : interleukines L03AC01 : aldesleukine

02 CONTEXTE

Dans le cadre de la réalisation de travaux visant à mettre à jour la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières par le Conseil de l'hospitalisation, et en application de l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Direction Générale de la Santé, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de l'Organisation des Soins ont saisi la HAS afin qu'elle se prononce sur l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de spécialités, dont la spécialité **PROLEUKIN 18 millions UI, poudre pour solution injectable et poudre pour solution pour perfusion**, objet du présent avis.

Du fait de l'ancienneté de l'inscription, l'ASMR n'avait pas été appréciée par la Commission.

La spécialité PROLEUKIN 18 millions UI a été inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics par arrêté du 06/12/1994 publiée au Journal Officiel du 17 décembre 1994 pour la présentation de 7 flacons de 10 ml (et JO du 24 février 1999 pour la présentation en flacon unitaire). Par l'arrêté du 4 avril 2005, publié au Journal Officiel du 10 mai 2005, cette spécialité a été inscrite sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières.

Le principe actif de PROLEUKIN est l'aldesleukine, une interleukine-2 recombinante humaine, qui exerce un effet régulateur sur la réponse immunitaire. Le mécanisme précis par lequel l'immunostimulation induite par l'aldesleukine entraîne une activité antitumorale n'est pas connu.

03 INDICATION THÉRAPEUTIQUE

« Traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique.

Il existe des facteurs de risque associés à une diminution du taux de réponse et de la médiane de survie :

- un score d'état général ≥ 1 , d'après l'échelle de l'ECOG*,
- des métastases dans plus d'un organe,
- un délai de moins de 24 mois entre le diagnostic initial de la tumeur primitive et la date d'évaluation du patient en vue d'un traitement par PROLEUKIN.

(*) Indice de performance de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) :

0 = activité normale ;

1 = maladie symptomatique chez un patient ambulatoire ;

2 = malade alité moins de 50 % du temps ;

3 = malade alité plus de 50 % du temps, ne pouvant faire que le minimum pour ses soins personnels ;

4 = complètement handicapé dans sa vie, nécessitant l'assistance pour ses soins personnels.

Le taux de réponse et la médiane de survie diminuent en fonction du nombre de facteurs de risque. Les malades présentant les 3 facteurs de risques ne doivent pas être traités par PROLEUKIN. »

A titre informatif, aux Etats-Unis et au Canada, PROLEUKIN dispose également d'une AMM dans le traitement du mélanome métastatique.

04 CONTRE-INDICATIONS

Le traitement par PROLEUKIN est contre-indiqué dans les cas suivants :

1. Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP,
2. Etat général évalué par le score de l'ECOG* supérieur ou égal à 2,
3. Coexistence d'un score d'état général de l'ECOG* supérieur ou égal à 1 et de plus d'un organe envahi par des métastases et d'un délai de moins de 24 mois entre le diagnostic initial de la tumeur primitive et la date d'évaluation du patient en vue d'un traitement par PROLEUKIN,
4. Antécédents notables ou existence d'une cardiopathie grave. Dans les cas douteux, réaliser une épreuve d'effort,
5. Signes d'infection évolutive requérant une antibiothérapie,
6. $Pa O_2 < 60$ mm Hg au repos,
7. Existence d'un dysfonctionnement grave au niveau d'un organe vital,
8. Métastases cérébrales ou comitiales, à l'exclusion des métastases cérébrales traitées avec succès (scanner normal ; état neurologique stable).

En outre il est recommandé de ne pas utiliser PROLEUKIN dans les cas suivants :

1. Leucocytes $< 4000/mm^3$; plaquettes $< 100\ 000/mm^3$; hématicrite $< 30\%$,
2. Anomalie des taux sériques de bilirubine et de créatinine,
3. Antécédent d'allogreffe d'organe,
4. Malades susceptibles de recevoir une corticothérapie,
5. Maladie auto-immune pré-existante.

(*) Pour le score de l'ECOG, voir rubrique 4.1 du RCP.

05 POSOLOGIE

Trois schémas d'administration de PROLEUKIN ont été étudiés (intraveineuse continue ou en bolus, sous-cutanée). En France, le schéma d'administration en bolus intraveineux n'est plus autorisé par l'AMM actuelle en raison de sa toxicité plus importante.

Les 2 modalités d'administration actuellement validées par l'AMM sont les suivantes :

« PROLEUKIN doit être administré par voie intraveineuse en perfusion continue ou par injection sous-cutanée.

Le schéma posologique suivant est recommandé pour le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique :

Perfusion intraveineuse continue

18 x 10⁶ UI par m² administrés en perfusion continue sur 24 heures pendant 5 jours, suivis de 2 à 6 jours sans traitement par PROLEUKIN, puis 5 jours de traitement par PROLEUKIN voie intraveineuse en perfusion continue et 3 semaines sans traitement par PROLEUKIN. Ceci constitue un cycle d'induction. Après les trois semaines sans traitement par PROLEUKIN du premier cycle, un deuxième cycle d'induction devrait être administré.

Traitement d'entretien : En cas de réponse au traitement ou de stabilisation de la maladie, il est possible d'administrer jusqu'à 4 cycles d'entretien (18 x 10⁶ UI par m² en perfusion continue pendant 5 jours) en respectant des intervalles inter-cycles de 4 semaines.

Injection sous-cutanée

18 x 10⁶ UI par voie sous-cutanée (SC) par jour administrés pendant 5 jours, suivis de 2 jours sans traitement par PROLEUKIN. Durant les 3 semaines suivantes, 18 x 10⁶ UI par voie sous-cutanée sont administrés les 2 premiers jours de chaque semaine suivis de 9 x 10⁶ UI les 3^{ème}, 4^{ème} et 5^{ème} jours. Aucun traitement n'est administré les 2 derniers jours de la semaine (6^{ème} et 7^{ème} jours). Après une semaine sans traitement par PROLEUKIN, ce cycle de 4 semaines devra être repris.

Traitement d'entretien : les cycles tels que décrits ci-dessus pourront être administrés aux patients en cas de réponse au traitement ou de stabilisation de la maladie.

En cas d'intolérance à la posologie recommandée, diminuer la dose ou interrompre le traitement jusqu'à atténuation des signes d'intolérance. On ignore dans quelle mesure la réduction de la dose modifie le taux de réponse et la médiane de survie.

Insuffisance rénale ou hépatique

Aucune étude formelle n'a été conduite pour évaluer la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et la tolérance de PROLEUKIN chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique préexistante (voir rubrique 4.4).

Patients âgés :

Aucune étude formelle n'a été conduite pour comparer la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité d'emploi chez les patients âgés par rapport aux patients plus jeunes. Les études cliniques menées avec PROLEUKIN n'ont inclus qu'un faible nombre de patients âgés de 65 ans ou plus. Les médecins devront prescrire PROLEUKIN avec précaution chez les patients âgés puisqu'un déclin des fonctions rénales et hépatiques peut survenir avec l'âge. Par conséquent, les patients âgés peuvent être davantage sensibles aux effets indésirables de PROLEUKIN (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de PROLEUKIN chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas encore été établies.»

06 BESOIN THÉRAPEUTIQUE

Les cancers du rein représentent 2 à 3% des cancers de l'adulte¹. Sur le plan histologique, il s'agit dans 70 à 75% de tumeurs à cellules claires. Depuis l'avènement des thérapies dites ciblées, la médiane de survie du cancer du rein métastatique est estimée à 40 mois².

L'objectif d'un traitement du cancer du rein au stade avancé est l'amélioration de la survie globale et de la qualité de vie.

L'algorithme de prise en charge des cancers du rein métastatiques repose principalement sur l'identification des facteurs pronostiques de la maladie selon la classification du MSKCC³, établie à l'ère de l'immunothérapie mais qui reste encore la référence. Elle permet de définir trois groupes pronostiques en fonction de critères cliniques et biologiques : l'état général (index de Karnofsky), le délai entre le diagnostic initial et le traitement de première ligne, le taux de LDH et d'hémoglobine et la calcémie corrigée. Selon ces critères, les patients sont classés en 3 catégories : bon pronostic (0 critère présent), pronostic intermédiaire (1 ou 2 critères) et mauvais pronostic (> 3 critères).

Jusqu'en 2006, les possibilités thérapeutiques étaient essentiellement représentées par l'immunothérapie (interleukine-2 et interféron alpha).

Depuis l'arrivée des thérapies dites ciblées en 2006, la prise en charge du cancer du rein métastatique a été profondément modifiée. La place de l'immunothérapie représentée par 2 cytokines : l'aldésleukine (PROLEUKIN) ou l'interféron alfa (ROFERON-A) est devenue très restreinte. Le traitement de première ligne est représentée par sunitinib (SUTENT) utilisé chez environ 2/3 des patients ou l'association bevacizumab (AVASTIN)/interféron alfa (ROFERON-A) chez les patients en situation de pronostic bon ou intermédiaire et par le temsirolimus (TORISEL), inhibiteur de mTOR chez les patients en situation de mauvais pronostic.

¹ Rini B, Campbell S, Escudier B. Renal cell carcinoma. Lancet 2009; 373(9669):1119-1132

² Thuret R et al. Traitement du carcinome rénal métastatique. Progrès en Urologie. 2011 ; 21 : 233-244

³ Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

Une autre cytokine a une AMM dans le traitement du cancer du rein à un stade avancé : ROFERON-A (interféron alfa-2a). La rubrique posologie du RCP de ROFERON-A prévoit son utilisation en association, en particulier à l'AVASTIN. En effet, depuis décembre 2007, AVASTIN (bévacizumab) en association à l'interféron alfa-2a dispose d'une AMM dans le traitement de première ligne, chez les patients adultes atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique.

Pour information, la spécialité ROFERON-A n'est pas inscrite sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identi que oui / non	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
ROFERON A Interféron alfa-2a Roche	oui	3/09/2008 : inscription de l'association AVASTIN (bévacizumab) + interféron	Important	IV par rapport à l'interféron alfa seul, en termes d'efficacité	oui
		18/07/2012 (renouvellement d'inscription)	Important dans des indications ciblées	Non disponible	oui

*classe pharmaco-thérapeutique

07.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

ROFERON-A (interféron alfa-2a) n'est pas un comparateur cliniquement pertinent car son association à l'AVASTIN dispose d'une place dans la stratégie thérapeutique qui n'est pas identique.

08 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Aux Etats-Unis, PROLEUKIN dispose de 2 indications AMM chez l'adulte dans le traitement :

- du mélanome métastatique,
- du cancer du rein métastatique avec un schéma posologique différent de ceux validés en France : voie intraveineuse en bolus ($0,6 \times 10^6$ UI/kg toutes les 8h en I.V. bolus pour un maximum de 28 doses).

Pays	Prise en charge	
	Oui/ Non	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Europe (Autriche, Pays-Bas, Belgique, Danemark, Finlande, Allemagne, Grèce, Islande, Italie, Irlande, Luxembourg, Portugal, Espagne, Royaume-Uni)	Oui	Traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique
Canada	Oui	Proleukin (aldesleukin) is indicated for the treatment of adults (≥ 18 years of age) with metastatic renal cell carcinoma (metastatic RCC). Proleukin is indicated for the treatment of adults (≥ 18 years of age) with metastatic malignant melanoma (metastatic MM).

09 RAPPEL DE LA PRÉCÉDENTE ÉVALUATION

► Réévaluation du SMR (saisine de la Direction Générale de la Santé)

Date de l'avis (motif de la demande)	2 février 2005 (réévaluation du SMR)
SMR	<p>Les cancers sont des affections fréquentes, habituellement graves qui engagent le pronostic vital.</p> <p>Ces spécialités entrent dans le cadre de traitement curatif, palliatif ou adjuvant. Leur efficacité est établie. Ces spécialités sont essentielles à la prise en charge de ces pathologies.</p> <p>Ces spécialités sont en général utilisées dans le cadre de protocoles de polychimiothérapie ou en association à la chirurgie ou à la radiothérapie.</p> <p>Ces spécialités sont des médicaments de première ou de deuxième intention en fonction du type de cancer.</p> <p>Le choix des spécialités antinéoplasiques et leur place dans la stratégie thérapeutique est fonction des caractéristiques du cancer (type, nature, localisation de la tumeur, atteinte ou non d'autres organes, etc.) et de celles du patient (âge, état général, réponse au traitement...).</p> <p>Les effets indésirables des anticancéreux dépendent de leur classe thérapeutique et sont liés à leur toxicité sur les cellules normales [...]</p> <p>Le service médical rendu par ces spécialités dans l'ensemble de leurs indications est <u>important</u>.</p>
ASMR	Non précisée
Population cible	Non précisée

Par ailleurs, le 26 novembre 2008, la Commission de la Transparence a rendu un avis favorable à la radiation de la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités (suite à l'abrogation d'AMM le 06/10/2006) de la spécialité PROLEUKIN 9 millions UI, poudre pour solution injectable.

10 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Dans le cadre de la réévaluation de PROLEUKIN, le laboratoire a fourni un dossier clinique comportant 4 études non comparatives :

- pour la voie I.V. continue : 2 études de phase II (EC-L2-008 et EC-MP-001)
- pour la voie S.C. : 2 études (EC-MP-101⁴ et NL-MP-100⁵).

Il est à souligner que ces études ont inclus des patients ayant un profil de risque hétérogène, notamment ceux ayant un risque pronostic défavorable (> 50% avaient un score ECOG 1, approximativement 50% avaient des métastases dans plus de 2 organes et plus de 2 tiers un délai entre le diagnostic et l'instauration d'un traitement inférieur à 24 mois). Les résultats ne sont disponibles que dans la population totale de l'étude. On ne dispose donc pas de donnée d'efficacité spécifiquement dans le sous-groupe de patients plus restreint validé par l'AMM en 1992 (conformément au libellé actuel de l'indication de l'AMM et aux recommandations cliniques).

Pour information, le laboratoire n'a pas fourni les 5 études non comparatives présentées dans le dossier d'AMM initial de PROLEUKIN datant de 1988 dans la mesure où elles ne correspondent plus à :

- la posologie validée par l'AMM actuelle : 2 des 5 études évaluaient PROLEUKIN administré en bolus intraveineux (en effet, historiquement, l'interleukine-2 avait été évaluée à fortes doses en bolus intraveineux) ;
- la pratique actuelle : 4 études sur les 5 évaluaient l'association de PROLEUKIN à des cellules LAK (Lymphokine Activated Killer Cells).

Par ailleurs, une recherche bibliographique complémentaire des données fournies par le laboratoire n'a permis d'identifier des études de comparaisons directes entre PROLEUKIN et l'interféron-alfa, son comparateur cliniquement pertinent. Seule une publication⁶ qui, bien que non réalisée spécifiquement dans la population restreinte validée par l'AMM de PROLEUKIN, susceptible d'apporter des données comparatives est présentée à titre informatif dans le paragraphe 10.1.3.

10.1 Efficacité

10.1.1 Administration en perfusion intraveineuse (I.V.) continue

Le laboratoire a présenté les résultats issus de 2 études non comparatives de phase II (EC-L2-008 et EC-MP-001) réalisées avec une méthodologie similaire décrite ci-après.

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'aldesleukine administrée en perfusion intraveineuse continue chez des patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique, préalablement traités ou non par chimiothérapie ou immunothérapie.

Posologie

L'aldesleukine (PROLEUKIN) était administrée en perfusion I.V. continue à la posologie de 18 x10⁶ UI/m²/jour :

- Pour le traitement d'induction :
 - de J1 à J5 dans l'étude EC-L2-008 ou de J1 à J6 dans l'étude EC-MP-001 puis
 - de J12 à J16 (étude EC-L2-008) ou de J8 à J12 (étude EC-MP-001).

⁴ Tourani JM, Lucas V, Mayeur D et al. Subcutaneous recombinant interleukin-2 (rIL-2) in out-patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 1996; 7: 525-528

⁵ Nieken J, Sleijfer DT, Buter J et al. Outpatient-based subcutaneous interleukin-2 monotherapy in advanced renal cell carcinoma: an update. *Cancer Biother Radiopharm* 1996; 11(5): 289-295

⁶ Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. Groupe Français d'Immunothérapie. *N Engl J Med* 1998;338:1272-8

Un deuxième cycle d'induction a été administré après 3 semaines.

- Pour le traitement d'entretien : après 3 semaines, de J1 à 6 pour un cycle de 4 semaines. Ce cycle pouvait être répété pour un maximum de 4 cycles uniquement dans l'étude EC-MP-001.

Critères de jugement

- pourcentage de réponse défini selon les critères OMS,
- survie globale,
- survie sans progression.

Résultats

► Etude EC-L2-008

Au total, 97 patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique n'ayant pas reçu de traitement préalable par chimiothérapie ou immunothérapie ont été inclus entre décembre 1987 et juin 1989 pour 12 centres et entre juillet 1989 et juin 1990 pour 2 centres (84 patients évaluable pour l'efficacité).

A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 58 ans et 64% des patients étaient des hommes. Les patients étaient en bon état général (scores ECOG 0 : 47% et score ECOG 1 : 53%). Le délai moyen entre le diagnostic initial de la tumeur primitive et l'instauration d'un traitement par aldesleukine (PROLEUKIN) était de 2,1 mois et 21% avaient un délai supérieur à 24 mois. Plus de 2 tiers des patients (76%) avaient bénéficié d'une néphrectomie préalable. Le nombre de métastases par patient variait entre 1 (22%) à plus de 3 sites.

Le pourcentage de réponse objective (RC + RP) a été de 16% avec 5% de RC (4 patients). La médiane de survie globale a été de 270 jours. La médiane de survie sans progression a été de 245 jours chez les 14 patients ayant eu une réponse complète ou partielle et chez les 22 patients ayant une maladie stable.

► Etude EC-MP-001

Entre mars 1989 et juin 1990, 185 patients ayant un adénocarcinome rénal, ayant préalablement ou non reçu une chimiothérapie ou une immunothérapie ont été traités (109 patients évaluable pour l'efficacité).

A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 56 ans et 73% des patients étaient des hommes. Les patients étaient en bon état général (scores ECOG 0 : 38% et score ECOG 1 : 62%). Le délai moyen entre le diagnostic initial de la tumeur primitive et l'instauration d'un traitement par aldesleukine (PROLEUKIN) était de 9,5 mois et 14% avaient un délai supérieur à 24 mois. Plus de 2 tiers des patients (77%) avaient bénéficié d'une néphrectomie préalable. Le nombre de métastases par patient variait entre 1 (41%) à plus de 3 sites.

Le pourcentage de réponse objective (RC + RP) a été de 14% avec 4% de RC (4 patients). La médiane de survie globale a été de 293 jours. La médiane de survie sans progression a été de 273 jours chez les 15 patients ayant eu une réponse complète ou partielle et chez les 45 patients ayant une maladie stable.

10.1.2 Administration en injection sous-cutanée (S.C.)

Le laboratoire a présenté les résultats issus de 2 études non comparatives de phase II (EC-MP-101 et NL-MP-100) réalisées avec une méthodologie similaire. Dans la mesure où ces études ont été réalisées avec des schémas posologiques non strictement superposables à celui validé par l'AMM, elles ne seront décrites ci-après qu'à titre informatif.

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'aldesleukine administrée en injection sous-cutanée en ambulatoire chez des patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique, préalablement traités ou non par chimiothérapie ou immunothérapie.

Critères de jugement

- pourcentage de réponse objective : réponse complète (RC) définie par la disparition de tout signe clinique ou radiologique de la tumeur pendant 4 semaines minimum ; réponse partielle (RP) : diminution de 50% ou plus des lésions mesurables pendant au moins un mois,
- survie globale,
- survie sans progression.

► **Etude EC-MP-101⁴**

Schéma posologique

En traitement d'induction, PROLEUKIN était administré par voie sous-cutanée à la posologie de 9×10^6 UI deux fois par jour pendant les 5 premiers jours pour la semaine 1 et 6. Pendant les semaines 2, 3, 4, 7, 8 et 9, une posologie de 9×10^6 UI deux fois par jour a été administrée les deux premiers jours de la semaine, puis une posologie de 9×10^6 UI/j les 3 jours suivants.

Après une période sans traitement de 2 semaines, les patients n'ayant pas de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable recevaient un traitement d'entretien à la même posologie que celle des 4 premières semaines d'induction. Les patients pouvaient recevoir un maximum de 7 cycles, avec 2 semaines sans injection entre chaque cycle.

Ce schéma d'administration n'est pas superposable avec celui de l'AMM :

- 9×10^6 UI deux fois par jour au lieu de 18×10^6 UI une fois par jour
- 9×10^6 UI deux fois par jour de J3 à J5 pendant la semaine 6 au lieu de 9×10^6 UI une fois par jour
- intercure de 2 semaines au lieu d'une, comme validé par AMM.

Résultats

Entre avril 1993 et avril 1994, 39 patients ayant un adénocarcinome rénal métastatique n'ayant pas reçu de traitement préalable par chimiothérapie ou immunothérapie ont été traités. A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 58 ans et la majorité des patients étaient des hommes (77%). Les patients étaient majoritairement en bon état général (scores ECOG 0 : 57%, ECOG 1 : 33% et ECOG 2 : 10%). Moins de 10% des patients n'avait aucun facteur pronostique défavorable (3/39) et 38% un seul. Le délai moyen entre le diagnostic initial de la tumeur primitive et l'instauration d'un traitement par aldesleukine (PROLEUKIN) était supérieur à un an pour 45% des patients. Tous les patients avaient bénéficié d'une néphrectomie préalable. Environ la moitié des patients avait une métastase (19/39).

Le pourcentage de réponse objective (RC + RP) a été de 18% (7/39) avec 3% de RC (1 patient). Parmi les 24 patients parmi les 39 traités qui ayant une réponse objective ou une stabilisation de la tumeur après le traitement d'induction, 17 patients ont reçu le traitement de maintenance qui a été interrompu chez 11 patients.

Avec un suivi médian de 19 mois, le pourcentage de survie globale a été de 65% à 12 mois et de 33% à 24 mois et la durée moyenne de réponse a été de 11 mois.

► **Etude NL-MP-100⁵**

Schéma posologique

PROLEUKIN était administré par voie sous-cutanée à la posologie de 18×10^6 UI/j pendant les 5 premiers jours. Les semaines suivantes, PROLEUKIN était administré à la posologie de 9×10^6 UI/j pendant les 2 premiers jours et à la posologie de 18×10^6 UI/j les 3 jours suivants. Les patients pouvaient recevoir 2 cycles de traitement de 6 semaines ou 3 cycles de 4 semaines.

Les 29 premiers patients inclus ont reçu PROLEUKIN par auto-injection les 5 premiers jours de la semaine pendant 6 semaines, puis une période sans injection de 3 semaines. Pour les autres patients, les cycles ont été raccourcis à 4 semaines de 5 jours de traitement, puis 2 semaines sans injection afin de réduire la toxicité.

Ce schéma d'administration n'est pas superposable avec celui de l'AMM :

- cycle de 6 semaines pour les 29 premiers patients inclus au lieu de 4 semaines
- 9×10^6 UI/j à J1 et J2 au lieu de 18×10^6 UI/j
- 18×10^6 UI/j de J3 à J5 au lieu de 9×10^6 UI/j
- intercure de 2 ou 3 semaines au lieu d'une, comme validé par AMM.

Résultats

Entre décembre 1989 et décembre 1994, 80 patients ayant un adénocarcinome rénal métastatique n'ayant pas reçu de traitement préalable par chimiothérapie ou immunothérapie ont été traités (77 patients évaluable pour l'efficacité).

A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 58 ans et la majorité des patients était composée d'hommes (51/80). Les patients étaient majoritairement en bon état général (scores ECOG 0 : 54%, ECOG 1 : 35% et ECOG 2 : 11%). Le délai moyen entre le diagnostic initial de la tumeur primitive et l'instauration d'un traitement par aldesleukine (PROLEUKIN) était supérieur à un an pour 45% des patients. Deux tiers des patients (66%) avaient bénéficié d'une néphrectomie préalable. La majorité des patients avait une métastase (60%).

La durée médiane de suivi n'est pas disponible. Le pourcentage de réponse objective (RC + RP) a été de 12% (9/77) avec 4% de RC (3 patients). La médiane de survie globale a été de 12 mois. La médiane de survie sans progression a été de 4 mois.

Autre information

Aux USA, l'administration de PROLEUKIN à faible dose, par voie sous-cutanée, n'est pas validée. Elle ne l'est qu'à haute dose en bolus intraveineux (depuis 1992). En effet, le RCP américain stipule que les faibles doses de PROLEUKIN en S.C. ne sont pas efficaces sur la base des résultats issus de l'étude NL-MP-100 (décrite ci-dessus) qui correspond à un engagement post AMM demandé par la FDA afin d'obtenir des informations cliniques sur des doses plus faibles de PROLEUKIN. Dans cette étude non comparative réalisée chez 65 patients ayant un cancer du rein métastatique, le schéma posologique de PROLEUKIN a été différent de celui validé par l'AMM en France. PROLEUKIN a été administré par voie sous-cutanée pendant 5 jours pendant la première semaine à la posologie de 18×10^6 UI. Puis PROLEUKIN a été administré à J1 et J2 à la posologie de 9×10^6 UI (au lieu de 18×10^6 UI selon le RCP français) et de J3 à J5 à la posologie de 18×10^6 UI (au lieu de 9×10^6 UI selon le RCP français) pendant les 3 semaines suivies par une semaine sans traitement avec un maximum de 3 cycles (n=40) ou pendant 5 semaines suivies par 3 semaines sans traitement avec un maximum de 2 cycles (n=25).

Il est précisé que dans le RCP américain que les réponses observées avec ces faibles doses ont été nettement plus faibles et moins durables que celles observées avec le schéma validé par voie intraveineuse en bolus ($0,6 \times 10^6$ UI/kg toutes les 8h en I.V. bolus pour un maximum de 28 doses).

10.1.3 Autres données

A l'issue d'une recherche bibliographique complémentaire des données fournies par le laboratoire, une publication⁷ susceptible d'apporter des données versus l'interféron-alfa a été identifiée.

Dans la publication de Négrier 1998, 425 patients ayant un carcinome à cellules rénales métastatique ont été randomisés pour recevoir soit :

- groupe 1 (n=138) : PROLEUKIN (interleukine-2) en injection intraveineuse continue, à la posologie de 18×10^6 UI par m^2 conformément à la posologie recommandée par l'AMM à l'exception de l'intervalle de 3 semaines sans traitement pour les cycles d'entretien au lieu de 4 semaines selon l'AMM.
- groupe 2 (n=147) : ROFERON-A (interféron alfa-2a) administré par voie sous-cutanée à la posologie de 18×10^6 UI par jour 3 fois par semaine pendant 10 semaines (traitement d'induction) suivies de 13 semaines additionnelles (traitement de maintenance)
- groupe 3 (n=140) : PROLEUKIN + ROFERON-A. Cette association n'étant pas validée par l'AMM, elle ne sera pas décrite.

En cas de progression, un cross-over était autorisé pour les groupes 1 et 2.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de réponse objective.

⁷ Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. Groupe Français d'Immunothérapie. N Engl J Med 1998;338:1272-8

A l'inclusion, entre mars 1992 et juillet 1995, 72% des patients du groupe PROLEUKIN et 77% du groupe ROFERON-A avaient un score ECOG 0 ; 22% des patients du groupe PROLEUKIN et 28% du groupe ROFERON-A avaient un site métastatique. Plus de 90% des patients avaient bénéficié d'une néphrectomie préalable.

A la semaine 10, le pourcentage de réponse objective a été de 6,5% (9/138) dans le groupe PROLEUKIN avec 2 réponses complètes et de 7,5% (11/147) dans le groupe ROFERON-A sans réponse complète.

A la semaine 25, après administration du traitement d'entretien chez 29 patients du groupe PROLEUKIN et chez 59 du groupe ROFERON-A, les pourcentages de réponse ont été de 2,9% (4/138) dans le groupe PROLEUKIN avec une réponse complète et 6,1% (9/147) dans le groupe ROFERON-A avec 2 réponses complètes.

Avec un suivi médian de 39 semaines, le pourcentage de survie sans progression a été de 15% dans le groupe PROLEUKIN et 12% dans le groupe ROFERON-A. La survie globale n'a pas différé entre les groupes (notamment, 12 mois dans le groupe PROLEUKIN et 13 mois dans le groupe ROFERON-A).

Les événements indésirables ont été plus fréquents chez les patients traités par PROLEUKIN que chez ceux du groupe ROFERON-A. Ceux de grades 3 ou 4 les plus fréquemment observés ont été l'hypotension (94/138) et la fièvre (59/138) dans le groupe PROLEUKIN et l'altération de l'état général (23/147) dans le groupe ROFERON-A.

En l'absence de précisions sur l'objectif principal et la méthodologie de cette étude dans cette publication et sachant que nous ne disposons pas du rapport d'étude, aucune conclusion formelle ne peut être tirée.

10.2 Tolérance/Effets indésirables

10.2.1 Données issues des études

► Administration en perfusion intraveineuse continue

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 9% des patients (8/92) dans l'étude EC-L2-008 et 17% (23/133) dans l'étude EC-MP-001.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été, respectivement dans l'étude EC-L2-008 et EC-MP-001 :

- hypotension (93% ; 54%), de grade 4 chez 10 patients (11% ; 5%)
- fièvre (91% ; 94%)
- anémie (85% ; 72%)
- augmentation de la créatininémie (82% ; 55%)
- augmentation des phosphatases alcalines (74% ; 50%)
- nausées et vomissements (71% ; 51%).

Dans l'étude EC-L2-008, 10 patients sur 92 sont décédés durant le mois qui a suivi la dernière dose de PROLEUKIN :

- 6 d'une cause liée à la pathologie,
- 2 de septicémie sur infection de cathéter,
- chez 2 patients la relation entre PROLEUKIN et le décès n'a pu être écartée (augmentation de la créatinine et décès par défaillance multiviscérale associée à des convulsions ; apparition d'une confusion et d'une rétention hydrique et décès dans un contexte d'insuffisance rénale).

Dans l'étude EC-MP-001, parmi les 14 patients décédés au cours du mois qui a suivi la dernière dose de PROLEUKIN, 4 ont été potentiellement en lien avec PROLEUKIN (hypotension de grade 4 avec altération de la conscience ; œdème pulmonaire de grade 4 ; hypercalcémie ; embolie pulmonaire massive secondaire).

► Administration en injection sous-cutanée

Les événements indésirables les plus fréquents ont été :

- réaction locale au point d'injection : érythème modéré et infiltration locale (100%) dans l'étude NL-MP-100 (n=80), gonflement douloureux (64%) dans l'étude EC-MP-101 (n=39),
- fièvre (100% dans les 2 études),
- nausées et vomissements (84% ; 54%),
- diarrhée (43% dans l'étude NL-MP-100),
- anorexie (87%), asthénie (82%), toxicité cutanée (33%) dans l'étude EC-MP-101.

Dans l'étude NL-MP-100, les arrêts de traitement ont concerné 3 des 80 patients (infarctus du myocarde puis décès ; apparition de nouveaux signes de paralysie chez un patient ayant une compression médullaire d'origine métastatique ; insuffisance rénale).

Dans l'étude EC-MP-101, 5 patients parmi 39 n'ont pas poursuivi l'étude et lors du traitement d'induction, la dose de PROLEUKIN a été diminuée ou le traitement interrompu en raison d'une toxicité chez 7 des 39 patients inclus : manifestations neuropsychiatriques (3 patients), accident vasculaire cérébral (1), septicémie (1), douleurs articulaires (1), asthénie et anorexie majeures (1). Ces événements indésirables ont été le plus souvent de grade 1 ou 2. Une fièvre de grade 4 est survenue chez 2 patients.

10.2.2 Données issues du RCP

La fréquence et la gravité des événements indésirables de PROLEUKIN dépendent du mode d'administration, de la dose et du schéma posologique.

La plupart des événements indésirables peuvent disparaître 1 à 2 jours après l'arrêt du traitement. La fréquence des décès liés au traitement chez les 255 patients atteints d'adénocarcinome rénal métastatique ayant reçu PROLEUKIN en monothérapie à haute dose en bolus I.V. (posologie non validée en France) a été de 4% (11/255). Chez les patients traités par voie sous-cutanée, moins de 1% sont décédés à la suite d'effets indésirables.

Les événements indésirables rapportés très fréquemment ($\geq 1/10$), dans les études cliniques et après commercialisation, ont été :

- anémie, thrombocytopénie
- hypothyroïdie
- anorexie
- anxiété, confusion, dépression, insomnie
- vertiges, céphalées, paresthésie, somnolence
- tachycardie, arythmie, douleurs thoraciques
- hypotension
- dyspnée, toux
- nausées avec ou sans vomissements ; diarrhées ; stomatite
- érythème et rash, dermatite exfoliative, prurit, transpiration
- insuffisance rénale
- réactions au site d'injection, douleur au site d'injection, inflammation au site d'injection, avec une fréquence moins importante en cas d'administration par perfusion intraveineuse continue.
- fièvre avec ou sans frissons, malaise, asthénie et fatigue, douleur, œdème, prise ou perte de poids.

Parmi les événements indésirables particuliers :

Syndrome de fuite capillaire

Un syndrome de fuite capillaire (SFC) a été décrit après administration de PROLEUKIN ; il est caractérisé par une perte de tonus vasculaire et par l'extravasation des protéines plasmatiques et de liquide dans l'espace extra-vasculaire. Ce syndrome de fuite capillaire provoque une hypotension, une tachycardie et une hypoperfusion des organes. Un cas grave de SFC conduisant à la mort a été rapporté.

Des arythmies cardiaques (supraventriculaire et ventriculaire), angine de poitrine, infarctus du myocarde, insuffisance respiratoire nécessitant une intubation, des saignements gastro-intestinaux, infarctus mésentérique, insuffisance rénale, œdème et des perturbations de l'état

mental peuvent être associés avec le syndrome de fuite capillaire (voir rubrique 4.4). La fréquence et la sévérité du syndrome de fuite capillaire sont moins importantes par administration sous-cutanée que par perfusion intraveineuse continue.

Infections bactériennes

Des infections bactériennes ou l'exacerbation d'infections bactériennes, y compris septicémie, endocardite bactérienne, thrombophlébite septique, péritonite, pneumonie et infection locale au niveau du cathéter ont été rapportées essentiellement après administration intraveineuse (voir rubrique 4.4).

Eosinophilies sévères

Pendant le traitement, une lymphopénie et une éosinophilie, avec une lymphocytose rebond dans les 24 à 48 heures suivant le traitement est généralement observé. Des manifestations sévères d'éosinophilie ont été rapportées, incluant des infiltrations éosinophiliques des tissus cardiaque et pulmonaire.

Vascularites cérébrales

Des vascularites cérébrales, isolées ou associées à d'autres effets ainsi que des vascularites cutanées leucocytoclastiques d'hypersensibilité ont été rapportées. Certains de ces cas ont répondu aux corticoïdes.

10.3 Données d'utilisation/de prescription

Compte-tenu du faible nombre de ventes, les conditions d'utilisation de PROLEUKIN ne peuvent pas être documentées à partir des panels de prescription.

A titre d'information, les données annuelles de ventes GERS hôpital (en UCD), de 2006 à 2013, sont présentées dans le tableau ci-après :

Tableau : Données de ventes GERS, en nombre de boîtes

Libellé	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
PROLEUKIN 18M UI INJ FL (voie I.V.)	1095	3542	2057	1267	959	1185	1422	2421
PROLEUKIN 18M UI PERF FL (voie S.C.)	173	499	387	487	410	316	169	216
TOTAL	1268	4041	2444	1754	1369	1501	1591	2637

Pour rappel, le schéma posologique recommandé par l'AMM pour la voie I.V. continue comprend 2 cycles d'induction (correspondant à 20 administrations de 18×10^6 UI par m^2) et jusqu'à 4 cycles d'entretien (20 administrations de 18×10^6 UI par m^2) en cas de réponse ou de stabilisation de la maladie. En prenant $1,73 m^2$ comme surface corporelle moyenne, les 40 administrations de 18×10^6 UI par m^2 nécessiteraient environ 68 flacons par patient, sans ajustement de dose et en considérant qu'il n'y a aucune perte lors de la reconstitution et dilution⁸. Ainsi, les 2 421 flacons vendus en 2013 correspondraient approximativement au traitement de 36 patients.

⁸ Le RCP indique une durée de conservation de 24 heures après reconstitution et que la solution diluée doit être utilisée dans les 48 heures après la reconstitution, incluant la durée de perfusion.

10.4 Résumé & discussion

Les données disponibles permettant de fonder l'efficacité et la tolérance de PROLEUKIN dans le cancer rénal métastatique sont limitées et de faible niveau de preuve.

Dans 4 études non comparatives de phase II réalisées dans une population plus large que celle actuellement validée par l'AMM, le pourcentage de réponse objective de PROLEUKIN, administré par voie intraveineuse continue ou sous-cutanée, a été faible (de l'ordre de 15% avec moins de 5% de réponse complète). La médiane de survie globale a été de 9 mois dans les études réalisées avec PROLEUKIN administré par voie intraveineuse continue.

La quantité d'effet de PROLEUKIN dans la population plus restreinte que celle de l'AMM, qui exclut notamment les patients ayant les 3 facteurs associés à une diminution du taux de réponse et de la médiane de survie (ECOG \geq 1, métastases dans plus d'un organe, délai $<$ à 24 mois entre le diagnostic initial de la tumeur primitive et la date d'évaluation du patient en vue d'un traitement par PROLEUKIN), est difficilement appréciable dans la mesure où les résultats ne sont disponibles que dans la population totale des études.

Ces études ont été réalisées dans les années 1990, soit avant l'arrivée des thérapies dites ciblées qui représentent actuellement le traitement de première ligne du cancer du rein métastatique. Ainsi, aucune donnée d'efficacité et de tolérance de PROLEUKIN en deuxième ligne n'est disponible chez des patients traités par le standard actuellement recommandé en première ligne.

La fréquence et la gravité des événements indésirables de PROLEUKIN dépendent du mode d'administration, de la dose et du schéma posologique. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été l'hypotension, la fièvre et l'anémie pour la voie intraveineuse et des réactions locales au point d'injection, la fièvre et les nausées et vomissements pour la voie sous-cutanée. Les principaux événements indésirables particuliers ont été la survenue ou l'exacerbation d'infections bactériennes (y compris septicémie, endocardite bactérienne) et le syndrome de fuite capillaire, caractérisé par une perte de tonus vasculaire, par l'extravasation des protéines plasmatiques et de liquide dans l'espace extra-vasculaire et provoquant une hypotension, une tachycardie et une hypoperfusion des organes.

Des données de qualité de vie ne sont pas disponibles.

10.5 Programme d'études

Aucune étude en cours ou à venir n'a été citée par le laboratoire.

11 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Chez les patients en situation de pronostic bon ou intermédiaire, les traitements de première ligne sont : sunitinib (SUTENT) utilisé chez environ 2/3 des patients ou l'association bevacizumab (AVASTIN)/interféron alfa (ROFERON-A).

Le pazopanib (VOTRIENT) dispose également d'une AMM (juin 2010) dans les cancers avancés du rein en 1ère ligne VOTRIENT et représente un traitement de première intention du cancer du rein au stade avancé. Toutefois, la Commission de la transparence a estimé que son, SMR était faible dans cette indication compte tenu du niveau de démonstration de l'efficacité (avis du 26/06/2013).

Chez les patients en situation de mauvais pronostic, le traitement recommandé est le temsirolimus (TORISEL), inhibiteur de mTOR.

Selon les recommandations françaises⁹ et européennes^{10,11}, les cytokines (incluant les hautes doses d'interleukine-2, non validées en France) demeurent une option de traitement en première ligne dans la prise en charge de l'adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires. Les recommandations américaines NCCN 2014 ne sont pas prises en compte dans la mesure où elles ne citent que le schéma d'administration haute dose en bolus I.V. de PROLEUKIN qui n'est pas validé en France. Les recommandations disponibles^{9,10} citent les cytokines sans distinguer ni privilégier l'une des 2.

Au total, depuis l'arrivée des thérapies dites ciblées, la place de PROLEUKIN est devenue marginale dans la stratégie thérapeutique ; elle est limitée à un sous-groupe sélectionné de patients en situation de bon pronostic tels que défini par le groupe français d'immunothérapie : patients en bon état général (indice de Karnofsky > 80%) et ayant un seul site métastatique (habituellement pulmonaire)^{12,13}, en première ligne de traitement.

12 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

12.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le cancer du rein métastatique est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▀ Ces médicaments entrent dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est considéré comme faible.

- ▀ Intérêt de santé publique :

En France, le poids du cancer du rein sur la santé publique peut être considéré comme modéré (environ 11 500 nouveaux cas en 2012). En termes de mortalité, il représente environ 2,5% de l'ensemble des décès par cancer. Celui concernant la sous-population des patients atteints d'un cancer du rein métastatique et susceptible de bénéficier d'un traitement par PROLEUKIN en première ligne de traitement ne peut être que faible.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan Cancer, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Au vu des faibles pourcentages de réponse obtenus dans des études non comparatives et réalisées dans un groupe hétérogène de patients et du profil de tolérance, l'impact de PROLEUKIN en termes de morbi-mortalité ne peut être qu'au mieux faible. Aucune donnée ne permet d'apprécier l'impact de cette spécialité en termes de qualité de vie.

La transposabilité des résultats, issus d'études anciennes et non comparatives, à la pratique clinique n'est pas assurée du fait de l'évolution de la stratégie thérapeutique et de la place restreinte des cytokines.

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

La spécialité PROLEUKIN n'est donc pas susceptible d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, cette spécialité ne peut avoir d'impact sur la santé publique.

⁹ Patard J-J, Baumert H, Bensalah K, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer du rein. Prog Urol 2013; (suppl. 2): S177-S204

¹⁰ Escudier B, Eisen T, Porta et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 (suppl. 7):65-71

¹¹ Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology 2014 http://www.uroweb.org/gls/pdf/10%20Renal%20Cell%20Carcinoma_LR.pdf

¹² Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. Groupe Français d'Immunothérapie. N Engl J Med 1998;338:1272-8

¹³ Méjean A, Lebreton T. Prise en charge du cancer rénal métastatique Progrès en urologie 2008, 298-308

- ▀ Il s'agit d'une option de traitement en première ligne, pour un sous-groupe limité de patients sélectionnés, en situation de bon pronostic.
- ▀ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique dans cette situation.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PROLEUKIN est faible dans l'indication de l'AMM.

12.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données disponibles limitées (études anciennes, non comparatives),
 - de l'absence de données spécifiques dans la population de l'AMM actuelle et aux posologies validées,
- mais considérant que PROLEUKIN peut avoir une place, marginale, dans la stratégie thérapeutique, la Commission estime que ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge actuelle des patients ayant un adénocarcinome rénal métastatique.

12.3 Population cible

La population cible de PROLEUKIN (aldesleukine) est représentée par les patients sélectionnés atteints d'un cancer du rein au stade métastatique, en situation de bon pronostic et en première ligne. Cette population cible est difficilement quantifiable dans l'indication de l'AMM et au regard de sa place restreinte dans la stratégie thérapeutique.

Néanmoins, elle peut être approchée à partir des données suivantes :

- pour 2012, une projection par l'InVS estime la survenue en France de 11 573 nouveaux cas de carcinome rénal,
- le carcinome rénal à cellules claires représente 70 à 85% des cancers du rein¹⁴, soit entre 7 764 et 9 428 patients.
- des données épidémiologiques ne sont pas disponibles pour estimer précisément la proportion de patients ayant un cancer du rein métastatique. La fourchette de 30 à 50% sera retenue pour le calcul¹⁵. Ainsi, le nombre de patients au stade métastatique représente entre 2 330 et 4 714 patients par an en première ligne.
- nous ne disposons pas de données précises sur la proportion de patients qui relèverait en 1^{ère} ligne d'un traitement par cytokine.

Il est à noter que dans le cadre du calcul de la population cible d'INLYTA en deuxième ligne de traitement après échec d'une cytokine, la Commission de la Transparence avait considéré que du fait d'une utilisation devenue marginale des cytokines en première ligne, la population des patients en échec à cette ligne et qui relèverait d'un traitement par INLYTA ne pouvait être quantifiée.

Néanmoins, la proportion de patients éligibles à une cytokine en première ligne peut être approchée à partir des résultats d'une étude de marché citée dans l'avis de la Commission de la Transparence relatif à INLYTA en date du 9 janvier 2013 (cf description en annexe) qui fait état que seul 0,3% des patients ont été traités par des médicaments autres que SUTENT, TORISEL, VOTRIENT, AVASTIN±IFN, NEXAVAR et AFINITOR. En arrondissant cette proportion à 1%, approximativement entre 23 et 47 patients pourraient être éligibles à une cytokine.

Par ailleurs, ces données sont cohérentes avec celles plus anciennes issues d'une enquête de marché (réalisée fin 2008 début 2009 pour NOVARTIS) citée dans l'avis de la Commission de la Transparence relatif à AFINITOR en date du 13 janvier 2010, qui indiquaient notamment que

¹⁴ Escudier, T. Eisen, C. Porta J. J. Patard, Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): 65–71, 2012

¹⁵ Méjean A et Lebret T. Prise en charge du cancer rénal métastatique. *Prog Urol* 2008; (suppl. 7): S298-S308

2,6% des patients en cours de traitement recevaient une interleukine (cf description en annexe 2), dans un contexte où la stratégie thérapeutique a évolué depuis l'arrivée des inhibiteurs de tyrosine kinase en 2007, pour la première ligne.

Au total, la population cible de PROLEUKIN est estimée à moins de 50 patients par an.

13 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

ANNEXE 1¹⁶

Enquête réalisée entre le 5 janvier 2012 et le 30 mars 2012 dans 5 pays (Allemagne, UK, France, Espagne et Italie) auprès de 589 médecins dont 116 médecins français (87% d'oncologues et 13% d'urologues). Ces praticiens exerçaient dans un CHU (31%), un CH/CHG (31%), une structure privée (19%) et un CLCC (18%).

Chaque praticien devait fournir les données des 3 derniers patients traités par chimiothérapie ou thérapie ciblée (quelle que soit la ligne de traitement) ainsi que les données de 2 patients traités en deuxième ou troisième ligne.

Au total, les résultats de cette enquête sont issus de l'analyse rétrospective des données de 2 397 patients (dont 468 en France) ayant un cancer du rein métastatique en cours de traitement (quelle que soit la ligne) et de celles de 1 096 patients (dont 214 en France) en cours de traitement de deuxième ligne durant l'enquête.

L'âge moyen des patients était de 63,7 ans (64,1 ans en France). Les patients étaient en bon état général (ECOG 0) dans 32% des cas (24% en France) et avaient un ECOG 1 dans 53% des cas (57% en France). Les patients avaient un pronostic favorable dans 34% des cas et un pronostic intermédiaire dans 44% des cas (33% et 41% en France). La proportion de patient ayant subi une néphrectomie n'est pas disponible.

Parmi les 2 397 patients inclus rétrospectivement, 1 807 étaient en première ligne (dont 352 en France) et 69% ont été traités par sunitinib (71% en France).

Les autres médicaments reçus en première ligne ont été :

- TORISEL : 12% (19% en France)
- VOTRIENT : 7% (0% en France)
- AVASTIN±IFN : 6% (5% en France)
- NEXAVAR : 5% (4% en France)
- AFINITOR : 1% (0,3% en France)
- autres produits : 0,3% (0% en France).

ANNEXE 2

Enquête réalisée entre le 24 novembre 2008 et le 07 janvier 2009 en France auprès de 70 médecins (84,3% d'oncologues). Ces praticiens exerçaient dans un CHU (29%), un CH/CHG (27%), une structure privée (29%) et un CLCC (16%).

Chaque médecin devait inclure au maximum 12 patients en cours de traitement, c'est-à-dire recevant actuellement une chimiothérapie/immunothérapie et/ou une thérapie ciblée, pour un cancer du rein actuellement localement avancé/métastatique.

Au total, les résultats de cette enquête prospective sont issus de l'analyse pondérée des données de 529 patients ayant un cancer du rein à cellules claires localement avancé ou métastatique parmi lesquels 340 étaient en cours de traitement de 1^{ère} ligne (64% dont 14 patients traités dans le cadre d'une étude clinique) et 123 en cours de traitement de 2^{ème} ligne (23%).

L'âge moyen des patients était de 64,2 ans. Trois quart des patients étaient en bon état général (ECOG 0) dans 26% des cas et avaient un ECOG 1 dans 48% des cas. Plus de la moitié des patients (57%) a été diagnostiquée au stade métastatique (stade IV). Les patients avaient un pronostic favorable dans 30% des cas et un pronostic intermédiaire dans 44% des cas.

Parmi les 529 patients, 340 étaient en cours de traitement en première ligne et 62,2% ont été traités par sunitinib.

Les autres médicaments en cours d'administration lors de l'enquête en première ligne ont été (total 1^{ère} ligne = 1^{ère} ligne en cours ou terminée) :

¹⁶ Cf Avis de la Commission de la Transparence relatif à INLYTA en date du 9 janvier 2013

- TORISEL : 19,2% (12,5%)
- AVASTIN : 12,5% (11,1%)
- Interféron : 9,3% (15,7%)
- NEXAVAR : 7,2% (6,9%)
- Interleukines : 2,6% (6,7%)
- étude clinique : 0,5% (0,3%).