



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

02 FEVRIER 2022

lenvatinib

KISPLYX 4 mg et 10 mg, gélules

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement de KISPLYX (lenvatinib) en association au pembrolizumab dans le traitement de première ligne, au stade avancé du carcinome rénal, uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.

Avis défavorable à son remboursement dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du cancer du rein avec une histologie autre qu'à cellules claires en l'absence de données.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique de l'association de KISPLYX (lenvatinib) au pembrolizumab par rapport au sunitinib, **au même titre que les associations pembrolizumab/axitinib et nivolumab/cabozantinib** dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Aujourd'hui, avec l'introduction des traitements par immunothérapie, les recommandations européennes (EAU 2021, ESMO 2021) et américaines (NCCN 2021) préconisent en 1^{ère} ligne, chez les patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires avancé, les traitements suivants en fonction du risque pronostic :

- en situation de bon pronostic :

Les associations comportant une immunothérapie avec KISPLYX/ KEYTRUDA (lenvatinib/pembrolizumab) ou KEYTRUDA/INLYTA (pembrolizumab/axitinib) ou CABOMETYX/OPDIVO (cabozantinib/ nivolumab) sont préconisées [1A/1B] (niveau de preuve 1 et grade de la recommandation A ou B).

L'association BAVENCIO/INLYTA (avélumab/axitinib) n'est pas citée dans ces recommandations, compte tenu de son niveau de preuve moindre (SMR modéré et une ASMR V, octroyés par la CT en 2020).

Les inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK) avec SUTENT (sunitinib) et VOTRIENT (pazopanib) sont également préconisés comme une alternative de traitement dans ces nouvelles recommandations

- en situation de pronostic intermédiaire ou mauvais sont :

Les mêmes associations que celles précitées : KISPLYX/KEYTRUDA (lenvatinib/pembrolizumab), KEYTRUDA/INLYTA (pembrolizumab/axitinib) ou CABOMETYX/OPDIVO (cabozantinib/ nivolumab), ainsi que l'association de OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab)¹ sont préconisées en catégorie [1A/1B] (niveau de preuve 1 et grade de la recommandation A ou B).

Les inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK) avec SUTENT (sunitinib) et VOTRIENT (pazopanib) sont également préconisés comme alternative de traitement selon les recommandations.

AVASTIN (bevacizumab) en association à l'interféron, et un anti-interleukine-2 (IL-2) peuvent être utilisés dans certaines situations cliniques.

De la même façon, chez les patients en situation de mauvais pronostic uniquement, TORISEL (temsirolimus), est désormais considéré comme une option de traitement chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé et ayant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique.

Place du médicament

KISPLYX (lenvatinib) en association au pembrolizumab est une nouvelle option thérapeutique dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.

Les données disponibles ne permettent pas de définir la place de cette association vis-à-vis des autres associations disponibles :

- **KEYTRUDA/INLYTA (pembrolizumab/axitinib) et OPDIVO/CABOMETYX (nivolumab/cabozantinib) quel que soit le pronostic et,**
- **OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) dans la sous-population de patients avec un pronostic intermédiaire ou mauvais.**

Par conséquent, la Commission propose que le choix de traitement se fasse dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en fonction du profil de tolérance de ces médicaments et des préférences des patients.

En l'absence de données disponibles, la place de KISPLYX (lenvatinib) en association au pembrolizumab, comme celles des autres associations comportant une immunothérapie, actuellement disponibles, n'est pas établie dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires.

¹ La supériorité de l'association OPDIVO/YERVOY a été établie vis-à-vis du SUTENT (sunitinib) en termes de survie globale uniquement chez des patients à risque intermédiaire ou élevé.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	Traitement des adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé, en association avec le pembrolizumab, en traitement de première ligne².
SMR	IMPORTANT uniquement dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires. INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires compte tenu de l'absence de données.
ASMR	■ Dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité de l'association KISPLYX (lenvatinib) - pembrolizumab par rapport au sunitinib, considéré comme un comparateur acceptable à la date de réalisation de l'étude CLEAR, sur : • la survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant (critère de jugement principal) : 23,9 mois vs. 9,2 mois en médiane ; HR=0,39 IC95% [0,32 ; 0,49] ; p<0,0001 • la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : la médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes ; HR = 0,66 ; IC_{95%} [0,49 ; 0,88] ; p=0,0049, malgré : - un surcroît de toxicité de cette association par rapport au sunitinib en termes notamment d'événements indésirables graves (50,6% versus 33,2%), de grades ≥3 (82,4% versus 71,8%) ou entraînant l'arrêt du traitement (37,2% versus 14,4%), - des données de qualité de vie exploratoires, la Commission de la Transparence considère que l'association KISPLYX (lenvatinib) - pembrolizumab apporte, comme l'association pembrolizumab/axitinib et l'association nivolumab/cabozantinib, une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au sunitinib, dans le traitement de 1^{ère} ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires. ■ Dans le carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires Sans objet
ISP	L'association KISPLYX (lenvatinib) - pembrolizumab n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	KISPLYX (lenvatinib) en association au pembrolizumab est une nouvelle option thérapeutique dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires. Les données disponibles ne permettent pas de définir la place de cette association vis-à-vis des autres associations disponibles : - KEYTRUDA/INLYTA (pembrolizumab/axitinib) et OPDIVO/CABOMETYX (nivolumab/cabozantinib) quel que soit le pronostic et, - OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) dans la sous-population de patients avec un pronostic intermédiaire ou mauvais. Par conséquent, la Commission propose que le choix de traitement se fasse dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en fonction du profil de tolérance de ces médicaments et des préférences des patients. En l'absence de données disponibles, la place de KISPLYX (lenvatinib) en association au pembrolizumab, comme celles des autres associations comportant une immunothérapie, actuellement disponibles, n'est pas établie dans le traitement

² Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir dans le traitement des adultes atteints d'un cancer rénal avancé **uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires** en association avec le pembrolizumab, en traitement de première ligne, la commission rend un avis dans l'entière responsabilité de l'AMM.

	de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires.
Population cible	La population cible de KISPLYX (lenvatinib) en association au pembrolizumab dans le traitement de 1 ^{ère} ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires est estimée entre 5 500 et 8 000 patients par an.

Il s'agit de la demande d'inscription de KISPLYX (lenvatinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication obtenue le 26/11/2021 : « *Kispilyx est indiqué dans le traitement des adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé, en association avec le pembrolizumab, en traitement de première ligne* ».

Le laboratoire sollicite le remboursement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM, à savoir uniquement « chez les *patients adultes atteints d'un carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé* ». Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la commission doit évaluer l'extension d'indication dans l'entièreté de l'AMM. A noter que le périmètre sollicité par le laboratoire correspond à celui qui a été retenu par la Commission pour les autres associations de thérapies ciblées et d'immunothérapie évaluées dans cette indication.

KISPLYX (lenvatinib) est un inhibiteur des récepteurs tyrosine kinase (RTK) qui inhibe sélectivement les activités kinase des récepteurs du VEGF VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) et VEGFR3 (FLT4), en plus d'autres RTK liés aux voies proangiogéniques et oncogéniques, dont les récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGF) FGFR1, 2, 3 et 4, le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) PDGFR α et les récepteurs KIT et RET.

KISPLYX (lenvatinib) a déjà été évalué par la Commission dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé chez l'adulte en association à l'everolimus, après un traitement antérieur par anti-VEGF (avis du 21 février 2018³ : SMR insuffisant).

Le lenvatinib est également commercialisé sous le nom de spécialité LENVIMA, avec les mêmes présentations (gélules de 4 et 10 mg) mais dispose d'indications AMM différentes : -carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié (cancer papillaire/folliculaire/à cellules de Hürthle), réfractaire à l'iode radioactif (cf. avis de la CT du 02/12/2015⁴ : SMR important et ASMR IV dans la prise en charge) et, - carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable qui n'ont pas reçu de traitement systémique antérieur (cf. avis de la CT du 09/10/2019⁵ : SMR insuffisant).

A ce jour, le pembrolizumab a une AMM en première ligne de traitement dans le cancer rénal et son RCP a été actualisé pour intégrer l'indication en association à KISPLYX (lenvatinib). Il n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la CT dans le cadre de cette association.

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à KISPLYX (lenvatinib) en date du 21/02/2018.

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à LENVIMA (lenvatinib) en date du 02/12/2015.

⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à LENVIMA (lenvatinib) en date du 09/10/2019.

02 INDICATIONS

« Kisplyx est indiqué dans le traitement des adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé :

- **En association avec le pembrolizumab, en traitement de première ligne (voir rubrique 5.1 du RCP) ;**
- En association avec l'évérolimus, après un traitement antérieur par anti-VEGF (vascular endothelial growth factor - facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) (voir rubrique 5.1 du RCP). »

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Posologie

Kisplyx en association avec le pembrolizumab en traitement de première ligne

La dose recommandée de lenvatinib est de 20 mg (deux gélules de 10 mg) par voie orale en une prise par jour en association avec le pembrolizumab, soit 200 mg toutes les 3 semaines soit 400 mg toutes les 6 semaines, administré en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. La dose quotidienne de lenvatinib doit être modifiée conformément aux recommandations relatives aux adaptations de la dose et à la gestion des toxicités. Le traitement par le lenvatinib doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. Le pembrolizumab doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ou jusqu'à ce que la durée maximale du traitement indiquée pour le pembrolizumab soit atteinte.

Se référer au Résumé des caractéristiques du produit (RCP) du pembrolizumab pour l'intégralité des informations posologiques sur le pembrolizumab. »

04 BESOIN MEDICAL

En 2018, l'incidence du cancer du rein en France a été estimée à 15 323 nouveaux cas par an et il a été responsable de 5 589 décès⁶. L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans. La forme la plus fréquente est le cancer à cellules rénales, dont la forme histologique la plus fréquente est le cancer du rein à cellules claires (85 % des cas) ; la deuxième forme est dite « papillaire » (15 % des cas). L'algorithme de prise en charge des cancers du rein métastatiques repose principalement sur l'identification des facteurs pronostiques de la maladie. Pour cela, la classification du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)⁷ avait été établie à l'ère des cytokines. Désormais la classification de l'International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)^{8,9,10} est utilisée. Celle-ci tient

⁶ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019.

⁷ Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A., Russo P., Mazumdar M. Interferon alpha as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002; 20:289-296.

⁸ Heng DY *et al.* Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol. 2009; 27: 5794-9

⁹ Heng DY *et al.* External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013; 14: 141-8.

¹⁰ Bensalah K *et al.* Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU - Actualisation 2018-2020 : prise en charge du cancer du rein. Progrès en urologie 2018; 28: S3-S31.

compte du délai entre le diagnostic et l'instauration d'un traitement systémique, du taux d'hémoglobine, de la calcémie corrigée, du score de performance de Karnofsky, du taux de neutrophiles et de plaquettes. Selon ces 6 critères, les patients sont classés en 3 catégories : pronostic favorable (0 critère présent), pronostic intermédiaire (1 ou 2 critères) et mauvais pronostic (≥ 3 critères).

La stratégie de prise en charge thérapeutique au stade avancé repose sur des traitements systémiques dont l'objectif est d'améliorer la survie globale et la qualité de vie des patients.

Jusqu'en 2005, la prise en charge des patients atteints d'un cancer du rein métastatique reposait essentiellement sur l'utilisation des cytokines : interleukine-2 avec PROLEUKIN (aldesleukine) et ROFERON-A (interféron alpha), avec des AMM octroyées dans les années 80-90.

Les thérapies ciblées agissant sur la voie du VEGF ou la voie PI3K/AKT/mTOR se sont par la suite imposées, comme les traitements de référence en 1^{ère} ligne du CCR avancé :

- En cas de pronostic bon ou intermédiaire, les traitements recommandés étaient les inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK) avec SUTENT (sunitinib) et VOTRIENT (pazopanib) ainsi que l'association AVASTIN (bevacizumab)/interféron ;
- En cas de pronostic défavorable, TORISEL (temsirolimus, inhibiteur de mTOR), était l'option à privilégier. Le sunitinib ou le pazopanib constituaient des options de traitement.

Depuis l'arrivée de ces thérapies dites ciblées, la place des cytokines est devenue de plus en plus marginale. En 2014, la Commission avait considéré qu'elle serait 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 » (SMR faible et ASMR V dans la prise en charge).

Aujourd'hui, avec l'introduction des traitements par immunothérapie, les recommandations européennes (ESMO 2021¹¹, EAU 2021¹²) et américaines (NCCN 2021¹³) préconisent en 1^{ère} ligne, chez les patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires avancé, les traitements suivants en fonction du risque pronostic :

- en situation de bon pronostic :
Les associations comportant une immunothérapie avec KISPLYX/ KEYTRUDA (lenvatinib/pembrolizumab) ou KEYTRUDA/INLYTA (pembrolizumab/axitinib) ou CABOMETYX/OPDIVO (cabozantinib/ nivolumab) sont préconisées [1A/1B] (niveau de preuve 1 et grade de la recommandation A ou B).
L'association BAVENCIO/INLYTA (avélumab/axitinib) n'est pas citée dans ces recommandations, compte tenu de son niveau de preuve moindre (SMR modéré et une ASMR V, octroyés par la CT en 2020).
Les inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK) avec SUTENT (sunitinib) et VOTRIENT (pazopanib) sont également préconisés comme une alternative de traitement dans ces nouvelles recommandations.
- en situation de pronostic intermédiaire ou mauvais sont^{11,12,13} :
Les mêmes associations que celles précitées : l'association KISPLYX/ KEYTRUDA lenvatinib/pembrolizumab, KEYTRUDA/INLYTA (pembrolizumab/axitinib) ou CABOMETYX/OPDIVO (cabozantinib/ nivolumab) ainsi que l'association de OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab)¹⁴ sont préconisées en catégorie [1A/1B] (niveau de preuve 1 et grade de la recommandation A ou B). La supériorité de l'association OPDIVO/YERVOY a été établie vis-

¹¹ Powles T. Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on renal cell carcinoma on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer. Ann Oncol. mars 2021;32(3):422-3.

¹² Bedke J, Albiges L, Capitanio U, Giles RH, Hora M, Lam TB, et al. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Nivolumab plus Cabozantinib Joins Immune Checkpoint Inhibition Combination Therapies for Treatment-naïve Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. mars 2021;79(3):339-42

¹³ NCCN guidelines. Kidney cancer. V4.2021 - 19/04/2021

¹⁴ La supériorité de l'association OPDIVO/YERVOY a été établie vis-à-vis du SUTENT (sunitinib) en termes de survie globale uniquement chez des patients à risque intermédiaire ou élevé.

à-vis du SUTENT (sunitinib) en termes de survie globale uniquement chez des patients à risque intermédiaire ou élevé.

Les inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK) avec SUTENT (sunitinib) et VOTRIENT (pazopanib) sont également préconisés en traitement de référence ou comme alternative de traitement selon les recommandations ;

L'AVASTIN¹⁵ (bevacizumab) en association à l'interféron, et l'utilisation de l'interleukine-2^{13,16} (IL-2) peuvent être utilisés dans certaines situations cliniques.

De la même façon, chez les patients en situation de mauvais pronostic uniquement, TORISEL (temsirolimus¹³), est désormais considéré comme une option de traitement chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé et ayant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique.

Dans le traitement de 1^{ère} ligne, au stade avancé, du carcinome rénal, il existe des alternatives médicamenteuses avec notamment les thérapies ciblées et l'immunothérapie. Par conséquent, le besoin médical est actuellement partiellement couvert. Néanmoins, il subsiste un besoin de disposer de traitements améliorant la survie globale et la qualité de vie des patients.

¹⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à AVASTIN (bevacizumab) en date du 02/03/2016

¹⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à PROLEUKIN (aldesleukine) en date du 29/10/2014

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité au remboursement. Les CCP de l'association KISPLYX (lenvatinib)/pembrolizumab sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en première ligne de traitement du carcinome à cellules rénales avancé.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
Anticorps monoclonal / Inhibiteurs de Tyrosine Kinase						
OPDIVO (nivolumab) <i>Bristol Myers Squibb</i> <i>en association à CABOMETYX (cabozantinib IPSEN Pharma</i>	Oui	Traitement de première ligne des patients adultes atteints de carcinome à cellules rénales (CCR) avancé.	22/09/2021 ¹⁷	-Important dans le traitement de 1 ^{ère} ligne au stade avancé du carcinome rénal uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires -Insuffisant dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires compte tenu de l'absence de données.	L'association de OPDIVO (nivolumab) à CABOMETYX (cabozantinib) apporte comme l'association pembrolizumab/axitinib une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au sunitinib dans le traitement de 1 ^{ère} ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.	-
BAVENCIO (avélumab)	Oui	Traitement de première ligne des patients adultes atteints de carcinome à cellules rénales (CCR) avancé.	13/05/2020	Modéré	En l'état actuel du dossier, que l'association BAVENCIO (avélumab) / axitinib n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le	-

¹⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à CABOMETYX (cabozantinib) et OPDIVO (lenvatinib) en date du 22/09/2021.

Merck Serono (co-développement avec Pfizer) en association à INLYTA (axitinib)					traitement de 1 ^{ère} ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires	
KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD en association à INLYTA (axitinib)	Oui	Traitement de première ligne des patients adultes atteints de carcinome à cellules rénales (CCR) avancé	13/05/2020	Important dans le traitement de 1 ^{ère} ligne au stade avancé du carcinome rénal uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires	L'association de KEYTRUDA (pembrolizumab) à l'axitinib apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au sunitinib dans le traitement de 1 ^{ère} ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.	Oui
Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ITK)						
SUTENT** (sunitinib) Pfizer	Non	Traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatique.	16 décembre 2015 (RI)	Important	Sans objet	Oui
			23 mai 2007 (Inscription)	Important	SUTENT apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) par rapport à l'interféron en termes d'efficacité, dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques (avis du).	
VOTRIENT** (pazopanib) Novartis Pharma	Non	Traitement de 1 ^{ère} ligne des cancers du rein avancés	23 octobre 2019 (RI)	Important	Sans objet	Oui
			23 septembre 2015 (réévaluation du SMR)	Important	Sans objet	
			26 juin 2013 (Inscription)	Faible	VOTRIENT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V , inexistante) dans la prise en charge du cancer du rein au stade avancé en première ligne (avis du).	
Anticorps monoclonal						
AVASTIN (Bevacizumab) Roche	Non	Traitement de première ligne, en association à l'interféron alfa-2a, chez les patients	2 mars 2016 (réévaluation SMR/ASMR)	Important	Prenant en compte :	Oui

		atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique			- l'absence de donnée comparative versus les comparateurs cliniquement pertinents et notamment le sunitinib, - et les seules données disponibles comparatives versus interféron en monothérapie, qui n'est plus une stratégie de référence, la Commission considère qu'AVASTIN (bevacizumab), associé à l'interféron, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1ère ligne du cancer du rein avancé et/ou métastatique.	
OPDIVO - YERVOY (nivolumab - ipilimumab) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Oui	Traitement de 1 ^{ère} ligne en association à l'ipilimumab des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable	10 juillet 2019 (Extension d'indication)	Important uniquement dans le traitement de 1 ^{ère} ligne au stade avancé du CCR à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable	L'association OPDIVO / YERVOY apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au sunitinib dans le traitement de 1 ^{ère} ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable.	Oui
Immunomodulateurs						
ROFERON-A (Interféron alpha-2a) <i>Roche</i>	Non	Traitement du cancer du rein à un stade avancé	18 juillet 2012 (RI)	Important	-	Oui
PROLEUKIN (Aldesleukine) <i>Novartis Pharma</i>	Non	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 [...]	29 octobre 2014 (réévaluation ASMR)	Faible	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	Oui

					la prise en charge actuelle des patients ayant un adénocarcinome rénal métastatique.	
Inhibiteur mTOR						
TORISEL (temsirolimus) <i>Pfizer</i>	Non	Traitement de première intention du carcinome rénal avancé chez les patients présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique.	6 février 2008	Important	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.	Oui

* Classe pharmaco-thérapeutique

** Le sunitinib et le pazopanib sont cités comme des alternatives de traitement dans les dernières recommandations de l'EAU en catégorie [1A] et de l'ESMO en catégorie [1b] et ce quel que soit le pronostic (favorable, intermédiaire ou défavorable).

Par ailleurs, deux autres médicaments ont une AMM en 1^{ère} ligne dans le carcinome rénal avancé mais ont fait l'objet d'un avis défavorable pour une prise en charge par la collectivité dans leur indication respective (SMR insuffisant):

- FOTIVDA (tivozanib) dans le traitement de 1^{ère} ligne chez des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé et chez des patients adultes n'ayant jamais reçu d'inhibiteur des voies VEGFR et mTOR suite à une progression de la maladie après un traitement antérieur par cytokine pour leur CCR avancé, avis du 7 novembre 2018
- CABOMETYX (cabozantinib) en monothérapie dans le traitement du carcinome rénal avancé chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement, avis du 27 février 2019.

Par conséquent, FOTIVDA et CABOMETYX en monothérapie ne sont pas retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de l'association de KISPLYX (lenvatinib) au pembrolizumab dans l'indication AMM évaluée (qui inclut les situations de bon, intermédiaire et mauvais pronostic) sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus.

Ces comparateurs varient en fonction du pronostic de la maladie :

Ceux indiqués chez les patients quel soit leur pronostic (bon, intermédiaire, mauvais) sont :

- OPDIVO/CABOMETYX (nivolumab-cabozantinib)
- KEYTRUDA/INLYTA (pembrolizumab - axitinib)
- BAVENCIO/INLYTA (avélumab - axitinib)
- SUTENT (sunitinib)*
- VOTRIENT (pazopanib)*
- AVASTIN (bevacizumab)/interféron **
- PROLEUKIN (aldeuskine)**

Le CCP indiqué uniquement chez les patients en situation de pronostic intermédiaire ou mauvais pronostic est :

- OPDIVO/YERVOY (nivolumab - ipilimumab)

Le CCP indiqué uniquement chez les patients en situation de mauvais pronostic est :

- TORISEL (temsirolimus)**

Compte tenu d'un développement concomitant, les associations pembrolizumab-axitinib (AMM le 26 août 2019), avélumab-axitinib (AMM le 24 octobre 2019), nivolumab-ipilimumab (AMM le 11 janvier 2019), nivolumab-cabozantinib (AMM le 13 avril 2021) n'étaient pas disponibles à la date de réalisation de l'étude de KISPLYX (lenvatinib) en association au pembrolizumab (date de début d'inclusion le 13 octobre 2016). Dans ce contexte, aucune comparaison directe versus ces associations n'est attendue dans le cadre de la présente évaluation de KISPLYX.

*avec l'arrivée des associations en immunothérapie, ces traitements sont considérés dans les recommandations actuelles comme des options/alternatives de traitement ** ces traitements ont désormais une place très marginale dans la stratégie thérapeutique et ne sont plus recommandées

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité LENVIMA (lenvatinib) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé d'indication superposable à celui de l'AMM européenne.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, il n'y a aucune prise en charge pour cette spécialité dans les autres pays.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	21 février 2018 (Inscription)
Indication	KISPLYX est indiqué <u>en association avec l'évérolimus</u> dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du rein avancé ayant reçu un traitement antérieur par anti-VEGF (vascular endothelial growth factor - facteur de croissance de l'endothélium vasculaire).
SMR (libellé)	Insuffisant
Place dans la stratégie thérapeutique	KISPLYX en association à l'évérolimus n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge du cancer du rein avancé, compte tenu : - de la démonstration de la supériorité de cette association par rapport à l'évérolimus sur la survie sans progression (gain absolu de 9,1 mois) en deuxième ligne et plus après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF dans une étude de phase II, - de la démonstration de l'absence de bénéfice sur la survie globale par rapport à l'évérolimus, - de la survenue nettement plus fréquente d'événements indésirables de grades 3 ou 4 (72,5% versus 54%) et d'arrêts de traitement pour événements indésirables (23,5% versus 12%) avec l'association lenvatinib/évérolimimus par rapport à l'évérolimus, - de l'absence de donnée de qualité de vie recueillie dans cette étude, - de la présence récente dans l'arsenal thérapeutique d'alternatives médicamenteuses (nivolumab et cabozantinib) ayant démontré un bénéfice en survie globale par rapport à l'évérolimus en 2^{ème} ligne et plus dans des études de phase III, - de l'absence de donnée sur l'utilisation de KISPLYX en association à l'évérolimus après échec du nivolumab et du cabozantinib.
ASMR (libellé)	Sans objet
Etudes demandées	Sans objet

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de KISPLYX (lenvatinib) dans le traitement de 1^{ère} ligne, au stade avancé, du carcinome rénal repose sur :

- les résultats de l'étude CLEAR (NCT02811861) de phase III comparative versus sunitinib, analysée ci-dessous ;
- une méta-analyse en réseau comparant l'association lenvatinib/pembrolizumab à différentes alternatives en association ou en monothérapie (cf. 8.1.2 Autres données).

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude CLEAR

Référence	R Motzer, B Alekseev, SY Rha, C Porta, M Eto, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. <i>The New England Journal of Medicine</i> . ¹⁸
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02811861
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du lenvatinib en association à l'everolimus ou au pembrolizumab par rapport au sunitinib en termes d'amélioration de la survie sans progression (PFS), pour le traitement de première ligne chez les patients adultes atteints d'un carcinome rénal (CCR) avancé.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance du traitement lenvatinib + pembrolizumab ou lenvatinib + everolimus versus sunitinib, en traitement de première ligne chez les patients atteints de carcinome rénal avancé (étude CLEAR). La randomisation a été stratifiée selon leur groupe pronostic du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) et la zone géographique.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement : 13 octobre 2016 – 24 juillet 2019 Date de fin de la période randomisée (correspondant à la 3 ^e analyse intermédiaire [AI3] prévue pour conduire l'analyse finale de la PFS et à la seconde analyse intermédiaire de la survie globale) : 28 août 2020 La phase d'extension du suivi est toujours en cours. Etude conduite dans 181 centres dans 20 pays (41 sites en Amérique du Nord, 41 en Asie, 6 en Australie et 93 en Europe dont 9 centres en France ayant inclus 49 patients).
Principaux critères d'inclusion	- Patients âgés de 18 ans et plus ; - Patients atteints de carcinome rénal ayant un contingent de cellules claires, histologiquement ou cytologiquement confirmé ; - Patients ayant au moins une lésion mesurable par l'échelle RECIST v1.1 ; - Pression artérielle contrôlée (avec ou sans traitement) ; - Fonction normale du foie, de la moëlle osseuse, de la coagulation sanguine et des reins, tel que définie dans le protocole ; - Score de performance de Karnofsky ≥ 70 (scores compris entre 0 et 100, les plus faibles scores indiquant un plus grand handicap) ;
Principaux critères de non-inclusion	- Antécédant de traitement systémique du carcinome rénal, dont les thérapies anti-VEGF ou tout traitement d'étude anti-cancéreux systémique ; - Patients ayant des métastases du système nerveux central (SNC) ; - Tumeur active (en dehors du carcinome rénal, d'un cancer cutané basal ou squameux définitivement traité, et d'un carcinome in-situ de l'utérus ou de la prostate) au cours des 24 derniers mois ;

- Antécédent de radiothérapie au cours des 21 jours précédant l'inclusion dans l'étude (sauf radiothérapie palliative des lésions osseuses) ;
- Patients ayant reçu un vaccin vivant au cours des 30 jours autour du début de l'étude ;
- Patients ayant : une protéinurie ≥ 1 g/24 h, un cholestérol total à jeun >300 mg/dL (ou $>7,75$ mmol/L) et/ou taux de triglycérides à jeun $>2,5$ N, un diabète non contrôlé tel que défini par une glycémie à jeun $>1,5$ N, un allongement de l'intervalle QTc >480 ms ;
- Malabsorption gastro-intestinale, anastomose gastro-intestinale ou toute autre condition qui pourrait affecter l'absorption du lenvatinib et du sunitinib ;
- Troubles hémorragiques ou thrombotiques ou sujets à risque d'hémorragie grave ;
- Hémoptysie cliniquement significative ou saignement tumoral dans les 2 semaines précédant la première dose du médicament à l'étude ;
- Trouble cardiovasculaire significatif au cours des 12 mois suivant la première dose du traitement de l'étude tel que défini par le protocole ;
- Fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) anormale ;
- Infection ou maladie auto-immune actives (à l'exception du psoriasis) ayant nécessité un traitement systémique au cours des 2 dernières années ;
- Antécédents connus ou tout signe de pneumopathie interstitielle, de pneumopathie (non infectieuse) ayant nécessité des stéroïdes, ou pneumopathie en cours ;
- Patients ayant reçu un diagnostic d'immunodéficience ou recevant une corticothérapie systémique chronique ou toute autre forme de thérapie immunosuppressive dans les 7 jours précédant la première dose du traitement de l'étude. Des doses physiologiques de corticostéroïdes (jusqu'à 10 mg/jour de prednisone ou équivalent) pouvaient être utilisées pendant l'étude ;
- Patients ayant subi une transplantation allogène de tissu ou d'organe solide.

L'étude a été conduite en 3 phases : une phase de pré-randomisation, une phase randomisée, et une phase d'extension (cf. figure 1)

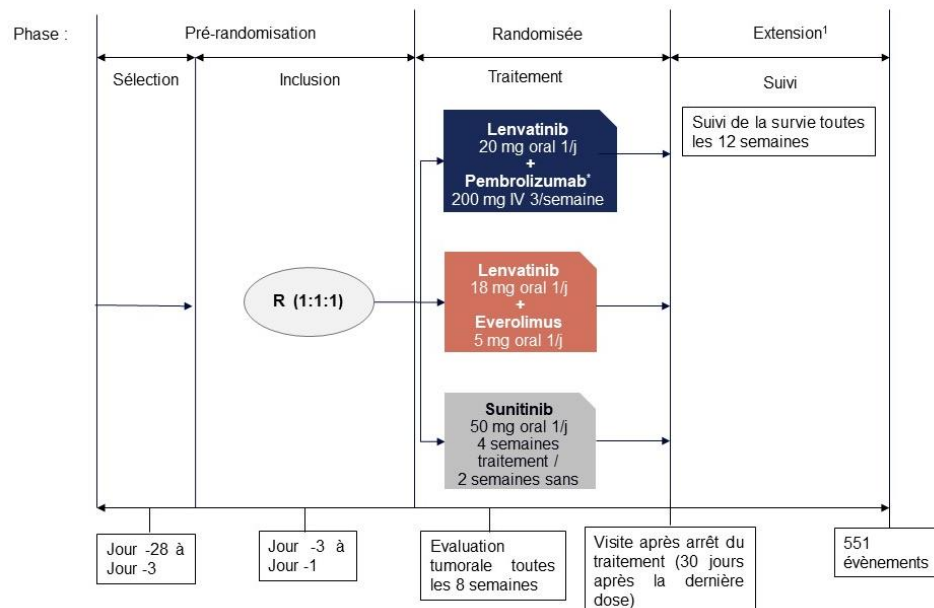


Figure 1 : Schéma du design de l'étude CLEAR

1 la phase d'extension peut inclure une période de traitement (avec le même traitement que celui reçu dans la phase de randomisation) et une période de suivi sans traitement actif. L'ensemble des patients toujours sous traitement à la fin de la phase de randomisation est éligible à la phase d'extension.

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1:1) pour recevoir :

Groupe lenvatinib + everolimus (Hors AMM) :

- lenvatinib 18 mg, par voie orale (1 fois/jour pendant chaque cycle de 21 jours) ;
- everolimus 5 mg, par voie orale (1 fois/jour pendant chaque cycle de 21 jours).

Schéma de l'étude

Traitements étudiés

	Groupe lenvatinib + pembrolizumab : - lenvatinib 20 mg, par voie orale (1 fois/jour pendant chaque cycle de 21 jours) ; - pembrolizumab 200 mg, par voie intraveineuse (IV) (le premier jour de chaque cycle de 21 jours). Groupe sunitinib : sunitinib 50 mg, par voie orale (1 fois/jour pendant 4 semaines, suivies de 2 semaines sans traitement). Au cours de la période de traitement, les patients ont reçu le traitement selon des cycles continus de 21 jours. Les patients continuaient leur traitement jusqu'à la progression de la maladie (évaluée par un comité de revu indépendant), la survenue d'une toxicité non acceptable, le retrait du consentement ou après l'atteinte de 35 cycles de traitements complets (approximativement 24 mois) avec pembrolizumab. <u>Les patients du groupe lenvatinib plus pembrolizumab arrêtant leur traitement par pembrolizumab pouvaient continuer leur traitement par lenvatinib en monothérapie au-delà de 24 mois</u> (sauf si l'un des critères précédemment décrits s'applique). <u>Traitements concomitants :</u> Les traitements des complications des EI ou améliorant les symptômes pouvaient être administrés à la discrétion de l'investigateur (notamment les produits sanguins, les transfusions, les antibiotiques et les médicaments antidiarrhéiques), sauf s'ils étaient susceptibles d'interférer avec l'évaluation du médicament à l'étude (ou d'interagir avec lui). Les traitements concomitants suivants étaient également autorisés : - Hormonothérapie thyroïdienne frénatrice, - Hormonothérapie adjuvante en cas d'antécédents de cancer du sein ou de la prostate traitée définitivement, - Anticoagulants, y compris héparine de bas poids moléculaire (HBPM), warfarine, agents anti-Xa, - Anti-inflammatoires, - Bisphosphonates ou dénosumab, - Traitement antihypertenseur, Radiothérapie palliative d'un maximum de 2 métastases osseuses douloureuses préexistantes et non ciblées.
Critère de jugement principal	<u>Survie sans progression évaluée par un comité de revu indépendant</u>, définie par le délai entre la date de randomisation et la date de progression de la maladie ou du décès (en fonction de l'évènement se produisant en premier), selon le score RECIST v1.1.
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u> 1. Survie globale évaluée par une revue indépendante, définie par le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient, toutes causes confondues. Les patients perdus de vue et les patients encore en vie à la date de cut off des données étaient censurés, soit à la dernière date pour laquelle le patient était connu en vie, soit à la date de cut-off (selon l'évènement se produisant en premier) ; 2. Taux de réponse objective, évaluée par une revue indépendante, défini par la proportion de patients ayant une meilleure réponse globale (MRG) en réponse complète (RC) ou partielle (RP), selon le score RECIST v1.1.
Taille de l'échantillon	La médiane de survie sans progression avec le sunitinib est de 12,3 mois, avec un hazard ratio de 0,714 de progression de la maladie ou de décès. Afin de démontrer un allongement de 40% de la médiane de survie avec les deux combinaisons lenvatinib plus pembrolizumab ou everolimus, soit 17,2 mois, avec une puissance de 90% et un risque alpha bilatéral de 0,045, il a été estimé nécessaire d'inclure 1050 patients, tenant compte du fait que 388 évènements seraient non évaluable (évolution de la maladie ou décès).
Méthode d'analyse des résultats	Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales L'analyse principale des critères d'efficacité étaient prévues dans la population ITT. - <u>Survie sans progression</u> (critère de jugement principal)

Deux analyses étaient prévues au protocole pour évaluer ce paramètre (une analyse intermédiaire et l'analyse finale). Le contrôle du risque alpha était réalisé par la méthode O'Brien-Flemming entre l'analyse intermédiaire et l'analyse finale.

D'autres analyses sur des critères de jugement secondaire hiérarchisés ont été menées :

- **Survie globale** : trois analyses intermédiaires étaient prévues au protocole ainsi qu'une analyse finale. Le risque alpha était contrôlé par la fonction de Lan-DeMets avec limite de Pocock. Il était prévu que les deux premières analyses intermédiaires de SG soient réalisées en même temps que l'analyse intermédiaire et l'analyse finale de la SSP, respectivement à 45 et 60% des données de SG, puis la 3^e AI devait être réalisée à 80% des événements de SG. L'analyse finale de la SG était réalisée après avoir observé 304 événements dans chaque groupe.
- **Taux de réponse objective** : la p-value permettant de tester l'hypothèse était basée sur les résultats de réponse objective lors de l'analyse intermédiaire de la SSP [AI2]. Les taux de réponse objective disponibles au cours des analyses intermédiaires ultérieures sont renseignés à titre indicatif.

Tableau 1 : Chronologie des analyses intermédiaires et finale

No.	Analyse	Critère(s) évalué(s)	Délais	Délai estimé après randomisation du premier patient
1	Analyse intermédiaire du taux et de la durée de réponse objective (les 88 premiers patients du groupe B)	ORR DOR	Suivi médian de 12 mois et durée minimum de suivi pour la durée de réponse objective de 6 mois (pas d'analyse comparative)	~28 mois
2	Analyse intermédiaire de la PFS, Analyse intermédiaire de l'OS	PFS OS ORR*	Environ 4 mois après la randomisation du dernier patient et après environ 310 (80% IF) événements de PFS observés dans les groupes B et C (estimations à ~140 (45% IF) décès observés pour chaque comparaison)	~38 mois
3	Analyse finale de la PFS, analyse intermédiaire de l'OS	PFS OS	Après environ 388 événements de PFS observés pour chaque comparaison (estimations à 182 (60% IF) décès observés pour chaque comparaison)	~45 mois
4	Analyse intermédiaire de l'OS	OS	Après environ 243 (80% IF) décès observés pour chaque comparaison	~57 mois
5	Analyse finale de l'OS	OS	Après environ 304 décès observés pour chaque comparaison	~69 mois

Source : Rapport d'étude clinique de l'étude CLEAR

La survie sans progression et la survie globale ont été évaluées par des estimations de Kaplan-Meier, avec des intervalles de confiance à 95% (IC95%).

Les différences pour les deux comparaisons principales ont été évaluées par un test du log-rank stratifié par régions géographiques et groupes de pronostic MSKCC des patients. Le hazard ratio (HR) et les IC à 95% étaient estimés par le modèle de régression Cox utilisant la méthode d'Efron pour les liens, stratifié selon les mêmes facteurs utilisés pour la randomisation.

Séquence hiérarchique

Une approche séquentielle pour les comparaisons multiples a été utilisée pour ajuster la multiplicité et pour contrôler l'inflation du risque alpha pour les critères de survie sans progression et de survie globale, ainsi que le pourcentage de patients ayant une réponse objective, à un risque alpha de 0,0499 bilatéral, pour la comparaison de chaque combinaison de traitement avec le sunitinib.

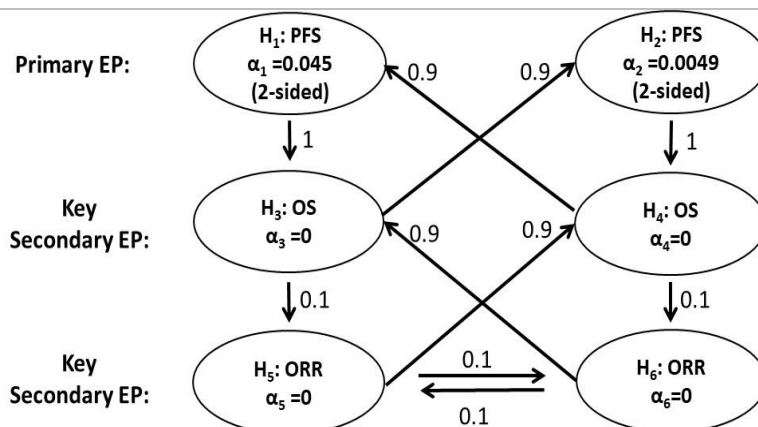


Figure 2 Schéma de l'allocation initiale du risque alpha pour chaque hypothèse et approche graphique pour les analyses multiples de PFS, OS et ORR

Source : Protocole de l'étude clinique CLEAR

Population d'analyse

- Population en intention de traiter (ITT) : tous les patients randomisés, quel que soit le traitement reçu.
- Population Per Protocole (PP) : patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement de l'étude, n'ayant aucune déviation majeure au protocole et disposant d'une évaluation tumorale à l'inclusion et au moins 1 après inclusion. Les patients décédés avant la première évaluation tumorale après l'inclusion étaient inclus également.
- Population de tolérance : patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement de l'étude.

Principaux amendements au protocole

Plusieurs modifications ont été apportées par huit amendements à la version initiale du protocole dont :

- le nombre de patients à inclure a été augmenté à 1050 patients (environ 350 par groupe) pour pallier au recrutement plus lent au cours des 12 premiers mois et au taux élevé de PFS, ainsi que pour atteindre une puissance adéquate pour les comparaisons intergroupes de l'OS. Le nombre de site prévus a été augmenté à 200 pour tenir compte du retard dans le recrutement de l'étude ;
- la durée estimée de la période randomisée de l'étude a été augmentée à 43 mois (29 mois d'inclusion et 14 mois de suivi). La période totale de l'étude a été augmentée à 53 mois ;
- plusieurs analyses intermédiaires ont été ajoutées pour la PFS, la SG, le TRO et la DOR, avec ajustement du risque α lié à la multiplicité des analyses.
- la quatrième analyse (AI4) et l'analyse finale (FA) devaient être effectuées en tant qu'analyses incrémentielles puisque les critères de succès de l'étude ont été remplis à l'IA3.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 1069 patients ont été randomisés dans l'étude CLEAR, dont 355 dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab, 357 dans le groupe lenvatinib plus everolimus, et 357 dans le groupe sunitinib.

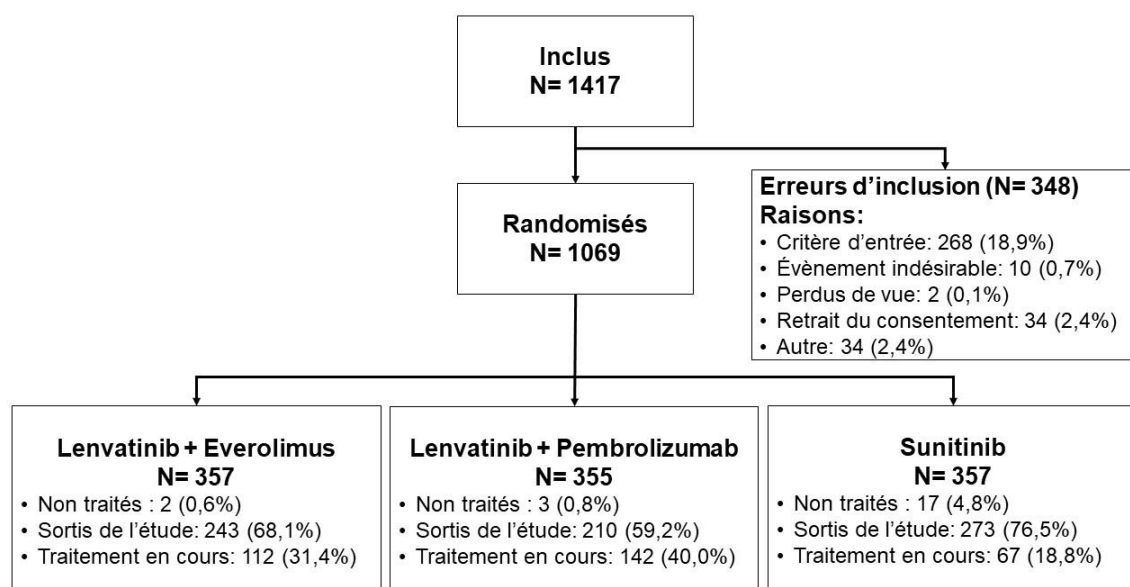


Figure 3 : Répartition des patients dans l'étude CLEAR

Les déviations majeures au protocole étaient liées aux critères de non-inclusion (2 patients ; 0,2%), aux critères d'inclusion (1 patient ; 0,1%), autres procédures interdites (1 patient ; 0,1%), à des traitements non-médicamenteux concomitants (10 patients ; 0,9%), l'évaluation tumorale manquée (5 patients ; 0,5%).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion les patients avaient un âge médian de 62 ans avec 42 % de patients d'âge ≥ 65 ans (45,4% dans le groupe lenvatinib + pembrolizumab et 37% dans le groupe sunitinib) et étaient principalement de sexe masculin (74,5 %). Le score de performance de Karnofsky (KPS) a été de 70/80 pour une proportion de patients de 18% et de 90/100 pour une proportion de patients de 81,9 %.

Les patients étaient atteints presque exclusivement d'un cancer rénal à cellules claires (99,9%), de stades III/IV au diagnostic pour les deux tiers des patients. La répartition des patients par catégorie de risque IMDC a été de 32,6 % dans le groupe de bon pronostic, 55,8 % dans le groupe de pronostic intermédiaire et 10,5% dans le groupe de mauvais pronostic. Les patients ont été inclus indépendamment de leur taux d'expression de PD-L1. A l'inclusion, 68,9 % des patients avaient une expression de PD-L1 <1 % ou indéterminée (dont 31,2% PD-L1 <1 % et 36,9% non déterminé) et 32 % des patients avaient une expression de PD-L1 ≥ 1 .

Tableau 2 Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude CLEAR

	groupe Lenvatinib + pembrolizumab (N = 355)	groupe sunitinib (N = 357)	Total (N=1069)
Âge, années			
Moyenne $\pm$ écart-type	62,3 $\pm$ 10,23	60,8 $\pm$ 9,96	61,7 $\pm$ 10,36
Médiane (min; max)	64,0 (34 ; 88)	61,0 (29 ; 82)	62,0 (29; 88)
Groupe d'âge, n (%)			
< 65 ans	194 (54,6%)	225 (63,0%)	620 (58,0%)
≥ 65 ans	161 (45,4%)	132 (37,0%)	449 (42,0%)
Sexe, n (%)			
Homme	255 (71,8%)	275 (77,0%)	796 (74,5%)
Femme	91 (25,5%)	82 (23,0%)	273 (25,5%)
Indice de masse corporelle (IMC), kg/m ²			
Moyenne $\pm$ écart-type	27,48 $\pm$ 5,179	28,29 $\pm$ 5,809	27,75 $\pm$ 5,547
Médiane (min; max)	26,90 (16,0; 46,8)	27,45 (16,9; 62,8)	27,00 (14,4; 62,8)

Score de performance de Karnofsky, n (%)			
100-90	295 (83,1%)	294 (82,4%)	875 (81,9%)
80-70	60 (16,9%)	62 (17,4%)	192 (18,0%)
Manquant	0 (0,0%)	1 (0,3%)	2 (0,2%)
Délai entre le premier diagnostic de carcinome rénal et la randomisation, mois			
Moyenne ± écart-type	32,81 ± 51,521	33,95 ± 51,733	31,64 ± 49,528
Médiane (min; max)	9,89 (0,07 ; 263,13)	8,71 (0,33 ; 316,22)	8,28 (0,07; 316,22)
Âge au premier diagnostic, années			
Moyenne ± écart-type	59,6 ± 10,04	58,1 ± 9,88	59,1 ± 10,28
Médiane (min; max)	61,0 (33; 86)	58,0 (27; 82)	60,0 (27; 86)
Classification diagnostique du carcinome rénal, n (%)			
Cellules claires	354 (99,7%)	357 (100%)	1068 (99,9%)
Cellules claires et caractéristiques additionnelles			
• Papillaire	23 (6,5%)	21 (5,9%)	66 (6,2%)
• Chromophobe	2 (0,6%)	1 (0,3%)	6 (0,6%)
• Sarcomatoïde	28 (7,9%)	21 (5,9%)	73 (6,8%)
• Autre	17 (4,8%)	28 (7,8%)	70 (6,5%)
• Autre (non à cellules claires)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Délai entre le diagnostic de carcinome rénal avancé/métastatique et la randomisation, mois			
Moyenne ± écart-type	7,86 ± 20,795	9,00 ± 20,864	7,85 ± 18,570
Médiane (min; max)	2,10 (0,07; 263,13)	2,30 (0,07; 198,54)	2,10 (0,03; 263,13)
Lésions d'organes/ sites de métastases, n (%)			
Poumon	252 (71,0%)	228 (63,9%)	725 (67,8%)
Nœud lymphatique	162 (45,6%)	156 (43,7%)	486 (45,5%)
Os	80 (22,5%)	89 (24,9%)	265 (24,8%)
Rein	91 (25,6%)	88 (24,6%)	265 (24,8%)
Foie	63 (17,7%)	70 (19,6%)	204 (19,1%)
Surrénale	53 (14,9%)	66 (18,5%)	181 (16,9%)
Cerveau	6 (1,7%)	10 (2,8%)	19 (1,8%)
Autre	109 (30,7%)	123 (34,5%)	344 (32,2%)
Nombre d'organes/ sites métastatiques, n (%)			
0	5 (1,4%)	6 (1,7%)	13 (1,2%)
1	119 (33,5%)	114 (31,9%)	332 (31,1%)
2	129 (33,5%)	127 (35,6%)	402 (37,6%)
≥3	102 (28,7%)	109 (30,5%)	320 (29,9%)
Manquant	0 (0,0%)	1 (0,5%)	2 (0,2%)
Stade au diagnostic, n (%)			
I	5 (1,4%)	6 (1,7%)	13 (1,2%)
II	119 (33,5%)	114 (31,9%)	332 (31,1%)
III	129 (36,3%)	127 (35,6%)	402 (37,6%)
IV	102 (28,7%)	109 (30,5%)	320 (29,9%)
Non attribué			2 (0,9%)
Groupe de risque pronostique MSKCC, n (%)			
Favorable	96 (27,0%)	97 (27,2%)	291 (27,2%)
Intermédiaire	227 (63,9%)	228 (63,9%)	682 (63,8%)
Mauvais	32 (9,0%)	32 (9,0%)	96 (9,0%)
Groupe de risque pronostique IMDC, N (%)			
Favorable	110 (31,0%)	124 (34,7%)	348 (32,6%)
Intermédiaire	210 (59,2%)	192 (53,8%)	597 (55,8%)
Mauvais	33 (9,3%)	37 (10,4%)	112 (10,5%)
Non évaluable	2 (0,6%)	4 (1,1%)	12 (1,1%)
Statut PD-L1, n (%)			
Positif (SCP ≥ 1)	107 (30,1%)	119 (33,3%)	342 (32,0%)
Négatif (SCP < 1)	112 (31,5%)	103 (28,9%)	333 (31,2%)
Non disponible	136 (38,3%)	135 (37,8%)	394 (36,9%)

► Gel de données

Les résultats présentés ci-après (cf. tableau 1 ci-dessus de la chronologie des analyses intermédiaires et finales) sont ceux de :

- l'analyse intermédiaire [AI2] de l'étude (cut-off du 15 novembre 2019) correspondant à l'analyse finale du taux de réponse objective et une analyse intermédiaire de la SSP et de la SG ;
- l'analyse intermédiaire [AI3] de l'étude (cut-off du 28/08/2020) correspondant à l'analyse finale de la SSP et à une analyse intermédiaire de la survie globale ;
- l'analyse intermédiaire de l'étude (cut-off du 31/03/2021) correspondant à une analyse de suivi réalisée à la demande de l'EMA pour la survie globale.

A noter que lors de l'analyse des résultats de l'AI2 (cut-off du 15 novembre 2019), le comité de revue des données indépendant (IDMC) a recommandé compte tenu de l'immaturité des données, la poursuite de l'étude bien que les résultats sur la SSP, la SG et le TRO étaient statistiquement significatifs.

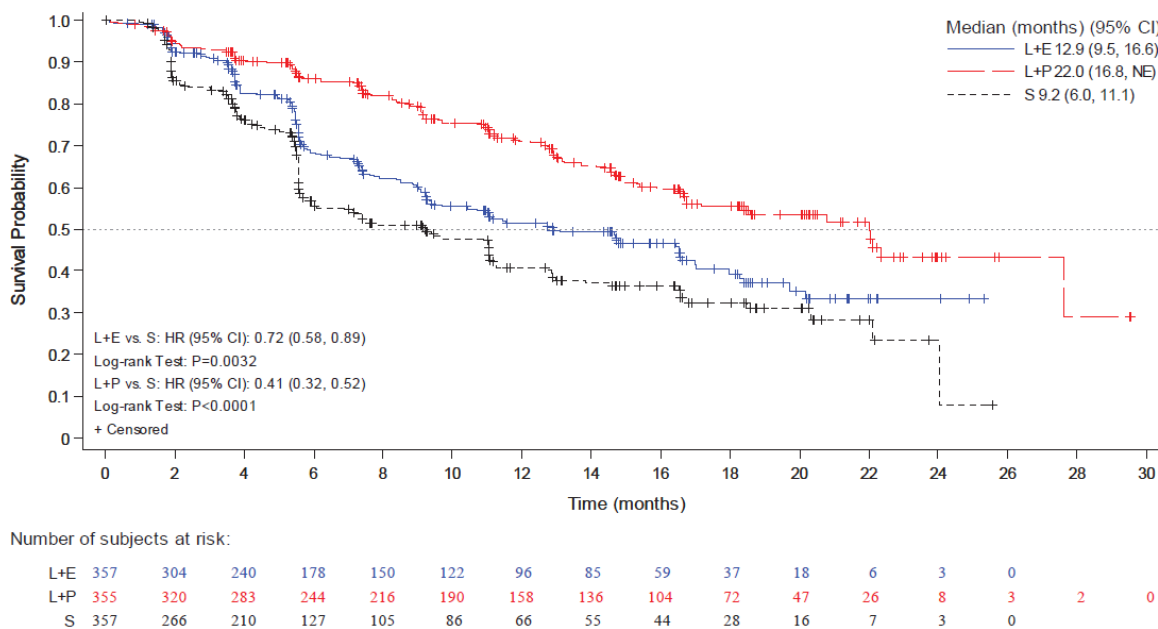
La présente demande de remboursement ne portant que sur l'association lenvatinib + pembrolizumab, les résultats concernant l'association lenvatinib + everolimus ne seront pas décrits.

► Critères de jugement principal : Survie sans progression (SSP) évaluée par un Comité de Revue Indépendant (CRI), population ITT

► A la date du cut-off du 15 novembre 2019 ([AI2] analyse intermédiaire de la SSP)

Avec une durée médiane de suivi de 15,5 mois dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab et de 11,0 mois dans le groupe sunitinib, 290 événements (progression ou décès) ont été observés.

La médiane de SSP a été de 22 mois IC_{95%} [16,8 ; NE] dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab versus 9,2 mois IC_{95%} [6,0 ; 11,0] dans le groupe sunitinib, soit un gain absolu de + 12,8 mois en faveur du groupe lenvatinib plus pembrolizumab, HR = 0,41 ; IC_{95%} [0,32 ; 0,52] ; p<0,0001 (inférieur au p préspecifié de 0,0166).



L+E = Lenvatinib + Everolimus; L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib.

Figure 4 : cut off du 15/11/2019-Survie sans progression (population en ITT) -Etude CLEAR

► À la date du cut-off du 28 août 2020 ([AI3] date de l'analyse finale de la SSP)

Avec une durée médiane de suivi de 22,3 mois dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab et de 16,6 mois dans le groupe sunitinib, 365 événements (progression ou décès) ont été observés. La médiane de SSP a été de 23,9 mois IC_{95%} [20,8 ; 27,7] dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab versus 9,2 mois IC_{95%} [6,0 ; 11,0] dans le groupe sunitinib, soit un gain absolu de + 14,7 mois en faveur du groupe lenvatinib plus pembrolizumab, HR = 0,39 ; IC_{95%} [0,32 ; 0,49] ; p<0,0001 (inférieur au p préspecifié de 0,0411).

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses en fonction des sous-groupes planifiés, il s'agit toutefois d'analyses exploratoires car effectuées sans ajustement du risque alpha (cf. annexe).

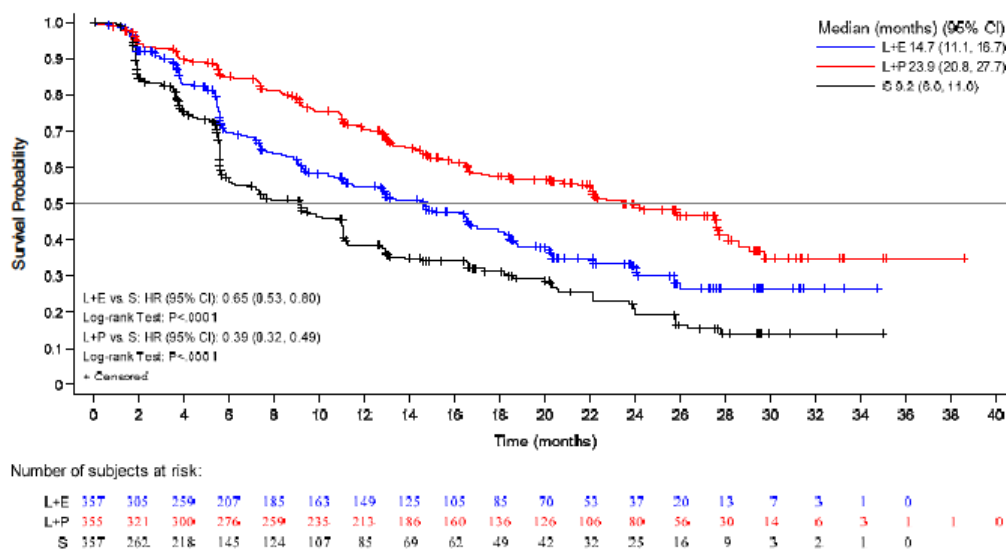


Figure 5 : cut off du 28/08/2020-Survie sans progression (population en ITT) -Etude CLEAR

► Critère de jugement secondaire hiérarchisé : survie globale

► A la date du cut-off du 15 novembre 2019 ([AI2] analyse intermédiaire de la SG)

Avec une durée médiane de suivi de 17,4 mois dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab et de 16,9 mois dans le groupe sunitinib, 116 événements (décès) ont été observés. Les médianes de SG n'ont pas été atteintes dans les deux groupes, une amélioration statistiquement significative de la survie globale a été observée dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab par rapport au sunitinib, HR = 0,47 (IC_{95%} [0,32 ; 0,68] ; p<0,0001 (inférieur au p préspecifié de 0,0227).

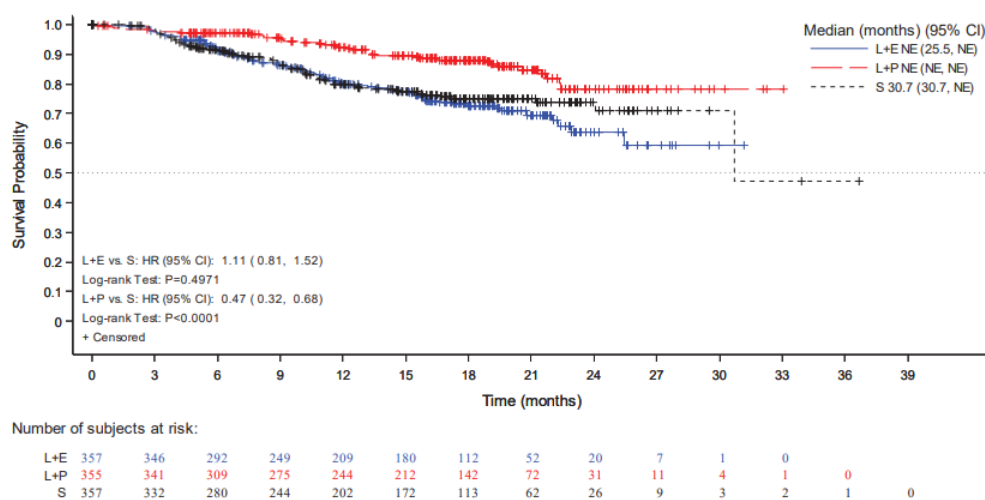


Figure 6 cut off du 15/11/2019-Survie globale (population en ITT) -Etude CLEAR

► A la date du cut-off du 28 août 2020 ([A13] analyse intermédiaire de la survie globale),
Avec une durée médiane de suivi de 26,7 mois dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab et de 26,3 mois dans le groupe sunitinib, 181 événements (décès) ont été observés. Les médianes de SG n'ont pas été atteintes dans les deux groupes, une amélioration statistiquement significative de la survie globale a été observée dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab par rapport au sunitinib, HR = 0,66 ; IC_{95%} [0,49 ; 0,88] ; p=0,0049 (inférieur au p préspecifié de 0,0161).

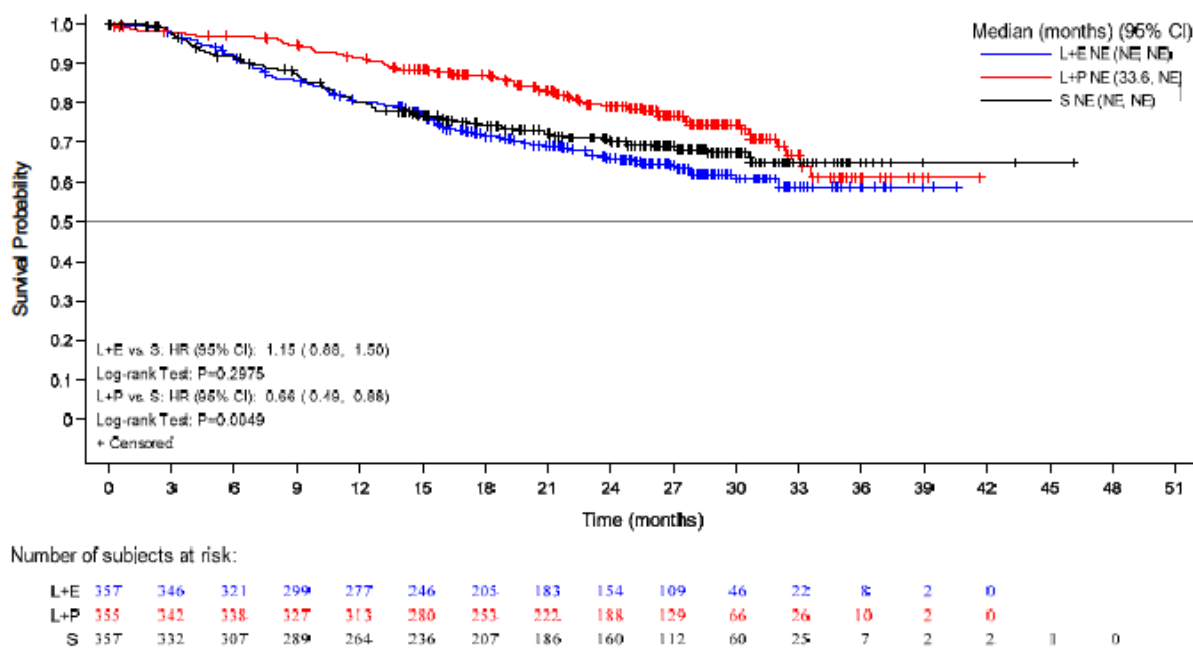


Figure 7 : cut off du 28/08/2020-Survie sans progression (population en ITT) -Etude CLEAR

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses exploratoires (sans ajustement du risque alpha) en fonction des sous-groupes planifiés à l'exception du sous-groupe des patients avec un pronostic favorable HR=1,15 (cf. annexe).

A titre informatif, à la date du cut-off du 31/03/2021 (analyse intermédiaire de la survie globale demandée par l'EMA)

Avec une durée médiane de suivi de 33,7 mois dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab et de 33,4 mois dans le groupe sunitinib, 227 événements (décès) ont été observés. Les médianes de SG n'ont pas été atteintes dans les deux groupes, une amélioration statistiquement significative de la survie globale a été observée dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab par rapport au sunitinib, HR = 0,72 ; IC_{95%} [0,55 ; 0,93].

► Critère de jugement secondaire hiérarchisé : taux de réponse objective évalué par revue indépendante

► A la date du cut-off du 15 novembre 2019 (analyse finale du taux de réponse objective)

Le taux de réponse objective dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab a été de 67,3% (dont 11% avec une réponse complète (RC)) versus 35,0% (dont 3,9% avec une RC) dans le groupe sunitinib. La différence entre les 2 groupes était de 32,3% (IC_{95%} [25,4 ; 39,3] et l'odds ratio de 3,84 (IC_{95%}[2,81 ; 5,26] (P<0,0001), en faveur du groupe lenvatinib plus pembrolizumab.

A titre informatif (comme précisé dans le protocole), à la date de l'analyse finale de la SSP (cut-off du 28 août 2020), le taux de réponse objective rapporté dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab a été de 71,0% (dont 16,1% avec une réponse complète) versus 36,1% (dont 4,2%

avec une réponse complète dans le groupe sunitinib. La différence entre les groupes de traitements a été de 34,9% (IC_{95%} [28,0 ; 41,7]) et l'odds ratio de 4,35 (IC_{95%} [3,16 ; 5,97], en faveur du groupe lenvatinib plus pembrolizumab.

► **Retraitement**

Le protocole de l'étude permettait aux patients du groupe lenvatinib plus pembrolizumab arrêtant leur traitement par pembrolizumab de continuer leur traitement par lenvatinib en monothérapie au-delà de 24 mois.

08.2 **Qualité de vie**

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude CLEAR dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires suivants : par les questionnaires spécifiques FKSI-DRS et l'EORTC QLQ-C30, et le questionnaire générique l'EQ-5D-3L.

Néanmoins, la qualité de vie a été un critère de jugement exploratoire dans cette étude, réalisée en ouvert. De ce fait, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

08.3 **Tolérance**

8.3.1 **Données issues des études cliniques**

8.3.1.1 **Etude CLEAR**

A la date du cut off du 28 août 2020, la proportion de patients ayant eu au moins un évènement indésirable (EI) a été de 99,7% dans le groupe lenvatinib + pembrolizumab et de 98,5% dans le groupe sunitinib.

► **Evènements indésirables (EI) les plus fréquents**

Les EI les plus fréquents ($\geq 30\%$ dans l'un des groupes) ont été : diarrhée (61,4% dans le groupe lenvatinib + pembrolizumab et 49,4% dans le groupe sunitinib), stomatite (34,7% vs. 38,5%), hypertension artérielle (55,4% vs. 41,45%), fatigue (40,1% vs. 36,8%), perte d'appétit (40,3% vs. 30,9%), nausée (35,8% vs. 33,2%), hypothyroïdie (47,9% vs. 26,5%), érythrodysesthésie palmo-plantaire (28,7% vs. 37,4%).

Les EI rapportés ($\geq 10\%$ de différence entre les groupes) avec une incidence plus élevée ont été :

- dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab: la diarrhée (61,4% versus 49,4%), l'hypertension (55,4% versus 41,5%), l'hypothyroïdisme (47,2% versus 26,5%), les douleurs abdominales (21% versus 8,2%), la perte de poids (29,8% versus 9,1%), l'arthralgie (28,1% versus 15,3%), la myalgie (15,9% versus 3,5%) la protéinurie (29,5% versus 12,6%), la dysphonie (29,8% versus 4,1%) et le rash cutané (27,3% versus 13,8%).
- dans le groupe sunitinib : dysgueusie (12,2% versus 27,9%), diminution des plaquettes (6,3% versus 17,9%), thrombocytopénie (4,3% versus 15,6%) et neutropénie (2,6% versus 13,5%).

► **Evènements indésirables (EI) de grades ≥ 3**

L'incidence des EI de grade ≥ 3 a été plus élevée dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab (82,4%) par rapport au groupe sunitinib (71,8%).

Les EI de grade 3 les plus fréquemment rapportés dans les groupes lenvatinib plus pembrolizumab et sunitinib, respectivement, ($\geq 5\%$ dans l'un des groupes) ont été : l'hypertension (27,6% versus 18,8%), la diarrhée (9,7% versus 5,3%), l'hypertriglycéridémie (4,8% vs. 6,5%), la protéinurie (7,7% versus 2,9%), la perte de poids (8,0% versus 0,3%), l'asthénie (5,4% versus 4,4%), la lipase augmentée (12,8% versus 8,8%), la diminution des plaquettes (1,1% vs. 6,2%), l'anémie (2,0% vs. 5,3%), la thrombocytopénie (0,6% vs. 5,6%), l'hyponatrémie (4,8% vs. 5,0%), l'amylase augmentée (9,1% versus 2,9%), la neutropénie (0,6% vs. 5,9%), et la diminution des neutrophiles (1,7% vs. 5,6%).

► Evénements indésirables (EI) graves

L'incidence des EIG (ayant conduit ou non au décès) a été plus élevée dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab (50,6%) que dans le groupe sunitinib (33,2%).

Les EIG (n'ayant pas conduit au décès) survenus le plus fréquemment dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab par rapport au groupe sunitinib ont été la diarrhée (3,4% versus 1,2%), la pneumonie (2,6% versus 0%), les vomissements (2,8% versus 0,9%), la lésion rénale aigüe (2,3% versus 1,2%), l'hypertension (2,3% versus 0,6%), l'insuffisance surrénalienne (2,0% versus 0%), l'infarctus du myocarde (1,7% versus 0,3%), l'infarctus aigu du myocarde (1,4% versus 0%), l'hépatite à médiation immunitaire et l'augmentation de la lipase (1,1% versus 0% pour les deux), l'insuffisance rénale (1,1% versus 0,6%) et la pancréatite (1,7% versus 0%).

► Evénements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

Au total, l'incidence des EI ayant conduit à l'arrêt d'au moins un traitement a été plus élevée dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab que dans le groupe sunitinib (37,2% versus 14,4%).

► Décès

Quatre patients (1,1%) du groupe lenvatinib plus pembrolizumab sont décédés en raison d'EI liés au traitement pour les raisons suivantes : augmentation de la créatinine, crise hypertensive, syndrome myasthénique et hépatite auto-immune conjointement à myocardite, pneumonie et néphrite chez 1 patients pour chaque EI). Un décès a été rapporté dans le groupe sunitinib, pour lequel la causalité n'a pas été identifiée.

► Evénements indésirables d'intérêt particulier

Les événements indésirables d'intérêt particulier ont été rapportés chez 60,8% des patients du groupe lenvatinib plus pembrolizumab dont 46,0% de grades 1 et 2 et 14,8% de grades ≥ 3 .

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de KISPLYX (lenvatinib) (Version 14.1 du 8/07/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Hypertension - Protéinurie - Insuffisance ou altération rénale - Hypokaliémie - Insuffisance cardiaque - Syndrome d'encéphalopathie réversible postérieure - Hépatotoxicité - Evénements hémorragiques - Evénements de thromboembolies artérielles - Allongement de l'intervalle QT - Hypocalcémie
Risques importants potentiels	- Perforation ou formation de fistule gastro-intestinale - Evénement de thromboembolie veineuse - Evénement de grossesse anormal, excrétion de lenvatinib dans le lait - Fertilité chez l'homme et la femme - Pancréatite - Anomalies osseuses et dentaires dans la population pédiatrique - Altération de la cicatrisation des plaies - Affections ressemblant à des pneumopathies interstitielles - Potentiel effet du lenvatinib pour l'induction/l'inhibition du métabolisme médicamenteux médié par le CYP-3A4
Informations manquantes	- Utilisation dans une population pédiatrique - Utilisation en cas d'insuffisance hépatique sévère - Utilisation en cas d'insuffisance rénale sévère

-
- Utilisation dans une population d'origine ethnique autre que caucasienne ou asiatique
 - Utilisation chez les patients âgés ≥75 ans
-

8.3.3 Données issues des PSUR

Le PSUR fourni par le laboratoire couvre la période allant du 13 février 2020 au 12 février 2021. Au cours de la période couverte par ce PSUR, 2 signaux de tolérance ont été identifiés, évalués et ont été clôturés. Il s'agissait d'événements de syndrome d'ostéonécrose de la mâchoire et d'hyperthyroïdisme. Le lien de causalité entre l'utilisation du lenvatinib et le développement d'une hyperthyroïdie n'a pas été établi. Toutefois, le *Company Core Data Sheet* du lenvatinib a été mis à jour pour inclure des informations sur la survenue de l'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) et pour recommander un examen buccal avant le traitement par le lenvatinib, en conseillant les patients sur l'hygiène buccale et en évitant si possible les procédures dentaires invasives pendant le traitement. La mention de l'ONM a été ajoutée aux sections 4.4 et 4.8 du RCP.

8.3.4 Données issues du RCP

Extrait du paragraphe 4.8 du RCP :

« Lenvatinib en association avec le pembrolizumab dans le carcinome à cellules rénales »

Le profil de sécurité du lenvatinib en association avec le pembrolizumab est basé sur les données de 497 patients atteints d'un carcinome à cellules rénales. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (survenant chez ≥ 30 % des patients) étaient : diarrhée (61,8 %), hypertension (51,5 %), fatigue (47,1 %), hypothyroïdie (45,1 %), diminution de l'appétit (42,1 %), nausées (39,6 %), stomatite (36,6 %), protéinurie (33,0 %), dysphonie (32,8 %) et arthralgie (32,4 %).

Les effets indésirables sévères (grade ≥ 3) les plus fréquents (≥ 5 %) étaient : hypertension (26,2 %), augmentation de la lipase (12,9 %), diarrhée (9,5 %), protéinurie (8,0 %), augmentation de l'amylase (7,6 %), perte de poids (7,2 %) et fatigue (5,2 %).

Un arrêt du lenvatinib, du pembrolizumab ou des deux en raison d'un effet indésirable est survenu chez 33,4 % des patients ; 23,7 % pour le lenvatinib et 12,9 % pour les deux. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 1 %) ayant entraîné l'arrêt du lenvatinib, du pembrolizumab ou des deux étaient : infarctus du myocarde (2,4 %), diarrhée (2,0 %), protéinurie (1,8 %) et éruption cutanée (1,4 %). Les effets indésirables ayant le plus fréquemment entraîné l'arrêt du lenvatinib (≥ 1 %) étaient : infarctus du myocarde (2,2 %), protéinurie (1,8 %) et diarrhée (1,0 %).

Des interruptions du traitement par le lenvatinib, le pembrolizumab ou les deux en raison d'un effet indésirable sont survenues chez 80,1 % des patients ; le traitement par le lenvatinib a été interrompu chez 75,3 % des patients et le traitement par les deux médicaments chez 38,6 % des patients. La dose de lenvatinib a été réduite chez 68,4 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 %) ayant entraîné une réduction de la dose ou une interruption du traitement par le lenvatinib étaient : diarrhée (25,6 %), hypertension (16,1 %), protéinurie (13,7 %), fatigue (13,1 %), diminution de l'appétit (10,9 %), érythrodysesthésie palmo plantaire (EPP) (10,7 %), nausées (9,7 %), asthénie (6,6 %), stomatite (6,2 %), augmentation de la lipase (5,6 %) et vomissements (5,6 %). »

8.3.5 Autres informations (comparaison indirecte)

Le laboratoire a fourni le rapport d'une comparaison indirecte.

Dans le contexte actuel (développement concomitant), aucune comparaison directe entre l'association lenvatinib/pembrolizumab et les différents traitements (hormis le sunitinib) du cancer rénal avancé, chez les patients naïfs de traitement, n'est disponible.

Il s'agit d'une méta-analyse en réseau (non publiée) dont l'objectif était de comparer de façon indirecte l'efficacité et la tolérance de l'association lenvatinib/pembrolizumab versus d'autres traitements (en monothérapie ou association) de première ligne du carcinome rénal au stade avancé.

Une revue systématique de la littérature a été réalisée entre le 27 mars 2019 et le 5 janvier 2021 et a inclut au total 24 publications sélectionnées.

Des analyses avec modèles à effets fixes ou aléatoires ont été menées sur différents critères de jugement, avec 22 comparateurs (en monothérapie ou association) inclus dans le réseau de la méta-analyse. Les critères de jugement étaient la survie globale, la survie sans progression (PFS) et les taux de réponse globale (ORR) et complète (CR) pour l'efficacité, et les événements indésirables (EI) de grade 3 et plus, liés ou non au traitement, et les arrêts de traitement dus aux EI pour la tolérance.

Au total, la portée des résultats de cette méta-analyse en réseau est à analyser au vu des éléments de discussion et réserves suivants :

- Certains traitements inclus dans cette méta-analyse ne sont pas représentatifs des traitements utilisés en France dans le cancer du rein avancé en traitement de première ligne (notamment avec évérolimus et tivozanib en monothérapie ou everolimus + pazopanib, hors AMM en France),

- Il existe un risque d'hétérogénéité lié aux durées de suivi variables, la possibilité ou non de cross over pour les patients pouvant affecter l'évaluation de la survie globale, des différences de caractéristiques des patients (répartition différente des facteurs pronostics, des caractéristiques histologiques, du taux d'expression PD-L1/PD-1) dans les études incluses au réseau.

- En outre, le critère de jugement de survie sans progression a pu différer lors des analyses principales dans les études (évaluée par l'investigateur ou par un comité de relecture indépendant, fréquence des évaluations différente par imagerie) et de nombreux essais comportaient des données immatures dans lesquels les durées médianes, en particulier de survie globale, n'étaient pas atteintes ou indisponibles.

Aussi l'hypothèse de transitivité dans cette méta-analyse n'est pas assurée. Enfin, l'hypothèse de cohérence, quand elle a été évaluée (sur la survie sans progression), semble être mise en défaut avec des éléments en faveur d'une incohérence qui ont été relevés.

Les limites méthodologiques évoquées ne permettent pas de conclure sur la place de la spécialité par rapport aux différents traitements administrés à ce stade de la maladie et sur l'efficacité différentielle de KISPLYX (lenvatinib) en association au pembrolizumab par rapport aux autres traitements.

08.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de l'association lenvatinib/pembrolizumab dans son extension d'indication repose sur les résultats d'une étude de phase III (CLEAR).

Cette étude de supériorité, randomisée (1 :1 :1), réalisée en ouvert a comparé l'efficacité et la tolérance de l'association lenvatinib/pembrolizumab ou lenvatinib/évérolimus par rapport au sunitinib, en première ligne de traitement, chez des patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires à un stade avancé et métastatique. Le critère principal de jugement était la survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant (selon les critères RECIST) et la survie globale ainsi que le taux de réponse objective étaient des critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Au total, 1069 patients ont été randomisés dont 355 dans le groupe lenvatinib + pembrolizumab, 357 dans le groupe lenvatinib + évérolimus et 357 dans le groupe sunitinib.

Les patients du groupe lenvatinib/pembrolizumab ont reçu le lenvatinib (20 mg per os/jour) + pembrolizumab (200 mg IV/3 sem.), ceux du groupe lenvatinib/évérolimus (hors AMM) le lenvatinib (18 mg per os/jour) + évérolimus (5 mg per os/jour) et dans le groupe sunitinib (50 mg per os 4 semaines sur 6) par cycle de 21 jours.

Les patients inclus avaient un âge médian de 62 ans. Le score de performance de Karnofsky (KPS) a été de 90/100 pour une majorité de patients (81,9 %). Les patients avaient presque exclusivement un cancer rénal à cellules claires (99,9%). La répartition des patients par catégorie de risque IMDC a été : de bon pronostic (32,6%), de pronostic intermédiaire (55,8%), et de mauvais pronostic (10,5%). Les patients ont été inclus indépendamment de leur taux d'expression de PD-L1. A l'inclusion, 32 % des patients avaient une expression de PD-L1 ≥ 1 .

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude a démontré des améliorations statistiquement significatives de la SSP, de la SG et du TRO chez les patients randomisés dans le groupe pembrolizumab en association au lenvatinib par rapport au groupe sunitinib.

A la date du cut-off du 15 novembre 2019, une analyse intermédiaire de la SSP (critère de jugement principal), avec une durée médiane de suivi de 15,5 mois dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab et de 11,0 mois dans le groupe sunitinib a été conduite. La médiane de SSP a été de 22 mois IC_{95%} [16,8 ; NE] dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab versus 9,2 mois IC_{95%} [6,0 ; 11,0] dans le groupe sunitinib, **soit un gain absolu de 12,8 mois** en faveur du groupe lenvatinib plus pembrolizumab, HR = 0,41 ; IC_{95%} [0,32 ; 0,52] ; p<0,0001 (inférieur au p préspecifié de 0,0166).

A cette même date, lors de l'analyse intermédiaire de la SG (critère de jugement secondaire hiérarchisé), avec une durée médiane de suivi de 17,4 mois dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab et de 16,9 mois dans le groupe sunitinib, **les médianes de SG n'étaient pas atteintes** dans les deux groupes. Une amélioration statistiquement significative de la survie globale a été observée avec le lenvatinib plus pembrolizumab par rapport au sunitinib, HR = 0,47 (IC_{95%} [0,32 ; 0,68] ; p<0,0001 (inférieur au p préspecifié de 0,0227).

Des analyses ultérieures (cut off du 28 août 2021 et du 31 mars 2021), demandées par l'IMDC ou l'EMA, ont confirmé ces résultats.

A la date du cut-off du 28 août 2020, analyse finale de la SSP (critère de jugement principal), la médiane de SSP a été de 23,9 mois IC_{95%} [20,8 ; 27,7] dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab versus 9,2 mois IC_{95%} [6,0 ; 11,0] dans le groupe sunitinib, **soit un gain absolu de 14,7 mois** en faveur du groupe lenvatinib plus pembrolizumab, HR = 0,39 ; IC_{95%} [0,32 ; 0,49] ; p<0,0001 (inférieur au p préspecifié de 0,0411).

A cette même date, analyse intermédiaire de la SG (critère de jugement secondaire hiérarchisé), **les médianes de SG n'ont toujours pas été atteintes** dans les deux groupes. Une amélioration statistiquement significative de la survie globale a été observée dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab par rapport au sunitinib, HR = 0,66 ; IC_{95%} [0,49 ; 0,88] ; p=0,0049 (inférieur au p préspecifié de 0,0161).

Lors de l'analyse finale du taux de réponse objective évalué par le CRI (critère de jugement secondaire hiérarchisé) en date du 15 novembre 2019, le taux de réponse objective dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab a été de 67,3% (dont 11% avec une réponse complète (RC)) *versus* 35,0% (dont 3,9% avec une RC), respectivement, p <0,0001, en faveur du groupe lenvatinib plus pembrolizumab.

Compte tenu du caractère ouvert de l'étude et de l'absence de méthode prévue au protocole visant à contrôler l'inflation du risque alpha sur la qualité de vie, aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur ce critère.

Une comparaison indirecte (méta-analyse en réseau) a été effectuée dans le but d'évaluer l'efficacité clinique et l'innocuité de l'association lenvatinib + pembrolizumab (LEN + PEM) par rapport aux autres traitements (isolés ou en association) du carcinome rénal avancé en première ligne de l'adulte, sur la base des résultats d'essais contrôlés randomisés. Toutefois, compte tenu de ses faiblesses méthodologiques, la validité de cette méta-analyse en réseau n'est pas assurée.

► Tolérance

Le profil de tolérance de l'association lenvatinib + pembrolizumab, sur la base des données issues de l'analyse finale de la SSP du 28 août 2020, est marqué par une fréquence plus élevée qu'avec le sunitinib d'événements indésirables (EI) graves. Leur fréquence a été de 50,0% dans le groupe lenvatinib + pembrolizumab et de 33,2% dans le groupe sunitinib. La proportion d'EI de grade ≥ 3 a été de 82,4% dans le groupe lenvatinib + pembrolizumab, et de 71,8% dans le groupe sunitinib.

La proportion d'EI ayant conduit à l'arrêt d'au moins un traitement dans le groupe lenvatinib + pembrolizumab a été plus élevée dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab que dans le groupe sunitinib (37,2% versus 14,4%).

► Discussion

La portée des résultats est à analyser au vu des éléments de discussion et réserves suivants :

- L'étude a été réalisée en ouvert et bien que le critère principal de jugement (SSP) ait été évalué par un CRI, le caractère ouvert peut être un biais notamment dans l'évaluation de la qualité de vie.
- Le comparateur (sunitinib) est considéré comme acceptable au moment de la réalisation de l'étude (2017) mais au regard de la pratique actuelle, le sunitinib n'est plus le traitement pertinent dans l'indication évaluée.
- La transposabilité incertaine des résultats aux patients atteints d'un carcinome rénal avec un autre sous type histologique que celui à cellules claires (critère d'inclusion de l'étude CLEAR et indication de l'AMM plus large que la population évaluée dans l'étude).
- Le schéma posologique évalué dans l'étude n'est pas superposable à celui validé dans le RCP dans la mesure où la durée maximale de traitement pour le pembrolizumab en association au lenvatinib a été de 35 cycles maximum dans l'étude (alors que le RCP préconise un traitement jusqu'à progression, sans limitation de durée de traitement) et qu'une phase de traitement additionnel du lenvatinib en monothérapie a été prévue dans le protocole de l'étude¹⁹ alors que le RCP ne prévoit pas cette possibilité.
- L'absence de donnée permettant de distinguer la part attribuable (efficacité et toxicité) à chaque composant de l'association (lenvatinib/pembrolizumab), et donc de l'intérêt propre de la combinaison de ces deux molécules par rapport à une monothérapie (lenvatinib ou pembrolizumab).
- L'absence de comparaison directe entre les différents traitements dans l'indication revendiquée (compte tenu du caractère concomitant des développements de certaines molécules) et les données disponibles de comparaison indirectes, emprunts d'incertitudes, ne permettant pas de hiérarchiser les traitements entre eux ni de quantifier l'apport de l'association lenvatinib + pembrolizumab par rapport aux alternatives disponibles dans cette indication.
- Le profil de tolérance de l'association lenvatinib/pembrolizumab marqué par une fréquence plus élevée que le sunitinib des événements indésirables graves, et des événements indésirables ayant entraîné l'arrêt d'au moins un traitement (50,6% versus 33,2% et 37,2% versus 14,4% respectivement). Les EI de grades ≥ 3 ont également été retrouvés plus fréquemment dans le groupe lenvatinib/pembrolizumab versus le groupe sunitinib (82,4% versus 71,8%). En outre l'ajout d'une immunothérapie (pembrolizumab) dans l'association lenvatinib/pembrolizumab s'accompagne d'effets indésirables d'origine immunologique connus.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il est attendu, au même titre que les associations pembrolizumab/axitinib et nivolumab/cabozantinib, un impact supplémentaire de KISPLYX (lenvatinib) en association au pembrolizumab par rapport au sunitinib sur la morbi-mortalité uniquement dans le carcinome rénal à cellules claires.

En revanche on ne dispose pas de données de comparaisons directes pembrolizumab/lenvatinib versus l'ensemble des associations incluant une immunothérapie en raison d'un développement concomitant.

L'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

¹⁹ EPAR de KISPLYX. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kisplyx-h-c-004224-ii-0045-epar-assessment-report_en.pdf. Pages 45-67-89

Faute de données à valeur démonstrative, il n'est pas attendu d'impact de KISPLYX (lenvatinib) en association au pembrolizumab chez les patients atteints d'un cancer rénal non à cellules claires.

En conséquence, KISPLYX (lenvatinib) en association au pembrolizumab apporte, au même titre que les associations pembrolizumab/axitinib et nivolumab/cabozantinib, une réponse partielle supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié dans le carcinome rénal à cellules claires.

08.5 Programme d'études

8.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

sans objet.

8.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Indication 1 hépatocarcinome		
LEAP 002 NCT03713593	Etude d'efficacité du lenvatinib + pembrolizumab versus le lenvatinib en 1 ^{ère} Ligne de traitement d'un carcinome hépatocellulaire avancé	13 mai 2022
LEAP 012 NCT04246177	Etude d'efficacité du pembrolizumab + TACE chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire incurable et non métastatique	31 décembre 2029
Indication 2 cancer de l'endomètre		
LEAP 001 NCT04865289	Etude d'efficacité du pembrolizumab + lenvatinib versus la chimiothérapie dans le carcinome de l'endomètre avancé	21 décembre 2023
Etude 309 NCT03517449	Etude du pembrolizumab + lenvatinib versus une chimiothérapie au choix du médecin dans le traitement du cancer de l'endomètre avancé en 2 ^{ème} Ligne	30 novembre 2023
Indication 3 mélanome		
LEAP 003 NCT03820986	Etude d'efficacité du pembrolizumab + lenvatinib versus pembrolizumab chez les patients atteints d'un mélanome avancé	6 avril 2024
LEAP 004 NCT03776136 Phase II	Cette étude évaluera l'innocuité et l'efficacité de la polythérapie au lenvatinib (E7080/MK-7902) et au pembrolizumab après environ 2 ans de traitement au pembrolizumab et environ 2 ans ou plus de traitement au lenvatinib chez les participants adultes atteints d'un mélanome non résécable ou avancé qui ont été exposés à des agents anti-PD-1/L1 approuvés pour un mélanome non résécable ou métastatique	26 décembre 2024
Indication 4 cancer bronchique		
LEAP 006 NCT03829319	Etude d'efficacité et de tolérance du pemetrexed + chimiothérapie à base de sel de platine + pembrolizumab avec ou sans lenvatinib chez les patients atteints d'un CBNPC en 1 ^{ère} Ligne métastatique et non épidermoïde	21 aout 2023
LEAP 008 NCT03976375	Etude d'efficacité du pembrolizumab + lenvatinib versus le docétaxel chez les patients atteints d'un CPNPC évolutif après une chimiothérapie par doublet de platine et une immunothérapie	21 aout 2023
Indication 5 Cancer tête et cou		
LEAP 010 NCT04199104	Etude comparative du pembrolizumab versus pembrolizumab + lenvatinib en 1 ^{ère} Ligne de traitement chez les patients PD-L1 positifs atteints d'un carcinome de la tête et cou récurrent ou métastatique.	13 avril 2024
LEAP 009 NCT04428151	Etude d'efficacité du lenvatinib + pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie standard de soin et du lenvatinib seul chez les patients atteint d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou métastatique qui ont progressé après un traitement de chimiothérapie de platine et un inhibiteur PD-1 ou PD-L1	18 aout 2024
Indication 6 Carcinome de l'œsophage		
LEAP 014 NCT04949256	Etude d'efficacité du pembrolizumab + lenvatinib + chimiothérapie versus pembrolizumab + chimiothérapie dans le traitement de 1 ^{ère} Ligne des patients atteints d'un carcinome œsophagien métastatique	2 décembre 2025
Indication 7 Cancer gastrique		
LEAP 015 NCT04662710	Etude d'efficacité et de tolérance du pembrolizumab + lenvatinib + chimiothérapie versus la chimiothérapie seule chez les patients atteints d'un cancer gastro-oesophagien avancé et/ou métastatique	31 décembre 2024

Indication 8 Cancer colorectal		
LEAP 017 NCT04776148	Etude du lenvatinib + pembrolizumab versus le traitement standard chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique	13 mars 2024

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie de prise en charge thérapeutique au stade avancé repose sur des traitements systémiques dont l'objectif est d'améliorer la survie globale et la qualité de vie des patients.

Jusqu'en 2005, la prise en charge des patients atteints d'un cancer du rein métastatique reposait essentiellement sur l'utilisation des cytokines. Les thérapies ciblées agissant sur la voie du VEGF ou la voie PI3K/AKT/mTOR se sont par la suite imposées de 2005 à 2015, comme les traitements de référence en 1^{ère} ligne du CCR avancé avec notamment les spécialités SUTENT (sunitinib), VOTRIENT (pazopanib) ainsi que TORISEL (temsirolimus, inhibiteur de mTOR), qui étaient alors les options à privilégier selon le risque pronostic.

Aujourd'hui, avec l'introduction des traitements par immunothérapie, les dernières recommandations européennes (ESMO 2021¹¹, EAU 2021¹²) et américaines (NCCN 2021¹³) préconisent en 1^{ère} ligne, chez les patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires avancé les traitements suivants en fonction du risque pronostic :

- en situation de bon pronostic :

Les associations comportant une immunothérapie avec KISPLYX/ KEYTRUDA (lenvatinib/pembrolizumab) ou KEYTRUDA/INLYTA (pembrolizumab/axitinib) ou CABOMETYX/OPDIVO (cabozantinib/ nivolumab) sont préconisées [1A/1B] (niveau de preuve 1 et grade de la recommandation A ou B).

L'association BAVENCIO/INLYTA (avélumab/axitinib) n'est pas citée dans ces recommandations, compte tenu de son niveau de preuve moindre (SMR modéré et une ASMR V, octroyés par la CT en 2020).

Les inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK) avec SUTENT (sunitinib) et VOTRIENT (pazopanib) sont également préconisés comme une alternative de traitement dans ces nouvelles recommandations.

- en situation de pronostic intermédiaire ou mauvais sont^{20,21,22} :

Les mêmes associations que celles précitées : l'association KISPLYX/ KEYTRUDA lenvatinib/pembrolizumab, KEYTRUDA/INLYTA (pembrolizumab/axitinib) ou CABOMETYX/OPDIVO (cabozantinib/ nivolumab) ainsi que l'association de OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab)²³ sont préconisées en catégorie [1A/1B] (niveau de preuve 1 et grade de la recommandation A ou B).

Les inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK) avec SUTENT (sunitinib) et VOTRIENT (pazopanib) sont également préconisés comme alternative de traitement selon les recommandations ;

L'AVASTIN (bevacizumab) en association à l'interféron, et l'utilisation de l'interleukine-2 (IL-2) peuvent encore être utilisés comme option de traitement dans certaines situations cliniques.

De la même façon, chez les patients en situation de mauvais pronostic uniquement, TORISEL (temsirolimus), est désormais considéré comme une option de traitement chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé et ayant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique.

Place de l'association KISPLYX (lenvatinib)/pembrolizumab dans la stratégie thérapeutique :

²⁰ Powles T. Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on renal cell carcinoma on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer. Ann Oncol. mars 2021;32(3):422-3

²¹ Bedke J, Albiges L, Capitanio U, Giles RH, Hora M, Lam TB, et al. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Nivolumab plus Cabozantinib Joins Immune Checkpoint Inhibition Combination Therapies for Treatment-naïve Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. mars 2021;79(3):339-42

²² NCCN guidelines. Kidney cancer. V4.2021 - 19/04/2021

²³ La supériorité de l'association OPDIVO/YERVOY a été établie vis-à-vis du SUTENT (sunitinib) en termes de survie globale uniquement chez des patients à risque intermédiaire ou élevé.

KISPLYX (lenvatinib) en association au pembrolizumab est une nouvelle option thérapeutique dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.

Les données disponibles ne permettent pas de définir la place de cette association vis-à-vis des autres associations disponibles :

- **KEYTRUDA/INLYTA (pembrolizumab/axitinib) et OPDIVO/CABOMETYX (nivolumab/cabozantinib) quel que soit le pronostic et,**
- **OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) dans la sous-population de patients avec un pronostic intermédiaire ou mauvais.**

Par conséquent, la Commission propose que le choix de traitement se fasse dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en fonction du profil de tolérance de ces médicaments et des préférences des patients.

En l'absence de données disponibles, la place de KISPLYX (lenvatinib) en association au pembrolizumab, comme celles des autres associations comportant une immunothérapie, actuellement disponibles, n'est pas établie dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer du rein à cellules claires est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ KISPLYX (lenvatinib) en association au pembrolizumab est un traitement à visée curative, spécifique du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables à court terme est important uniquement dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires. Faute de données, son rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi dans le traitement du carcinome rénal à cellules non claires.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. rubrique 05 comparateurs cliniquement pertinents).
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première ligne.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du cancer du rein à cellules claires au stade avancé, quel que soit le pronostic,
 - de son incidence estimée entre 5 500 et 8 000 patients en France ,
 - du besoin médical partiellement couvert,
 - de la réponse partielle à ce besoin médical apportée par KISPLYX (lenvatinib) + pembrolizumab, au même titre que les associations pembrolizumab/axitinib et nivolumab/cabozantinib en raison :
 - d'un impact démontré sur la morbi-mortalité à court terme par rapport au sunitinib, mais sans données de comparaison versus pembrolizumab + axitinib et les autres associations incluant une immunothérapie en raison d'un développement concomitant et,
 - d'un impact non démontré sur la qualité de vie faute de donnée à valeur démonstrative,
 - de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins et de vie ainsi que sur l'organisation des soins (administration de KISPLYX (lenvatinib) par voie orale en association à KEYTRUDA (pembrolizumab) par voie injectable) ;
- KISPLYX (lenvatinib) en association au pembrolizumab n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KISPLYX (lenvatinib) en association au pembrolizumab est :

- **important uniquement dans le traitement de 1^{ère} ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires,**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires compte tenu de l'absence de données.**

La Commission donne :

- **un avis favorable à l'inscription pour la spécialité KISPLYX (lenvatinib) en association au pembrolizumab sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans : le traitement de 1^{ère} ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires et aux posologies de l'AMM.**
- **un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans**

le traitement de 1^{ère} ligne, au stade avancé, du carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé :100 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'association KISPLYX (lenvatinib) - pembrolizumab par rapport au sunitinib, considéré comme un comparateur acceptable à la date de réalisation de l'étude CLEAR, sur :
 - la survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant (critère de jugement principal) : 23,9 mois vs. 9,2 mois en médiane ; HR=0,39 IC95% [0,32 ; 0,49] ; p<0,0001
 - la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : la médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes ; HR = 0,66 ; IC_{95%} [0,49 ; 0,88] ; p=0,0049,

malgré :

- un surcroît de toxicité de cette association par rapport au sunitinib en termes notamment d'événements indésirables graves (50,6% versus 33,2% de grades ≥ 3 (82,4% versus 71,8%) ou entraînant l'arrêt du traitement (37,4% versus 14,4%),
- des données de qualité de vie exploratoires,

la Commission de la Transparence considère que l'association KISPLYX (lenvatinib) - pembrolizumab apporte comme l'association pembrolizumab/axitinib et l'association nivolumab/cabozantinib une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au sunitinib, dans le traitement de 1^{ère} ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.

Dans le carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires

Sans objet

010.3 Population cible

La population cible de KISPLYX (lenvatinib) en association au pembrolizumab est restreinte aux patients ayant un cancer du rein de type histologique carcinome à cellules claires au stade avancé (localement avancé ou métastatique) quel que soit le score pronostic (bon, intermédiaire ou élevé) et naïfs de traitement au stade avancé. Cette population cible peut être estimée à partir des données suivantes :

- D'après les projections réalisées par l'InVS et l'INCa, l'incidence du cancer du rein en France serait de 15 323 personnes en 2018²⁴ ;
- Le carcinome rénal à cellules claires représente 70 à 85% des cancers du rein²⁵, soit entre 10 726 et 13 025 patients par an ;
- Selon les publications, la fréquence des patients diagnostiqués d'emblée avec un carcinome rénal localement avancé et/ou métastatique varie entre 30% et 40%^{26,27,28}. La valeur moyenne d'un tiers sera retenue pour le calcul (soit entre 3 572 et 4 337 patients). Environ

²⁴ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019

²⁵ Escudier B *et al.* Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016; 27(suppl 5): v58-v68.

²⁶ Zini L, Capitanio U, Perrotte P, *et al.* Population-based assessment of survival after cytoreductive nephrectomy versus no surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma. Urology 2009;73(2):342-6

²⁷ M. Gross-Goupil, B. Escudier Thérapies ciblées : traitements séquentiels et combinés Bull Cancer 2010 ; 97 supplément 2

²⁸ Avis de la commission de la Transparence du 13/01/2010 relatif à AFINITOR

- 30²⁷ à 40%²⁹ des stades localisés vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique (soit entre 1 931 et 3 647 patients).
- Ainsi le nombre de patients au stade avancé représente entre 5 503 et 7 984 patients par an en première ligne.

Au total, la population cible de KISPLYX (lenvatinib) en association au pembrolizumab dans le traitement de 1^{ère} ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires est estimée entre 5 500 et 8 000 patients par an.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 08/12/2021 Date d'examen et d'adoption : 02/02/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>KISPLYX 4 mg, gélule</u> Boîte de 30 gélules (CIP : 340 09 300 749 54) <u>KISPLYX 10 mg, gélule</u> Boîte de 30 gélules (CIP : 340 09 300 749 61)
Demandeur	ESAI S.A.S.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<u>Date initiale AMM (procédure centralisée) du 25 août 2016</u> : en association avec l'évérolimus dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du rein avancé ayant reçu un traitement antérieur par anti-VEGF (<i>vascular endothelial growth factor</i> - facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) <u>Extension d'indication du 26 novembre 2021</u> : dans le traitement des adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé, en association avec le pembrolizumab, en traitement de première ligne AMM associée à un PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01EX08

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

ANNEXE

Figure 8 : analyses en sous-groupe de la survie sans progression (SSP)-Etude CLEAR-cut off du 28/08/2020

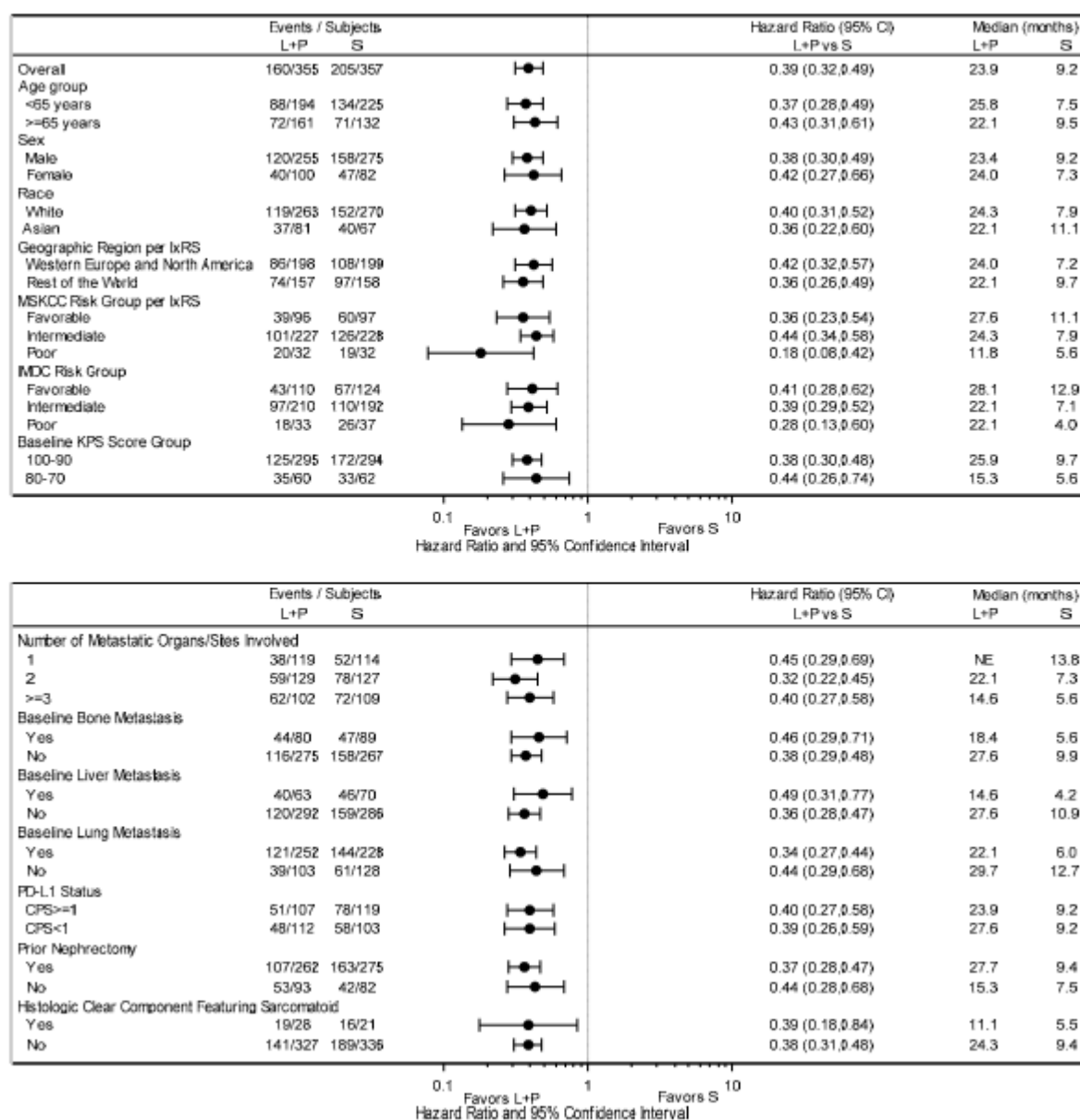


Figure 9 : analyses en sous-groupes sur la survie globale (SG) dans l'étude CLEAR cut off du 28/08/2020

