



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

13 MAI 2020

pembrolizumab

KEYTRUDA 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
KEYTRUDA 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion

Nouvelle indication

► L'essentiel

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

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique pour l'association de KEYTRUDA (pembrolizumab) à l'axitinib par rapport au sunitinib 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 ?

La prise en charge du carcinome rénal avancé repose principalement sur l'identification des facteurs pronostiques de la maladie. Selon les critères de la classification de l'International Metastatic RCC Database Consortium (délai entre le diagnostic et l'instauration d'un traitement systémique, taux d'hémoglobine, calcémie corrigée, score de performance de Karnofsky, taux de neutrophiles et de plaquettes), les patients sont classés en 3 catégories : pronostic favorable (0 critère présent), pronostic intermédiaire (1 ou 2 critères) et mauvais pronostic (≥ 3 critères).

Avant les AMM des immunothérapies par l'association OPDIVO (nivolumab) / YERVOY (ipilimumab) puis par KEYTRUDA (pembrolizumab) et par BAVENCIO (avélumab), chacun en association à l'axitinib (INLYTA) les traitements recommandés en 1^{ère} ligne étaient les suivants :

- le sunitinib (SUTENT), le pazopanib (VOTRIENT) ou l'association bevacizumab (AVASTIN)/interféron chez les patients de pronostic bon ou intermédiaire.
- le temsirolimus (TORISEL) chez les patients en situation de mauvais pronostic.

La Commission de la Transparence, dans son avis du 10 juillet 2019, a par ailleurs estimé que la supériorité de l'association nivolumab (OPDIVO) + ipilimumab (YERVOY) a été établie en termes de survie globale vis-à-vis d'un comparateur acceptable (sunitinib) chez les patients en situation de pronostic intermédiaire ou de mauvais pronostic.

Place de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à l'axitinib

KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à l'axitinib est un traitement de 1^{ère} ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, tous pronostics confondus (favorable, intermédiaire ou défavorable). En effet, sa supériorité vis-à-vis d'un comparateur acceptable (sunitinib) a été établie à court terme sur la survie sans progression et sur la survie globale (dans la population ITT) chez des patients majoritairement en bon état général.

Néanmoins, dans la sous-population ayant un pronostic favorable de carcinome rénal, la Commission souligne que, dans l'attente des résultats à plus long terme, il existe des incertitudes sur l'apport en termes de survie sans progression et de survie globale alors que la toxicité de cette association n'est pas négligeable par rapport aux alternatives disponibles en monothérapie. A cet égard, la Commission souligne que des données à plus long terme ont été requises par l'EMA en particulier pour caractériser l'apport de cette association dans cette sous-population et qu'elle demande à recevoir et analyser ces données (cf. paragraphe Autre recommandation de la Commission).

Dans la sous-population ayant un pronostic intermédiaire ou défavorable et compte tenu du développement concomitant avec l'association OPDIVO (nivolumab) / YERVOY (ipilimumab), la place de KEYTRUDA (pembrolizumab) associé à l'axitinib n'est pas connue vis-à-vis de cette autre association. 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.

Enfin, en tenant compte du développement concomitant entre BAVENCIO (avélumab) et KEYTRUDA (pembrolizumab) qui disposent de la même indication AMM en association à l'axitinib, la Commission considère que le choix entre ces deux immunothérapies devra prendre en considération le moindre niveau de preuve de BAVENCIO (avélumab) sur la survie globale à ce jour et le profil de tolérance de ces associations.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à l'axitinib est indiqué dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires¹
SMR	Important dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de l'association KEYTRUDA (pembrolizumab) à l'axitinib par rapport au sunitinib, considéré comme un comparateur acceptable, sur les deux critères de jugement principaux lors d'une analyse intermédiaire et avec un court suivi médian de 12,8 mois : <ul style="list-style-type: none"> o la survie sans progression évaluée par un comité indépendant (15,1 mois vs 11,1 mois en médiane ; HR=0,69 IC_{95%} [0,57 ; 0,84], p= 0,00014), o la survie globale : HR=0,53 IC_{95%} [0,38 ; 0,74] ; p=0,00005, avec néanmoins une incertitude pour le sous-groupe à pronostic favorable, <p>malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du surcroît de toxicité de cette association par rapport au sunitinib avec notamment une fréquence plus élevée d'événements indésirables graves (40,3% vs 31,3%), de grades ≥ 3 (75,8% vs 70,6%) ou entraînant l'arrêt du traitement (30,5% vs 13,9%), - de l'absence de donnée de qualité de vie à valeur démonstrative, - des incertitudes notamment sur la contribution respective de chacun des composants de l'association pembrolizumab/axitinib, <p>la Commission considère que 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.</p>
ISP	KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à l'axitinib n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à l'axitinib est un traitement de 1^{ère} ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, tous pronostics confondus (favorable, intermédiaire ou défavorable). En effet, sa supériorité vis-à-vis d'un comparateur acceptable (sunitinib) a été établie à court terme sur la survie sans progression et sur la survie globale (dans la population ITT) chez des patients majoritairement en bon état général.</p> <p>Néanmoins, dans la sous-population ayant un pronostic favorable de carcinome rénal, la Commission souligne que, dans l'attente des résultats à plus long terme, il existe des incertitudes sur l'apport en termes de survie sans progression et de survie globale alors que la toxicité de cette association n'est pas négligeable par rapport aux alternatives disponibles en monothérapie. A cet égard, la Commission souligne que des données à plus long terme ont été requises par l'EMA en particulier pour caractériser l'apport de cette association dans cette sous-population et qu'elle demande à recevoir et analyser ces données (cf. paragraphe Autre recommandation de la Commission).</p> <p>Dans la sous-population ayant un pronostic intermédiaire ou défavorable et compte tenu du développement concomitant avec l'association OPDIVO (nivolumab) / YERVOY (ipilimumab), la place de KEYTRUDA (pembrolizumab) associé à l'axitinib n'est pas connue vis-à-vis de cette autre association. 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.</p> <p>Enfin, en tenant compte du développement concomitant entre BAVENCIO (avélumab) et KEYTRUDA (pembrolizumab) qui disposent de la même</p>

¹ Cette indication correspond à la demande de prise en charge du laboratoire, elle est plus restreinte que l'indication d'AMM qui est validée dans laquelle que soit l'histologie du carcinome à cellules rénales.

	indication AMM en association à l'axitinib, la Commission considère que le choix entre ces deux immunothérapies devra prendre en considération le moindre niveau de preuve de BAVENCIO (avélumab) sur la survie globale à ce jour et le profil de tolérance de ces associations.
Population cible	La population cible de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à l'axitinib 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.
Recommandations	<p>► Demandes de données</p> <p>La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de l'étude KEYNOTE 426. Ces résultats à plus long terme, attendus pour 2021, ont été requis par l'EMA (cf. paragraphe 7.5) en particulier pour caractériser l'apport de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à l'axitinib dans le sous-groupe des patients à pronostic favorable. Sur la base de ces résultats, elle jugera de l'opportunité de réévaluer cette association.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen d'une demande d'inscription, sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, de la spécialité **KEYTRUDA 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion et KEYTRUDA 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion** dans l'extension d'indication obtenue le 26/08/2019 : « *En association à l'axitinib, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé* ».

Le laboratoire sollicite le remboursement dans une indication plus restreinte par rapport à l'AMM², à savoir : « dans le traitement du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé ».

A noter que selon son AMM, INLYTA (axitinib) est indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé uniquement en 2^{ème} ligne, après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine³. A ce jour, l'axitinib en monothérapie n'a pas d'AMM en première ligne de traitement et son RCP n'a pas été actualisé pour intégrer l'indication en association à KEYTRUDA (pembrolizumab).

Le pembrolizumab (KEYTRUDA) est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G4, qui se lie au récepteur PD-1 (programmed death-1) et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2.

Une autre immunothérapie anti-PD-L1, BAVENCIO (avélumab), en association à l'axitinib, a aussi obtenu la même indication (AMM en date du 24/10/2019) à savoir dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé. Son évaluation est réalisée par la Commission de Transparence en parallèle de celle de KEYTRUDA (pembrolizumab).

La Commission a récemment (juillet 2019) évalué l'association OPDIVO (nivolumab) et YERVOY (ipilimumab) dont l'indication AMM n'est validée que chez les patients de pronostic intermédiaire/défavorable. Dans cette indication, la Commission a rendu un avis favorable dans une indication restreinte par rapport au libellé de l'AMM, c'est-à-dire dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique). »

« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète (voir rubrique 5.1 du RCP). »

« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK. »

« KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK. »

² Restriction par rapport à l'AMM au sous-type histologique du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.

³ Avis de la commission de la Transparence relatif à INLYTA en date du 09/01/2013 : SMR important et ASMR de niveau IV en termes d'efficacité par rapport à NEXAVAR (sorafénib) dans le traitement du cancer du rein avancé en deuxième ligne

« KEYTRUDA, en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde. »

« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir KEYTRUDA. »

« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV. »

« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (voir rubrique 5.1 du RCP). »

« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) ≥ 10 (voir rubrique 5.1 du RCP) »

« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (voir rubrique 5.1 du RCP). »

« KEYTRUDA en association à l'axitinib est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé (voir rubrique 5.1 du RCP). »

03 POSOLOGIE

« Posologie

[...]

La dose recommandée de KEYTRUDA dans le cadre d'un traitement en association est de 200 mg toutes les 3 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.

Les patients doivent être traités par KEYTRUDA jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Des réponses atypiques (c'est-à-dire une augmentation initiale et transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles lésions de petite taille durant les premiers mois, suivies d'une régression de la tumeur) ont été observées. Chez les patients cliniquement stables présentant une progression initiale de la maladie, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à ce que la progression soit confirmée.

[...]

KEYTRUDA en association à l'axitinib dans le CCR :

Chez les patients atteints d'un CCR traités par KEYTRUDA en association à l'axitinib, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) concernant la posologie de l'axitinib⁴. En association à pembrolizumab, l'augmentation de dose d'axitinib au-delà de la dose initiale de 5 mg peut être envisagée à intervalles de six semaines ou plus (voir rubrique 5.1 du RCP).

⁴ Selon le RCP de INLYTA concernant l'indication en monothérapie en 2^{ème} ligne, c'est-à-dire, après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine : « La dose d'axitinib recommandée est de 5 mg deux fois par jour. Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ne pouvant être prise en charge par des traitements symptomatiques ou des ajustements de doses. »

En cas d'augmentation des enzymes hépatiques chez les patients atteints d'un CCR traités par KEYTRUDA en association à l'axitinib :

- Si les ALAT ou les ASAT sont ≥ 3 fois la LSN mais < 10 fois la LSN sans bilirubine totale concomitante ≥ 2 fois la LSN, KEYTRUDA et l'axitinib doivent être suspendus jusqu'à amélioration de ces effets indésirables jusqu'aux Grades 0-1. Une corticothérapie peut être envisagée. La réintroduction d'un seul médicament ou la réintroduction séquentielle des deux médicaments après amélioration peut être envisagée. En cas de réintroduction de l'axitinib, une réduction de la dose peut être envisagée comme mentionné dans le RCP de l'axitinib.
- Si les ALAT ou les ASAT sont ≥ 10 fois la LSN ou > 3 fois la LSN avec une bilirubine totale concomitante ≥ 2 fois la LSN, KEYTRUDA et l'axitinib doivent être arrêtés définitivement et une corticothérapie peut être envisagée

[...]

Mode d'administration

KEYTRUDA doit être administré par perfusion intraveineuse sur une durée de 30 minutes. KEYTRUDA ne doit pas être administré en injection rapide ou en bolus.

Pour une utilisation en association, voir le RCP des traitements concomitants. Lorsque KEYTRUDA est utilisé en association à une chimiothérapie intraveineuse, KEYTRUDA doit être administré en premier.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. du RCP».

[...]

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 décès⁵. L'âge moyen du 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)⁶ avait été établie à l'ère des cytokines. Désormais la classification de l'International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)^{7,8,9} est utilisée. Celle-ci tient 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.

⁵ 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

⁶ 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

⁷ 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

⁸ 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

⁹ 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

Jusqu'en 2007, 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 traitements recommandés en 1^{ère} ligne chez les patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires en situation de pronostic bon ou intermédiaire sont^{10,11,12} : **les inhibiteurs des tyrosines kinases** (ITK) avec SUTENT (sunitinib) et VOTRIENT (pazopanib) ; **l'association AVASTIN** (bevacizumab)/**interféron**, et **l'immunothérapie** avec l'association de OPDIVO (anti-PD-1, nivolumab) à YERVOY (anti-CTLA-4, ipilimumab) pour les patients de risque intermédiaire. La supériorité de l'association OPDIVO/YERVOY a été établie vis-à-vis du SUTENT (sunitinib) en termes de survie globale chez des patients à risque intermédiaire ou élevé¹³.

Depuis l'arrivée de ces thérapies dites ciblées, la place des cytokines est devenue de plus en plus marginale; en 2014, la Commission¹⁴ 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).

Chez les patients en situation de mauvais pronostic, avant l'arrivée de l'immunothérapie par OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), TORISEL (temsirolimus), un inhibiteur de mTOR, était l'option privilégiée. Parmi les options de traitement de première ligne en cas de mauvais pronostic, les recommandations citent notamment le sunitinib ou le pazopanib en catégorie [I, C] (niveau de preuve I¹⁵, grade de la recommandation C¹⁶).

Certaines recommandations ont été actualisées (EAU 2019¹¹, NCCN 2020¹²) et préconisent notamment l'association KEYTRUDA/INLYTA (pembrolizumab/axitinib) parmi les traitements de 1^{ère} ligne à privilégier, quel que soit le pronostic. Seules les recommandations NCCN 2020 citent l'association BAVENCIO/INLYTA parmi les autres options de traitement.

Depuis l'arrivée de ces thérapies dites ciblées, la médiane de survie globale des patients atteints de carcinome rénal avancé a été améliorée. En première ligne, celle-ci reste toutefois estimée selon la classification IMDC à 43,3 mois chez les patients de pronostic favorable, et avant l'arrivée récente de l'immunothérapie, à 22,5 mois pour le pronostic intermédiaire et à 7,8 mois chez les patients de mauvais pronostic¹⁰. Par conséquent, le besoin médical n'est que partiellement couvert.

¹⁰ Escudier B et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019; 30: 706-20

¹¹ Albiges L, Powles T, Staehler M et al. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune checkpoint inhibition is the new backbone in first line treatment of metastatic clear-cell renal Cell Carcinoma. European Urology 2019.5

¹² NCCN guidelines. Kidney cancer. V2.2020 - 05/08/2019

¹³ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à OPDIVO (nivolumab) / YERVOY (ipilimumab) en date du 10 juillet 2019

¹⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à PROLEUKIN (aldesleukine) en date du 29 octobre 2014

¹⁵ Niveau de preuve I: evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well- conducted randomised trials without heterogeneity

¹⁶ Grade C: insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.), optional

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à l'axitinib sont les traitements recommandés en première ligne du carcinome à cellules rénales avancé.

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						
BAVENCIO (avélumab) <i>Merck Serono (co-développement avec Pfizer)</i> en association à INLYTA (axitinib)	Oui	Traitement de première ligne des patients adultes atteints de carcinome à cellules rénales (CCR) avancé.	13 mai 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 traitement de 1 ^{ère} ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires	-
Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ITK)						
SUTENT** (sunitinib) <i>Pfizer</i>	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) <i>Novartis Pharma</i>	Non	Traitement de 1 ^{ère} ligne des cancers du rein avancés	23 septembre 2015 (réévaluation du SMR)	Important	Sans objet	Oui
			26 juin 2013 (Inscription)	Important	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 atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique	2 mars 2016 (réévaluation SMR/ASMR)	Important	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, <p>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 1^{ère} ligne du cancer du rein avancé et/ou métastatique.</p>	Oui
OPDIVO - YERVOY (nivolumab - ipilimumab) Bristol-Myers Squibb	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) Roche	Non	Traitement du cancer du rein à un stade avancé	18 juillet 2012 (RI)	Important	-	Oui
PROLEUKIN (Aldesleukine) Novartis Pharma	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	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données disponibles limitées (études anciennes, non comparatives), - de l'absence de données spécifiques dans la population de l'AMM actuelle et aux posologies validées, mais considérant que PROLEUKIN peut 	Oui

					avoir une place, marginale, dans la stratégie thérapeutique, la Commission estime que ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V , inexistante) dans la prise en charge actuelle des patients ayant un adénocarcinome rénal métastatique.	
Inhibiteur mTOR						
TORISEL (tensirolimus) <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 options pour les pronostics défavorables dans les dernières recommandations de l'EAU¹⁷ et de l'ESMO¹⁸. Pour l'ESMO, le niveau de preuve est en catégorie [II, C] pour les pronostics défavorables alors que pour les situations de pronostic favorable, le niveau de preuve est plus élevé, la catégorie est [I, A].

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 :

- 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
- CABOMETYX (cabozantinib) dans le traitement du carcinome rénal avancé chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement.

Dans ses avis du 7 novembre 2018 (FOTIVDA) et du 27 février 2019 (CABOMETYX), la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de ces spécialités était insuffisant pour justifier de leur prise en charge par la solidarité nationale. Par conséquent, FOTIVDA et CABOMETYX ne sont pas retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

¹⁷ Albiges L, Powles T, Staehler M et al. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune checkpoint inhibition is the new backbone in first line treatment of metastatic clear-cell renal Cell Carcinoma. European Urology 2019.

¹⁸ Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019.

Pour rappel, l'AMM de INLYTA (axitinib) a validé son utilisation dans le traitement du cancer du rein avancé après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine. A ce jour, l'axitinib en monothérapie n'a donc pas d'AMM en première ligne de traitement et n'est donc pas retenu comme étant un comparateur.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Non applicable

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à l'axitinib sont les médicaments cités dans le tableau. L'AMM de KEYTRUDA étant large (elle inclut les situations de bon, intermédiaire et mauvais pronostic), ses comparateurs varient selon les niveaux de risque :

En situation de pronostic bon

- SUTENT (sunitinib)
- VOTRIENT (pazopanib)
- AVASTIN (bevacizumab)/interféron
- PROLEUKIN (aldeuskine)

En situation de pronostic intermédiaire

- OPDIVO/YERVOY (nivolumab – ipilimumab)
- SUTENT (sunitinib)
- VOTRIENT (pazopanib)

En situation de mauvais pronostic

- TORISEL (temsirolimus)
- OPDIVO/YERVOY (nivolumab – ipilimumab)
- SUTENT (sunitinib)**
- VOTRIENT (pazopanib)**

Compte tenu d'un développement concomitant, on ne dispose pas de donnée comparative entre le pembrolizumab/axitinib, l'avélumab/axitinib et le nivolumab/ipilimumab.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	NR
Allemagne	Oui	NR
Pays-Bas	En cours	NR
Belgique	En cours	NR
Espagne	En cours	NR
Italie	En cours	NR

Par ailleurs, l'association pembrolizumab + axitinib dispose d'une AMM aux Etats-Unis pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (indication octroyée par la FDA identique à celle de l'EMA).

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de KEYTRUDA (pembrolizumab) repose sur une étude clinique de phase III (KEYNOTE-426), randomisée, ouverte, multicentrique qui a comparé l'association (pembrolizumab + axitinib) au sunitinib seul. Cette étude a été réalisée chez 861 patients adultes, naïfs de traitement, atteints de CCR localement avancé ou métastatiques.

Le laboratoire a également fourni une comparaison indirecte ayant évalué le pembrolizumab en association à l'axitinib par rapport à différents comparateurs (sunitinib, pazopanib, nivolumab + ipilimumab et avelumab + axitinib, temsirolimus) chez des patients naïfs de traitement atteints d'un cancer métastatique à cellules claires. Les résultats sont présentés à la rubrique « 7.1.2 Autres données ».

Le laboratoire a aussi fourni deux études non comparatives qui ne seront pas détaillées :

- Une étude de recherche de dose, phase I (KEYNOTE-035), réalisée chez 52 patients en raison de son caractère non comparatif ;
- Une étude de phase II (KEYNOTE-427), réalisée en ouvert chez 105 patients avec CCR à cellules claires recevant du pembrolizumab en monothérapie, indication non validée par l'AMM.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude KEYNOTE-426

Référence	KEYNOTE-426 Rini BI, Plimack ER, Stus V et al., Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Feb 16
Clinicaltrials.gov	NCT02853331
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de pembrolizumab associé à l'axitinib par rapport au sunitinib en termes de survie globale et survie sans progression, chez les patients adultes atteints de carcinome rénal (CCR) localement avancé ou métastatique
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, comparant l'association (pembrolizumab + axitinib) versus sunitinib.

	<p>La randomisation a été réalisée selon un ratio (1 :1) et a été stratifiée selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le score pronostic IMDC : 0 (favorable) vs. 1-2 (intermédiaire) vs. 3-6 (défavorable), - la région géographique (Amérique du Nord vs. Europe de l'Ouest vs. Autres régions).
<p>Date et durée de l'étude</p>	<p><u>Début du recrutement</u> : 6 octobre 2016 (1^{ère} visite du 1^{er} patient inclus) <u>Fin du recrutement</u> : 24 janvier 2018 (1^{ère} visite du dernier patient inclus) <u>Date de cut-off</u> : 24 août 2018 (dernière visite du dernier patient inclus) Les résultats actuellement disponibles sont ceux issus de la 1^{ère} analyse intermédiaire (cut-off du 24 août 2018). Dans le cadre de l'évaluation à l'EMA, les résultats d'efficacité ont été soumis sur la base d'un cut-off additionnel non prévu au protocole daté du 2 janvier 2019. <i>Etude en cours</i></p> <p>Etude réalisée dans 124 centres dans 16 pays (dont 13 centres en France ayant inclus 85 patients). Au total, environ deux tiers des patients ont été inclus en dehors de l'Europe.</p>
<p>Principaux critères d'inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 18 ans, - Carcinome à cellules rénales à cellules claires confirmé histologiquement avec ou sans composante sarcomatoïde, - Maladie localement avancée/métastatique (maladie de stade IV nouvellement diagnostiquée selon la classification de l'<i>American Joint Committee on Cancer</i> ou maladie récidivante), - Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 évalué par l'investigateur/le radiologue du site ; les lésions cible situées dans une région précédemment irradiée sont considérées mesurables si la progression a été démontrée sur de telles lésions, - Absence d'antécédent de traitement systémique pour le carcinome rénal avancé, - Indice de performance Karnofsky \geq 70% évalué dans les 10 jours avant la randomisation, - Les patients recevant un traitement contre la résorption osseuse (notamment un bisphosphonate ou un inhibiteur de RANK-L) doivent avoir reçu des doses stables pendant 4 semaines avant la randomisation, - Fonction organique adéquate (dans les 10 jours précédant la randomisation).
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de chirurgie dans les 4 semaines, antécédent d'irradiation dans les 2 semaines avant la randomisation, - Antécédent de traitement systémique pour le CCR (ex : médicaments ciblant le VEGF ou le récepteur au VEGF, inhibiteur sélectif de la protéine mTOR). Toutefois les traitements adjuvants ou néo-adjuvants antérieurs pour le carcinome rénal étaient autorisés si le traitement avait été terminé au moins 12 mois avant la randomisation, - Maladie auto-immune active nécessitant un traitement systémique dans les deux années précédentes ou antécédent de maladie auto-immune sévère, - Cancer concomitant ayant progressé ou nécessitant un traitement dans les 3 années antérieures, - Métastases cérébrales actives ou méningite carcinomateuse (les patients avec des métastases cérébrales précédemment traitées pouvaient participer à l'étude), - Antécédent de pneumonie (non-infectieuse) nécessitant des corticoïdes ou pneumonie, - Infection active nécessitant un traitement systémique, - Infection connue par le virus de l'immunodéficience humaine, ou les virus de l'hépatite B ou C, - Anomalie gastrointestinale cliniquement significative, - Intervalle QT_c \geq 480 msec, - Antécédents d'affections cardiovasculaires dans les 12 mois précédant la randomisation : infarctus du myocarde, angor instable, angioplastie cardiaque ou stent, pontage coronarien / artériel périphérique, insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV selon les critères de la <i>New York Heart Association</i> (NYHA), accident vasculaire cérébral (AVC) ou accident ischémique transitoire,

	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire dans les 6 mois précédant l'inclusion, - Trouble hémorragique actif ou autres antécédents d'épisodes hémorragiques importants dans les 30 jours avant la randomisation, - Hémoptysie dans les 6 semaines avant la randomisation.
<p>Schéma de l'étude</p>	<div style="display: flex; align-items: flex-start;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p><u>Critères d'éligibilité</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinome rénal avancé à cellules claires nouvellement diagnostiqué de stade IV ou maladie récurrente • Pas d'antécédent de traitement systémique pour le carcinome rénal avancé • Indice de performance de Karnofsky \geq 70% • Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 • Echantillon de tumeur fourni pour l'évaluation de biomarqueurs • Fonction organique adéquate </div> <div style="margin-left: 20px;"> <pre> graph TD R((R 1:1)) -- N=432 --> G1[Pembrolizumab 200 mg IV Q3W jusqu'à 35 cycles + Axitinib 5 mg per os 2 x / jour] R -- N=429 --> G2[Sunitinib 50 mg per os 1 x / jour durant les 4 premières semaines de chaque cycle de 6 semaines.] G1 --> S1[Suivi par imagerie] G1 --> S2[Suivi de la survie] G2 --> S1 G2 --> S2 </pre> </div> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%; margin-top: 10px;"> <p><u>Facteurs de stratification</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Groupe à risque selon le score de pronostic IMDC (favorable vs intermédiaire vs défavorable) • Région géographique (Amérique du Nord vs Europe de l'Ouest vs reste du monde) </div> <p>La réponse tumorale et la survie sans progression étaient déterminées avec les résultats d'imagerie, évalués en aveugle par un CRI, selon les critères RECIST 1.1. Ces examens étaient réalisés à l'inclusion, à la 12^{ème} semaine après randomisation, puis toutes les 6 semaines jusqu'à la 54^{ème} semaine, et ensuite toutes les 12 semaines.</p> <p>Les patients ayant arrêté le traitement l'étude pour un motif autre que la progression de la maladie confirmée par le CRI devaient continuer le suivi par imagerie. Après progression documentée de la maladie, les patients des 2 groupes pouvaient recevoir un traitement ultérieur laissé au choix de l'investigateur. Les patients ayant bénéficié du sunitinib ne pouvaient pas recevoir en traitement ultérieur du pembrolizumab.</p> <p>Les patients étaient ensuite contactés toutes les 12 semaines pour l'évaluation de la survie globale, jusqu'au décès du patient ou retrait de son consentement ou perdu de vue, ou fin de l'étude.</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe pembrolizumab + axitinib :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab, 200 mg toutes les 3 semaines, en perfusion IV (cycle de 3 semaines) jusqu'à 35 cycles (une phase de retraitement était possible) ; - Axitinib, 5 mg deux fois par jour, per os*. <p><u>Groupe sunitinib :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sunitinib, 50 mg une fois par jour pendant 4 semaines, suivi par 2 semaines sans traitement (cycle de 42 jours), per os**. <p>* Une augmentation de la dose d'axitinib à 7 mg deux fois par jour était autorisée chez les patients qui toléraient l'axitinib 5 mg deux fois par jour pendant 2 cycles consécutifs de traitement (c'est-à-dire 6 semaines) sans aucun effet indésirable > Grade 2 lié à l'axitinib et avec une pression artérielle bien contrôlée à \leq 150/90 mm Hg. Une augmentation de la dose d'axitinib à 10 mg deux fois par jour était autorisée en utilisant les mêmes critères. L'axitinib pouvait être arrêté ou réduit à 3 mg deux fois par jour puis 2 mg deux fois par jour pour prendre en charge la toxicité.</p> <p>** le sunitinib pouvait être réduit à 37,5 mg puis 25 mg pour prendre en charge la toxicité.</p> <p>Durée du traitement :</p> <p>Dans les deux groupes de traitement, les patients qui obtenaient une réponse complète (RC) confirmée en aveugle par le comité de revue indépendant (CRI) pouvaient arrêter le traitement au minimum après 8 cycles pour les patients du groupe pembrolizumab + axitinib et 4 cycles pour les patients du groupe sunitinib.</p> <p>- <u>Durée de traitement du pembrolizumab et axitinib :</u></p> <p>Pour les deux composants de l'association, si l'un des deux composants était interrompu pour des raisons de tolérance, l'autre composant pouvait être poursuivi jusqu'à progression de la maladie vérifiée en aveugle par le CRI ou confirmée par l'investigateur.</p> <p>Le traitement pour le pembrolizumab était administré de la façon suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Soit le traitement été poursuivi jusqu'à progression de la maladie appréciée par l'investigateur puis confirmée en aveugle par le CRI, tolérance inacceptable,

	<p>l'apparition d'une maladie intercurrente empêchant l'administration du traitement, décès, ou retrait du consentement ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Soit jusqu'au maximum de 35 cycles (environ 24 mois) prévu au protocole ; - Soit les patients qui obtenaient une réponse complète (RC) confirmée et en aveugle par le comité de revue indépendant (CRI) pouvaient arrêter le traitement après 8 cycles de pembrolizumab. <p>Le traitement pour l'axitinib était administré de la façon suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie appréciée par l'investigateur puis confirmée en aveugle par le CRI. - Le traitement pouvait être poursuivi au-delà des 35 cycles de pembrolizumab, jusqu'à progression de la maladie vérifiée en aveugle par le CRI. <p><u>Phase de retraitement dans le groupe pembrolizumab/axitinib :</u></p> <p>Selon le protocole, une phase de retraitement par pembrolizumab¹⁹ était possible avec 17 cycles additionnels par pembrolizumab en monothérapie dans les 2 situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients qui avaient interrompu leur traitement par pembrolizumab + axitinib (et ayant ou non continué le traitement par axitinib), après 35 cycles (2 ans) sans progression en réponse stable ou mieux et qui présentaient une progression par la suite, - ou chez les patients ayant arrêté pembrolizumab (et ayant ou non continué le traitement par axitinib) pour réponse complète après au moins 8 doses de pembrolizumab et qui présentaient une progression par la suite. <p><u>Durée de traitement du sunitinib :</u></p> <p>Le traitement par sunitinib était poursuivi :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Soit jusqu'à progression de la maladie appréciée par l'investigateur puis confirmée en aveugle par le CRI vérifiée en aveugle par le CRI ou confirmée par l'investigateur, tolérance inacceptable, l'apparition d'une maladie intercurrente empêchant l'administration du traitement, décès, ou retrait du consentement. - Soit les patients qui obtenaient une réponse complète (RC) confirmée en aveugle par le comité de revue indépendant (CRI) pouvaient arrêter le traitement après 4 cycles pour les patients du groupe sunitinib.
<p>Critères de jugement principaux</p>	<p><u>Critères de jugement principaux :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie sans progression (SSP), définie comme le délai entre la randomisation et la date de la 1^{ère} progression évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RECIST 1.1 ou la date du décès du patient toutes causes confondues. - Survie globale (SG), définie comme le délai entre la randomisation et le décès du patient toutes causes confondues.
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critère de jugement secondaire hiérarchisé (analyse hiérarchisée avec contrôle du risque alpha) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse objective défini comme la proportion de patients ayant atteint une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) évalué par le CRI selon les critères RECIST version 1.1. <p><u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés (à visée exploratoire) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de contrôle de la maladie défini par la proportion de patients ayant atteint une RC, RP ou une maladie stable ≥ 6 mois. Les réponses étaient basées sur une évaluation en aveugle par le CRI à partir des critères RECIST version 1.1. - Durée de réponse définie comme le délai entre la date de la RC ou la RP documentée et la date de progression de la maladie documentée ou du décès du patient toutes causes confondues, quel que soit l'événement qui survenait en 1^{er}. Les réponses étaient basées sur une évaluation en aveugle par le CRI à partir des critères RECIST version 1.1. - Taux de survie sans progression (SSP) et taux de survie globale (SG) à 12, 18 et 24 mois, - Tolérance évaluée par la fréquence des événements indésirables (EI), des EI graves (EIG), des arrêts de traitement suite à un EI, des interruptions temporaires

¹⁹ Chez les patients n'ayant reçu aucun nouveau traitement anticancéreux après la dernière dose de traitement par pembrolizumab, Présentant un statut de performance KPS $\geq 70\%$, Remplissant tous les critères liés à la tolérance listés dans les critères d'inclusion et aucun de ceux listés dans les critères de non inclusion (critères cumulatifs)

	<p>de traitement suite à un EI, des EI d'intérêt, des décès et des anomalies biologiques,</p> <ul style="list-style-type: none"> - Délai avant dégradation défini par l'observation de ≥ 2 diminutions par rapport à l'initiation des scores sur le questionnaire FKSI-DRS²⁰, - Variation du score de qualité de vie, mesuré par le questionnaire EORTC QLQ-C30²¹.
Taille de l'échantillon	<p>Pour la SSP, le nombre d'événements attendu pour l'analyse finale était de 487 (approximativement 75% d'événements à la première analyse intermédiaire), avec une puissance de 99% pour détecter un HR de 0,60 avec un risque alpha de 0,2% (test unilatéral).</p> <p>Pour la SG, le nombre d'événements attendu pour l'analyse finale était de 404 (respectivement 48% et 74% d'événements à la première analyse intermédiaire et à la seconde analyse intermédiaire), avec une puissance de 80% pour détecter un HR de 0,75 avec un risque alpha de 2,3% (test unilatéral).</p> <p>Ainsi 840 patients devaient être randomisés selon le ratio 1 :1 avec une hypothèse de taux d'abandon de 10% par an pour la SSP et 1% par an pour la SG.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Méthode d'analyse des critères de jugement</u></p> <p>Les courbes de SSP et de SG ont été tracées par la méthode non paramétrique de Kaplan-Meier. Les comparaisons entre les deux traitements sont testées par un test Log-Rank stratifié (critères de stratification utilisés pour la randomisation).</p> <p>Les Hazard Ratio (HR), accompagnés de leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%) ont été estimés en utilisant un modèle de Cox à risque proportionnel stratifié (critères de stratification utilisés pour la randomisation) avec la méthode d'Efron.</p> <p>La méthode stratifiée de Miettinen et Nurminen a été utilisée pour comparer les taux de réponse objective (critère secondaire) entre les deux groupes de traitement en prenant en compte les facteurs de stratification.</p> <p>Des analyses de sensibilité exploratoires ont été menées en considérant la SSP évaluée selon l'investigateur, ou évaluée selon les critères de irRECIST 1.1²² par le CRI. En outre, afin d'évaluer la robustesse de l'analyse principale, des analyses de sensibilité selon des règles de censure différentes ont été menées.</p> <p>Des analyses exploratoires en sous-groupes ont été menées sur les deux critères de jugement principaux (SSP et SG) en fonction des variables suivantes : score pronostic IMDC, région géographique, statut PD-L1, âge, genre pour déterminer si l'effet du traitement est confirmé au travers des différents sous-groupes. Ces résultats sont présentés en Annexe du document.</p> <p><u>La séquence hiérarchique</u></p> <p>Les deux critères de jugement principaux (SSP et SG) et le critère de jugement secondaire hiérarchisé (taux de réponse objective) ont été testés de manière séquentielle.</p> <p>Le critère de jugement secondaire hiérarchisé (TRO) pouvait être testé que si l'un ou les deux tests sur les deux critères de jugement principaux (SSP ou SG) étai(en)t significatif(s).</p> <p>Les hypothèses testées étaient hiérarchisées entre-elles et associées à une stratégie de report du risque alpha non consommé défini selon la méthode de Maurer et Bretz (figure ci-dessous).</p>

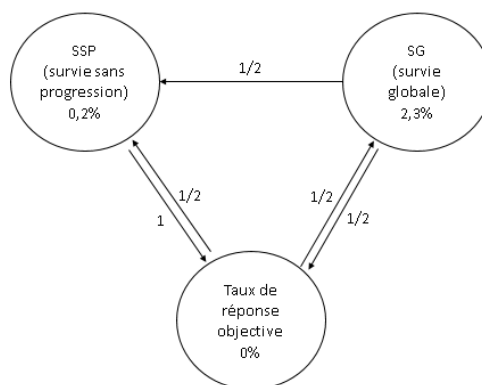
²⁰ FKSI-19 Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index : auto-questionnaire validé conçu pour évaluer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer du rein, construit autour de 19 questions selon 9 items (perte d'énergie, douleur, perte de poids, douleur osseuse, fatigue, diminution de la respiration, toux, dérangé par la fièvre, et hématurie). Chaque item est évalué sur une échelle de Likert allant de 0 (pas du tout) à 4 (beaucoup), et une augmentation du score total montre une amélioration de la qualité de vie.

²¹ EORTC QLQ-C30 *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items* est un auto-questionnaire validé non spécifique évaluant la qualité de vie selon cinq fonctions, neuf symptômes, et l'état général de santé des patients. Chaque item est évalué sur une échelle allant de 0 (pas du tout) à 4 (beaucoup), et une diminution du score total montre une amélioration de la qualité de vie.

²² irRECIST correspond aux critères RECIST 1.1 adaptés par Merck afin de tenir compte de la réponse tumorale unique observée avec les immunothérapies, comme décrit dans Nishino et al, permettant ainsi une adaptation liée aux nouvelles lésions, aux lésions non ciblées et aux tumeurs

La hiérarchisation des tests prévoyait que le risque alpha global soit contrôlé à 0,025 (en situation unilatérale) et réparti entre les trois critères de la façon suivante :

- La SSP pouvait être testée à 0,002 ou à 0,0135 (si le test de la SG était positif) ou 0,025 (si le test de la SG et celui de l'ORR étaient positifs).
- La SG pouvait être testée à 0,023 ou à 0,025 (si le test de la SSP et celui de l'ORR étaient positifs).
- L'ORR a été testée seulement si les tests sur la SSP et/ou la SG étaient positifs, à 0,002 (si le test sur la SSP uniquement était positif) ou 0,015 (si le test sur la SG uniquement était positif) ou 0,025 (si le test sur la SSP et sur la SG étaient positifs).



Contrôle du risque alpha

Afin de contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests :

- Les deux critères principaux (SSP et SG) et le critère secondaire hiérarchisé (taux de réponse objective) ont été testés de manière séquentielle. Le critère secondaire hiérarchisé (TRO) pouvait être testé que si l'un ou les deux tests sur les deux critères principaux (SSP ou SG) étai(en)t significatif(s).
- Deux analyses intermédiaires (AI1 et AI2) étaient prévues au protocole pour la survie globale et une analyse intermédiaire (AI1) pour la survie sans progression. Une fonction de dépense du risque alpha a été utilisée (méthode de Hwang-Shih-DeCani ou HSD).

Tableau 1: Analyses intermédiaires et principales de SSP et de SG prévues au protocole - Etude KEYNOTE426

Analyse	Critère clé pour l'analyse	Nombre d'évènements attendus	Délai estimé après la randomisation du 1 ^{er} patient	Objectif principal de l'analyse
AI1	Analyse intermédiaire de SSP et de SG	Patients suivis au moins depuis 7 mois 305 évènements de SSP + 195 évènements de SG	22 mois	Supériorité sur la SSP et SG
AI2	Analyse finale de SSP et AI2 de SG	487 évènements de SSP + 299 évènements de SG	31 mois	Supériorité sur la SSP et la SG
AF	Analyse finale de SG	404 évènements de SG	43 mois	Supériorité sur la SG

Au final, à la date de la première analyse intermédiaire (cut-off du 24/08/2018) le critère de jugement principal SG a été testé à un seuil prédéfini de 0,0001.

Population d'analyse

- Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population en ITT définie comme l'ensemble des patients randomisés selon leur groupe de randomisation.
- Les analyses de tolérance ont été réalisées sur la population de patients ayant reçu au moins une dose du traitement prévu « as treated ».

Principaux amendements au protocole :

Au total, le protocole initial en date du 10 juin 2016 a été amendé à sept reprises. Parmi les modifications apportées : Par amendement du 3 mai 2018 une analyse intermédiaire a été ajoutée pour observer plus précocement des résultats sur la survie sans progression et la répartition du risque alpha entre les critères de jugement principaux de SSP et SG (au seuil initial de 0,1% et 0,4%) a été modifiée et portée au seuil de 0,2% et 2,3%.

Résultats :

Effectifs

Au total, 861 patients ont été randomisés dans l'étude selon un ratio (1 :1) :

- 432 patients dans le groupe pembrolizumab + axitinib ;
- 429 patients dans le groupe sunitinib.

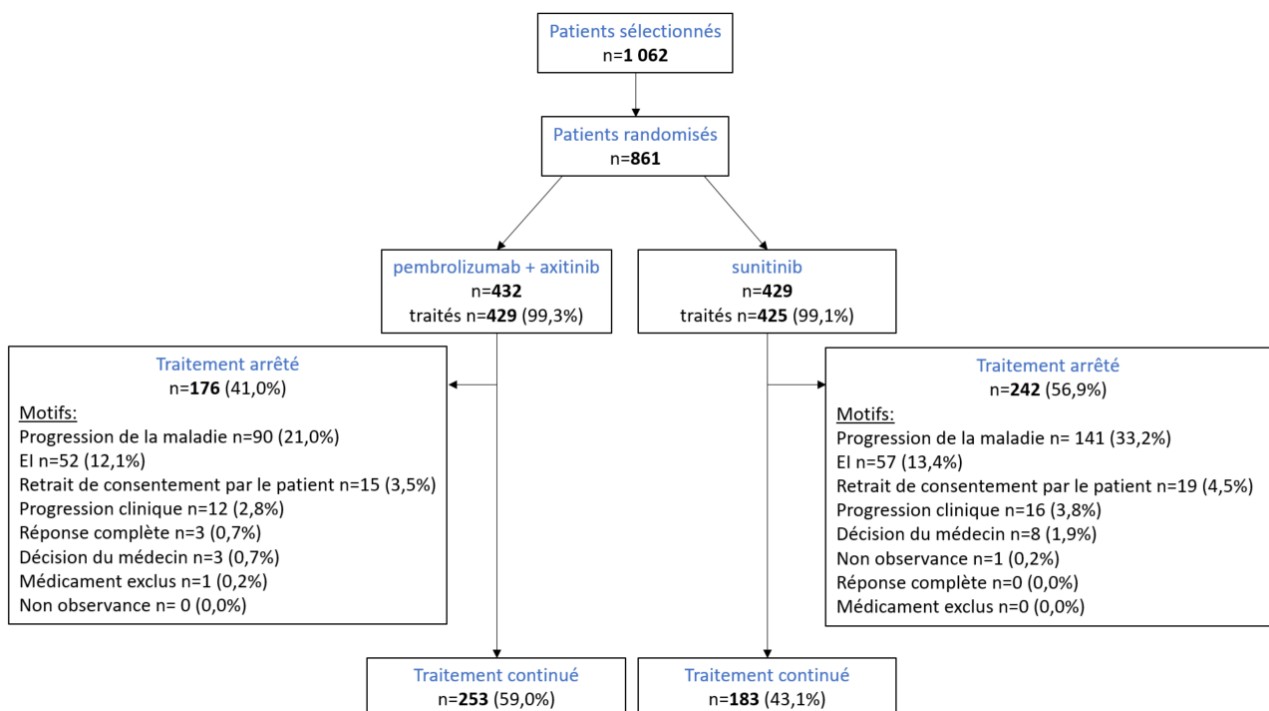


Figure 1 : Diagramme de flux des patients- Etude KEYNOTE-426

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Tous les patients avaient un carcinome à cellules rénales à cellules claires, de stade localement avancé ou métastatique (environ la moitié ayant une maladie récurrente et l'autre moitié une maladie nouvellement diagnostiquée), avec un âge médian de 62 ans, à prédominance masculine (72,9%) et majoritairement en bon état général (score de performance de Karnofsky de 90/100 : 79,9%). Les métastases se situaient le plus fréquemment au niveau pulmonaire (72,1%) ou osseux (23,9%). Une atteinte ganglionnaire était retrouvée chez 46% des patients. La population incluse était hétérogène en termes de catégorie de risque : environ un tiers (31,2%) des patients avait un risque favorable, plus de la moitié (56,2%) un risque intermédiaire et 12,5% un risque défavorable.

Il convient de noter que les patients ont été inclus indépendamment du niveau d'expression tumorale PD-L1. L'expression du PD-L1 était documentée chez 95% (822/861) des patients : 57,7% présentaient un CPS $\geq 1\%$ (56,3% dans le groupe pembrolizumab + axitinib versus 59,2% dans le groupe sunitinib) et 37,7% un CPS $<1\%$ (38,7% dans le groupe pembrolizumab + axitinib versus 36,8% dans le groupe sunitinib).

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude KEYNOTE-426

	Pembrolizumab + axinitib (N=432)	Sunitinib (N=429)	Total (N=861)
Age (années)			
Médiane	62,0	61,0	62,0
< 65 ans, n (%)	260 (60,2)	278 (64,8)	538 (62,5)
≥ 65 ans, n (%)	172 (39,8)	151 (35,2)	323 (37,5)
Sexe, n (%)			
Hommes	308 (71,3)	320 (74,6)	628 (72,9)
Femmes	124 (28,7)	109 (25,4)	233 (27,1)
Type, n (%)			
Caucasien	343 (79,4)	341 (79,5)	684 (79,4)
Asiatique	66 (15,3)	71 (16,6)	137 (15,9)
Africain/Afro-américain	10 (2,3)	8 (1,9)	18 (2,1)
Autres	4 (0,9)	4 (0,9)	8 (0,9)
Non rapporté	9 (2,1)	5 (1,2)	14 (1,6)
Zone géographique, n (%)			
Amérique du Nord	104 (24,1)	103 (24,0)	207 (24,0)
Europe de l'Ouest	106 (24,5)	104 (24,2)	210 (24,4)
Autre	222 (51,4)	222 (51,7)	444 (51,6)
Score de performance de Karnofsky, n (%)			
90/100	347 (80,3)	341 (79,5)	688 (79,9)
70/80	84 (19,4)	88 (20,5)	172 (20,0)
Non rapporté	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,1)
Score pronostic IMDC			
Favorable	138 (31,9)	131 (30,5)	269 (31,2)
Intermédiaire	238 (55,1)	246 (57,3)	484 (56,2)
Défavorable	56 (13,0)	52 (12,1)	108 (12,5)
Statut PD-L1, n (%)			
CPS≥1%	243 (56,3)	254 (59,2)	497 (57,7)
CPS<1%	167 (38,7)	158 (36,8)	325 (37,7)
Non rapporté	22 (5,0)	17 (4,0)	39 (4,6)
Sites des métastases, n (%)			
Poumon	312 (72,2)	309 (72,0)	621 (72,1)
Ganglion lymphatique	199 (46,1)	197 (45,9)	396 (46,0)
Os	103 (23,8)	103 (24,0)	206 (23,9)
Glande surrénale	67 (15,5)	76 (17,7)	143 (16,6)
Foie	66 (15,3)	71 (16,6)	137 (15,9)
Nombre d'organes atteints par la maladie à l'initiation, n (%)			
1	114 (26,4)	96 (22,4)	210 (24,4)
≥ 2	315 (72,9)	331 (77,2)	646 (75,0)
Non rapporté	3 (0,7)	2 (0,5)	5 (0,6)
Contingent sarcomatoïde, n (%)			
Oui	51 (11,8)	54 (12,6)	105 (12,2)
Non	234 (54,2)	239 (55,7)	473 (54,9)
Inconnu	146 (33,8)	135 (31,5)	281 (32,6)
Non rapporté	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,2)
Statut de la maladie à l'initiation du traitement, n (%)			
Maladie récurrente	238 (55,1)	231 (53,8)	469 (54,5)
Nouvellement diagnostiquée	194 (44,9)	198 (46,2)	392 (45,5)
Stade du carcinome rénal au diagnostic, n (%)			
I	68 (15,7)	62 (14,5)	130 (15,1)
II	55 (12,7)	38 (8,9)	93 (10,8)
III	96 (22,2)	101 (23,5)	197 (22,9)
IV	209 (48,4)	227 (52,9)	436 (50,6)
Non rapporté	4 (0,9)	1 (0,2)	5 (0,6)
Antécédents de traitements non pharmacologiques, n (%)			
Néphrectomie	357 (82,6)	358 (83,4)	715 (83,0)
Radiothérapie	41 (9,5)	40 (9,3)	81 (9,4)

► **Deux critères de jugement principaux : la survie sans progression (SSP) évaluée en aveugle par un CRI et la survie globale (SG), dans la population d'analyse en ITT**

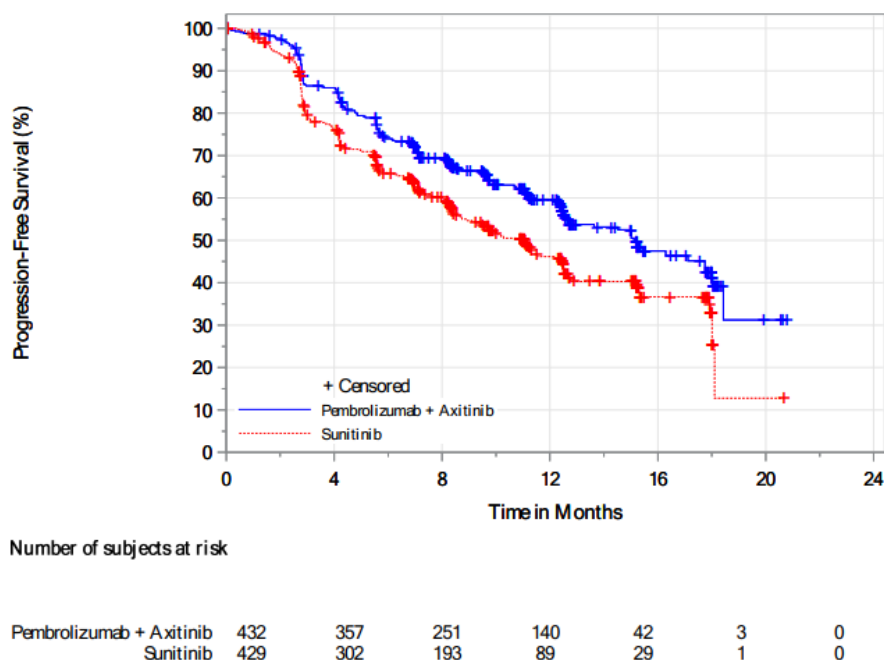
A la date de la 1^{ère} analyse intermédiaire prévue au protocole (cut-off du 24 août 2018), après un suivi médian de 12,8 mois :

▪ **Survie sans progression**

A la date de l'analyse intermédiaire (24/08/2018), 395 événements de progressions ou décès étaient survenus (305 événements étaient prévus). La médiane de survie sans progression évaluée en aveugle par le CRI selon les critères RECIST version 1.1 a été de 15,1 mois (IC_{95%} [12,6 ; 17,7]) dans le groupe pembrolizumab + axitinib versus 11,1 mois (IC_{95%} [8,7 ; 12,5]) dans le groupe sunitinib, soit un gain absolu de + 4 mois en faveur de pembrolizumab en association à l'axitinib, HR = 0,69 ; IC_{95%} [0,57 ; 0,84] ; p=0,00014, inférieur au seuil de significativité de 0,0013 prédéfini pour cette analyse intermédiaire.

Cette analyse intermédiaire étant significative, elle est considérée comme l'analyse principale de la survie sans progression conformément au protocole de l'étude.

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier sur la Survie sans progression évaluée par le comité indépendant (population ITT) – Etude KEYNOTE-426



Résultats exploratoires (en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha) sur la SSP (population ITT) en fonction du critère pronostic IMDC : pronostic favorable HR=0,81 ; IC_{95%} [0,53 ; 1,24], pronostic intermédiaire HR=0,70 ; IC_{95%} [0,54 ; 0,91], mauvais pronostic HR=0,58 ; IC_{95%} [0,35 ; 0,94], cf. Annexe.

Les résultats issus des analyses de sensibilité en fonction des règles de censure^{23,24} ont été cohérents avec ceux issus de l'analyse principale, hormis pour l'analyse considérant l'évaluation selon l'investigateur²⁵ : HR=0,82 IC_{95%} [0,67 ; 1,00], NS, ce qui questionne la robustesse des résultats.

²³ Analyse de sensibilité 1 : identique à l'analyse principale, outre qu'elle censure lors de la dernière évaluation de la maladie sans progression lorsque la progression ou le décès sont documentés après ≥ 2 évaluations manquées.

²⁴ Analyse de sensibilité 2 : identique à l'analyse principale, outre qu'elle considère l'arrêt du traitement de l'étude ou l'instauration d'un traitement anticancéreux suite à cet arrêt, comme une progression de la maladie, même si le décès ou la progression n'était pas documentée, et quelle que soit ce qui survenait après.

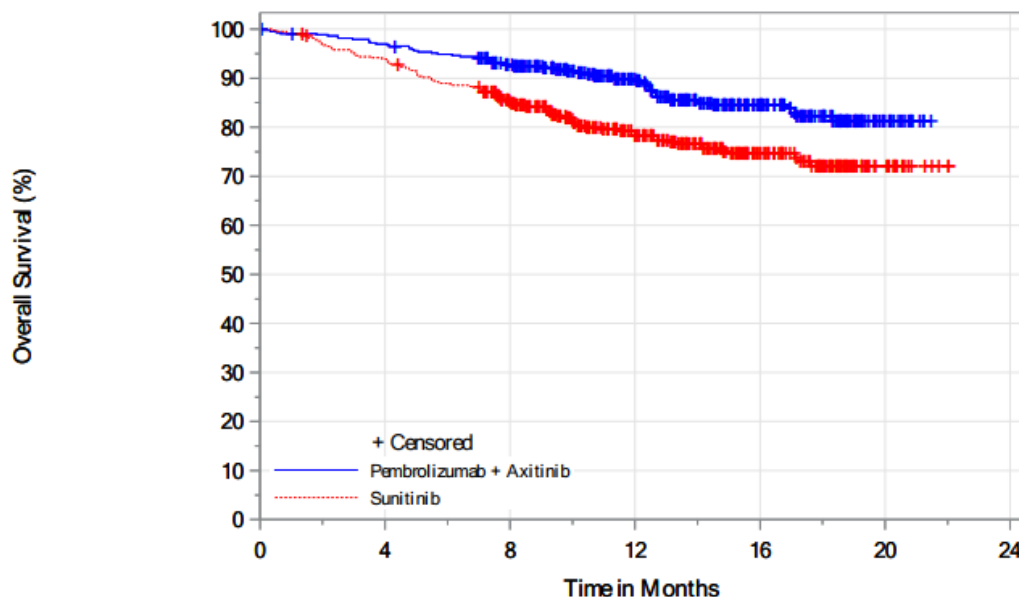
²⁵ Évaluation de l'investigateur (au lieu du Comité indépendant) sur la base des critères RECIST 1.1.

▪ **Survie globale**

A la date de l'analyse intermédiaire (24/08/2018), 156 événements de décès étaient survenus (195 événements étaient prévus). La médiane de survie globale évaluée par un comité indépendant n'a été atteinte dans aucun des deux groupes, HR=0,53 ; IC_{95%} [0,38 ; 0,74] ; p=0,00005, inférieure à 0,0001 correspondant au seuil de significativité statistique prédéterminée pour cette analyse.

Cette analyse intermédiaire étant significative, elle est considérée comme l'analyse principale de la survie globale conformément au protocole de l'étude.

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier sur la Survie globale (population ITT) – Etude KEYNOTE-426



Number of subjects at risk

Pembrolizumab + Axitinib	432	417	378	256	136	18	0
Sunitinib	429	401	341	211	110	20	0

Résultats exploratoires (en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha) sur la SG (population ITT) en fonction du critère pronostic IMDC : pronostic favorable HR=0,64 ; IC_{95%} [0,24 ; 1,68], pronostic intermédiaire HR=0,53 ; IC_{95%} [0,35 ; 0,82], mauvais pronostic HR=0,43 ; IC_{95%} [0,23 ; 0,81], cf. Annexe.

▸ **Critère de jugement secondaire hiérarchisé**

▪ **Taux de réponse objective (ORR)**

A la date de l'analyse intermédiaire (24/08/2018), le taux de réponse objective a été de 59,3% (IC_{95%} [54,5 ; 63,9]) dans le groupe pembrolizumab + axitinib et de 35,7% (IC_{95%} [31,1 ; 40,4]) dans le groupe sunitinib, soit une différence entre les groupes de 23,6% (IC_{95%} [17,2 ; 29,9]) ; p<0,0001 inférieur au seuil de significativité prédéfini de 0,025.

Dans chacun des groupes, il s'agissait majoritairement de réponses partielles avec 25 réponses complètes (5,8%) et 231 réponses partielles (53,5%) dans le groupe pembrolizumab + axitinib versus 8 réponses complètes (1,9%) et 145 réponses partielles (33,8%) dans le groupe sunitinib.

Tableau 2. Taux de réponse objective dans l'étude KEYNOTE-426

	Pembrolizumab + axitinib N=432	Sunitinib N=429
Réponse objective, n (%)		
Réponse complète	25 (5,8)	8 (1,9)
Réponse partielle	231 (53,5)	145 (33,8)
Taux de réponse objective (%)	59,3	35,7

[IC _{95%}]	[54,5 ; 63,9]	[31,1 ; 40,4]
Différence entre les groupes (%)	23,6	
[IC _{95%}]	[17,2 ; 29,9]	

▸ Autres critères de jugement secondaires à visée exploratoire

▪ Durée de la réponse

La durée médiane de réponse chez les patients répondeurs n'a pas été atteinte dans le groupe pembrolizumab + axitinib et a été de 15,2 mois IC_{95%} [1,1 ; 15,4] dans le groupe sunitinib.

▸ Autres données exploratoires

A titre informatif, les résultats d'efficacité issus d'une analyse de suivi à visée descriptive réalisée le 2 janvier 2019 (analyse intermédiaire non prévue au protocole, réalisée à la demande de l'EMA) avec un suivi additionnel de 4,3 mois, soit un suivi médian de 17,4 mois [0,1 ; 25,6 mois] dans le groupe pembrolizumab + axitinib et de 15,7 mois [0,4 ; 26,3 mois] dans le groupe au sunitinib ont été rapportés.

A cette date, avec un suivi supplémentaire de 4 mois environ, cette analyse a suggéré notamment un hazard ratio de 0,59 ; IC_{95%} [0,45 ; 0,78] entre l'association pembrolizumab + axitinib et le sunitinib sur la survie globale et un hazard ratio de 0,69 IC_{95%} [0,57 ; 0,83] entre l'association pembrolizumab + axitinib et le sunitinib sur la survie sans progression évaluée par le CRI.

▸ Retraitement

Il convient de souligner que le protocole de l'étude permettait aux patients une phase de retraitement par pembrolizumab en monothérapie, avec 17 cycles additionnels. D'après le laboratoire aucun patient des 25 patients ayant obtenu une réponse complète survenue avant les 35 cycles d'administration du pembrolizumab prévus au maximum, dans le groupe pembrolizumab + axitinib n'a été retraité par pembrolizumab en monothérapie.

▸ Traitements ultérieurs

A la date de l'analyse intermédiaire (24/08/2018), 88/432 (20,4%) patients dans le groupe pembrolizumab + axitinib et 147/429 patients (34,3%) dans le groupe sunitinib ont reçu un traitement ultérieur.

Dans le groupe pembrolizumab + axitinib, la majorité des patients ayant été traité ultérieurement [78/432 (18,1%)] ont reçu un traitement par anti-VEGF (principalement cabozantinib, sunitinib, pazopanib) et dans le groupe sunitinib, la majorité des patients 91/429 (21,2%) ont reçu un traitement par anti-PD1/PDL1 (88/429), principalement nivolumab.

7.1.2 Autres données

Le laboratoire a fourni le rapport d'une comparaison indirecte²⁶.

Il s'agit d'une méta-analyse Bayésienne en réseau dont l'objectif était de comparer de façon indirecte l'efficacité en termes de taux de réponse objective, survie sans progression et survie globale l'association de pembrolizumab à l'axitinib par rapport à différents comparateurs utilisés en monothérapie ou en association (sunitinib, pazopanib, nivolumab + ipilimumab et avelumab + axitinib²⁷, temsirolimus) chez des patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires et naïfs de traitement au stade avancé.

Une revue systématique de la littérature a été réalisée sur les bases : MEDLINE, EMBASE, et Cochrane jusqu'en février 2019. Cette recherche systématique a été complétée par une recherche manuelle sur les bases d'essais cliniques (clinicaltrials.gov) et de registres (clinicaltrialsregister.eu) et par une recherche sur les sites de congrès des sociétés savantes américaines et européennes entre 2017-2019.

²⁶ Systematic literature review and network meta-analysis of treatments for metastatic renal cell carcinoma in France_ final report -version 4. 22/08/2019 (non publiée)

²⁷ Association en cours d'évaluation

Cette méta-analyse Bayésienne en réseau a inclus quatre études comparatives (CheckMate 214, COMPARZ, JAVELIN Renal 101 et KEYNOTE 426).

Il convient de noter que l'étude TemPa²⁸ réalisée avec le temsirolimus (TORISEL) n'a pas été incluse dans la sélection des études au motif que les patients inclus dans cette étude avaient un pronostic intermédiaire ou défavorable, à l'exclusion du risque favorable.

Le choix des traitements retenus pour réaliser cette comparaison indirecte est discutable. Tous les comparateurs pertinents dans l'indication revendiquée : traitement en première ligne du carcinome rénal à cellules claires à un stade avancé quel que soit le pronostic (bon, intermédiaire ou mauvais) n'ont pas été retenus. Ainsi, aucune comparaison n'est disponible avec le temsirolimus (TORISEL), ou le bevacizumab (AVASTIN) / interféron.

Une liste établissant tous les potentiels modificateurs de l'effet du traitement sur la base de toutes les analyses en sous-groupes de tous les essais, et de tous les traitements n'a pas été établie et suffisamment discutée pour garantir que l'hypothèse de transitivité/interchangeabilité des études est plausible.

Au total, les résultats disponibles ne permettent pas de hiérarchiser les traitements entre eux ni de quantifier l'apport de l'association pembrolizumab + axitinib par rapport aux alternatives disponibles dans l'indication revendiquée. Ces résultats ne permettent pas non plus d'affirmer que l'efficacité de KEYTRUDA en association à l'axitinib est comparable à celle des autres immunothérapies : OPDIVO (nivolumab) /YERVOY (ipilimumab) et BAVENCIO (avélumab) en association à l'axitinib. En effet pour les résultats « non significatifs », c'est l'interprétation de cette absence de différence qui doit être surtout discutée ici. De tels résultats « inconclusifs » sont fréquents en matière de comparaison indirecte, car cette approche (de type méta-analytique) est entièrement de nature rétrospective et il est donc impossible de garantir dans ce contexte que la puissance de ces comparaisons indirectes soit suffisante. La puissance des comparaisons indirectes est en effet tributaire des nombres de sujets inclus dans chaque étude, effectifs qui ont été calculés avec comme seul objectif de garantir suffisamment de puissance aux comparaisons initialement planifiées.

07.2 Qualité de vie

Compte tenu du caractère ouvert de l'étude et exploratoire des analyses de la qualité de vie (en l'absence d'ajustement du risque alpha), aucune conclusion ne peut être retenue et les résultats ne sont pas détaillés.

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude KEYNOTE-426

Les données de tolérance sont issues de l'analyse intermédiaire en date du 24/08/2018. Dans l'étude pivot KEYNOTE-426, l'incidence des effets indésirables (EI) était similaire dans les deux groupes (98,4% dans le groupe pembrolizumab plus axitinib et 99,5% dans le groupe sunitinib).

L'incidence des arrêts d'un des traitements pour événement indésirable (EI) a été plus élevée dans le groupe pembrolizumab + axitinib (30,5%) que dans le groupe sunitinib (13,9%). Dans le groupe pembrolizumab + axitinib il s'agissait respectivement d'un arrêt simultané des deux traitements dans 7,7% des cas, d'un arrêt de pembrolizumab dans 20,7% et d'un arrêt de l'axitinib dans 20,5%.

²⁸ Zurita AJ, Ross JA, devine CE, et al. A randomized phase ii trial of pazopanib (paz) vs. Temsirolimus (tem) in patients (pts) with advanced clear-cell renal cell carcinoma (accrcc) with intermediate or poor-risk disease (the tempa trial). American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2018. 2018

► El graves

Les événements indésirables graves (EIG) ont été plus fréquents dans le groupe pembrolizumab + axitinib que dans le groupe sunitinib (40,3% versus 31,3%).

Les EIG observés avec une différence d'incidence $\geq 1\%$ entre les groupes de traitement étaient dans le groupe pembrolizumab + axitinib *versus* sunitinib : diarrhée (2,8% vs. 0,9%), augmentation des ALAT (1,4% vs. 0%), pneumonie (1,2% vs. 0%), fonction hépatique anormale (1,2% vs. 0%), augmentation des ASAT (1,2% vs. 0%).

► El de grades ≥ 3

La fréquence des EI de grades 3 à 5 a été plus élevée chez les patients traités par pembrolizumab + axitinib par rapport à ceux recevant le sunitinib (75,8% versus 70,6%).

Les EI de grades ≥ 3 retrouvés plus fréquemment (avec une incidence $> 5\%$) dans le groupe pembrolizumab + axitinib *versus* le groupe sunitinib ont été respectivement : une hypertension (22,1% vs. 19,3%), l'augmentation des ASAT et ALAT (respectivement 7% vs. 2,4% et 13,3% vs. 3,1%), une diarrhée (9,1% vs. 4,7%), un syndrome pied-main (5,1% vs. 3,8%) ;

En revanche, les EI de grades ≥ 3 (avec une incidence $> 5\%$) retrouvés avec une fréquence moindre dans le groupe pembrolizumab plus axitinib par rapport au groupe sunitinib étaient : une fatigue (2,8% vs. 6,6%), des troubles hématologiques de type neutropénie (0,2% vs. 6,6%), diminution des neutrophiles (0,2% vs. 6,8%), diminution des plaquettes (0,2% vs. 7,3%) et thrombopénie (0% vs. 5,9%).

► El les plus fréquents (tous grades confondus)

Les EI principaux les plus fréquents ($> 20\%$ dans un des deux groupes) sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : EI rapportés chez au moins 20% des patients (population de Tolérance) – Etude KEYNOTE-426

	Pembrolizumab + axitinib N=429	Sunitinib N=425
Diarrhée	233 (54,3)	191 (44,9)
Hypertension	191 (44,5)	193(45,4)
Hypothyroïdisme	152 (35,4)	134 (31,5)
Fatigue	165 (38,5)	161 (37,9)
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	120 (28,0)	170 (40,0)
ALAT augmentées	115 (26,8)	64 (15,1)
ASAT augmentées	112 (26,1)	69 (16,2)
Dysphonie	98 (22,8)	12 (2,8)
Appétit diminué	127 (29,6)	125 (29,4)
Toux	91 (21,2)	58 (13,6)
Constipation	89 (20,7)	62 (14,6)
Nausée	119 (27,7)	134 (31,5)
Stomatite	67 (15,6)	89 (20,9)
Inflammation muqueuse	57 (13,3)	93 (21,9)
Dysgeusie	47 (11)	131 (30)
Anémie	34 (7,9)	100 (23,5)
Thrombocytopénie	8 (1,9)	94 (22,1)

► Décès

Il y a eu 11 décès considérés comme consécutifs à un événement indésirable dont 4 (0,9%) dans le groupe pembrolizumab plus axitinib, et 7 (1,6%) dans le groupe sunitinib. Il s'agissait dans le groupe pembrolizumab plus axitinib d'un cas de myocardite, de myasthénie, de pneumonie et d'un cas de fasciite nécrosante, et dans le groupe sunitinib d'un cas d'infarctus du myocarde, d'un arrêt cardiaque, d'une hémorragie gastro-intestinale, d'une hémorragie intracrânienne, d'une hépatite fulminante, d'une progression de la tumeur et d'une pneumonie.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) - version 25.0

KEYTRUDA (pembrolizumab) fait l'objet d'un Plan de Gestion du Risque (PGR) dans le cadre de la procédure européenne.

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Réactions indésirables de type immunologique :<ul style="list-style-type: none">- Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique,- Colite d'origine immunologique,- Hépatite d'origine immunologique,- Néphrite d'origine immunologique,- Endocrinopathies d'origine immunologique (hypophysites, dysthyroïdies et thyroïdites, diabète de type 1),- Réactions cutanées sévères,- Autres réactions indésirables de type immunologique,- Réactions liées à la perfusion.
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Événement indésirable de type immunologique : perforation gastrointestinale secondaire à une colite,- Autres événements indésirables de type immunologique : augmentation du risque de complications sévères après greffe de cellules souches allogéniques chez des patients ayant reçu préalablement du pembrolizumab, et réaction du greffon contre l'hôte après administration de pembrolizumab chez des patients ayant un antécédent de greffe de cellules souches allogéniques,- Immunogénicité.
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Données de tolérance à long terme

7.3.3 Données issues du RCP

La présentation des effets indésirables sélectionnés ci-dessous est extraite du RCP.

Effets indésirables d'origine immunologique (voir rubrique 4.4 du RCP)

[...]

Enzymes hépatiques élevées lorsque pembrolizumab est associé à l'axitinib dans le CCR

Dans une étude clinique chez des patients atteints d'un CCR non préalablement traité recevant pembrolizumab en association à l'axitinib, une augmentation des ALAT (20 %) et des ASAT (13 %) de Grades 3 et 4 a été observée avec une incidence plus élevée qu'attendue. La durée médiane d'apparition de l'augmentation des ALAT était de 2,3 mois (de 7 jours à 19,8 mois). Chez les patients avec des ALAT ≥ 3 fois la LSN (Grades 2-4, n = 116), l'augmentation des ALAT s'est améliorée jusqu'aux Grades 0-1 chez 94 % d'entre eux. Cinquante-neuf pour cent des patients présentant des ALAT augmentées ont reçu des corticostéroïdes systémiques. Parmi les patients qui se sont rétablis, une réintroduction a été faite chez 92 (84 %) d'entre eux avec soit pembrolizumab (3 %) soit axitinib (31 %) en monothérapie soit les deux (50 %). Parmi ces patients, 55 % n'ont pas eu de réapparition des ALAT > 3 fois la LSN, et parmi les patients ayant présenté une réapparition des ALAT > 3 fois la LSN, tous se sont rétablis. Il n'y a pas eu d'effets indésirables hépatiques de Grade 5.

Anomalies des valeurs biologiques

[...]

Chez les patients traités par pembrolizumab en association à l'axitinib, la proportion de patients ayant présenté une variation des paramètres biologiques vers des anomalies de Grade 3 ou 4 par rapport aux valeurs à l'inclusion a été la suivante : 20,1 % pour une augmentation des ALAT, 13,2 % pour une augmentation des ASAT, 10,8 % pour une diminution des lymphocytes, 8,9 % pour une augmentation du glucose, 7,8 % pour une diminution du sodium, 6,4 % pour une diminution du phosphate, 6,2 % pour une augmentation du potassium, 4,3 % pour une augmentation de la créatinine, 3,6 % pour une diminution du potassium, 2,1 % pour une augmentation de la bilirubine, 2,1 % pour une diminution de l'hémoglobine, 1,7 % pour une augmentation des phosphatases alcalines, 1,5 % pour une augmentation du taux de prothrombine (INR), 1,4 % pour une diminution des leucocytes, 1,4 % pour une diminution des plaquettes, 1,2 % pour un allongement du temps de céphaline activée, 1,2 % pour une diminution des neutrophiles, 1,2 % pour une augmentation du

sodium, 0,7 % pour une diminution du calcium, 0,7 % pour une augmentation du calcium, 0,5 % pour une diminution de l'albumine et 0,2 % pour une diminution du glucose.

07.4 Résumé & discussion

Une étude de phase III randomisée réalisée en ouvert a évalué l'efficacité de pembrolizumab associé à l'axitinib versus le sunitinib chez des adultes atteints de carcinome rénal (CCR) localement avancé ou métastatique, naïfs de traitement systémique au stade avancé, ayant un pronostic favorable, intermédiaire ou mauvais et en bon état général.

Un total de 861 patients a été randomisé selon 2 critères de stratification liés au score pronostic et à la région géographique :

- 432 patients dans le groupe pembrolizumab (200 mg toutes les 3 semaines, administré par voie injectable) associé à l'axitinib (5 mg deux fois par jour, administré par voie orale)
- 429 patients dans le groupe sunitinib (50 mg une fois par jour pendant 4 semaines, suivi par 2 semaines sans traitement, administré par voie orale)

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient : un âge médian de 62 ans (38% âgés de ≥ 65 ans), 73% d'hommes. La population était hétérogène en termes de risque pronostic IMDC : favorable (31%), intermédiaire (56%) et faible (13%). Les patients étaient inclus indépendamment du niveau d'expression tumorale PD-L1 (57,7% avait un seuil d'expression $\geq 1\%$).

► Efficacité

Lors d'une première analyse intermédiaire prévue au protocole (AI1 en date du 24 août 2018), les résultats d'efficacité rapportés sont les suivants :

- Avec un suivi médian de 13,2 mois dans le groupe pembrolizumab + axitinib et 12,1 mois dans le groupe sunitinib, la médiane de survie sans progression (évaluée par un comité indépendant) a été de 15,1 mois dans le groupe pembrolizumab + axitinib versus 11,1 mois dans le groupe sunitinib, soit un gain absolu de 4 mois en faveur de l'association pembrolizumab + axitinib (HR=0,69 ; IC_{95%} [0,57 ; 0,84]), $p=0,00014$, inférieur au seuil de significativité de 0,0013 prédéfini pour cette analyse intermédiaire.
- A cette même date, la médiane de survie globale (co-critère de jugement principal) n'a été atteinte dans aucun des deux groupes. La supériorité de l'association pembrolizumab + axitinib a été démontrée par rapport au sunitinib : HR=0,53 ; IC_{95%} [0,38 ; 0,74] ; $p=0,00005$, inférieure au seuil de significativité statistique prédéterminée pour cette analyse intermédiaire (0,0001).
- Le taux de réponse objective (critère de jugement secondaire hiérarchisé) a été de 59,3% (dont 5,8% de réponse complète) dans le groupe pembrolizumab + axitinib versus 35,7% (dont 1,9% de réponse complète) dans le groupe sunitinib ; $p<0,0001$ inférieur au seuil de significativité prédéfini de 0,025.
- Aucune conclusion ne peut être retenue en termes de qualité de vie notamment en raison du caractère ouvert de l'étude et de l'absence de méthode prévue au protocole visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples.

► Tolérance

L'incidence des arrêts d'un des traitements pour événement indésirable (EI) a été plus élevée (30,5%) dans le groupe pembrolizumab plus axitinib que dans le groupe sunitinib (13,9%).

De même, la fréquence des EI de grades 3 à 5 (75,8% versus 70,6%) et celle des EIG (40,3% versus 31,3%) ont été plus élevées chez les patients traités par pembrolizumab + axitinib par rapport à ceux recevant le sunitinib. Une augmentation des ALAT (20 %) et des ASAT (13 %) de grades 3 et 4 a été observée avec une incidence plus élevée qu'attendue.

► Discussion

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

- Cette étude a inclus uniquement des patients atteints d'un carcinome rénal avec un contingent de cellules claires. Aucune donnée n'est disponible dans les autres sous-types histologiques (l'indication de l'AMM est plus large que la population évaluée dans l'étude).
- Le caractère ouvert de l'étude est discutable, une méthodologie en double-aveugle était réalisable.

- Le sunitinib est un comparateur cliniquement pertinent pour les pronostics favorables et intermédiaires. Pour les pronostics défavorables, il est considéré comme acceptable, bien qu'au moment de l'étude le temsirolimus était l'option privilégiée pour cette catégorie de patients. En effet, le sunitinib est cité parmi les options de traitement pour les pronostics défavorables dans les dernières recommandations de l'EAU et de l'ESMO. Pour l'ESMO, le niveau de preuve pour les pronostics défavorables est moins élevé (catégorie [II, C]) que pour les pronostics favorables (catégorie [I, A]). Les données cliniques sont plus limitées pour le sous-groupe de patients à pronostic défavorable qui représentait moins de 10% des patients de l'étude pivot du SUTENT (sunitinib). Aucune donnée de comparaison visant à documenter l'efficacité de l'association pembrolizumab/axitinib versus temsirolimus n'est disponible.
- Le rationnel du choix de chacun des composants de l'association pembrolizumab/axitinib et de leur contribution respective dans l'apport thérapeutique, en particulier en termes de survie globale, qui ne peut être déterminée formellement dans la mesure où cette association est comparée à un 3^{ème} traitement, le sunitinib et faute de comparaison directe de l'association à chacune des monothérapies. A noter que ni l'axitinib en monothérapie ni le pembrolizumab ne disposent d'AMM en 1^{ère} ligne du cancer rénal. Seules des mises en perspective sont disponibles²⁹. Par conséquent, une incertitude existe sur la nécessité d'associer ces 2 médicaments en particulier pour les patients à pronostic favorable au regard de l'efficacité et de la toxicité plus importante d'une association par rapport à une monothérapie.
- Les données de survie globale sont issues d'une analyse intermédiaire prévue au protocole avec une maturité limitée et l'arrêt prématuré de l'étude lors de la première analyse intermédiaire comme analyse principale est susceptible de conduire à une surestimation de l'effet observé.
- Dans le sous-groupe à pronostic favorable, les données exploratoires (en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha) rapportent pour la survie globale un HR=0,64 ; IC_{95%} [0,24 ; 1,68] et pour la survie sans progression un HR=0,81 ; IC_{95%} [0,53 ; 1,24], avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance franchissant la valeur de 1.
- La courte durée du suivi (12,8 mois en médiane) a conduit l'EMA à exiger des données à plus long terme dans le cadre d'une étude d'efficacité post-AMM (PAES) en particulier pour caractériser le bénéfice de l'association dans le sous-groupe de patients à risque favorable. Ces données sont attendues au 1^{er} trimestre 2021.
- Les événements indésirables graves (EIG) ont été plus fréquents dans le groupe pembrolizumab /axitinib que dans le groupe sunitinib (40,3% versus 31,3%) et l'incidence des arrêts d'un des traitements pour événement indésirable (EI) a été plus élevée (30,5%) dans le groupe pembrolizumab/axitinib que dans le groupe sunitinib (13,9%).
- Les EI de grades ≥ 3 ont été retrouvés plus fréquemment dans le groupe pembrolizumab/axitinib versus le groupe sunitinib (75,8% versus 70,6%). En particulier les effets indésirables hépatiques ont été retrouvés avec une incidence plus élevée qu'attendue en association pembrolizumab + axitinib par rapport aux monothérapies.

Par ailleurs, il est à noter que le schéma posologique évalué dans cette étude n'est pas superposable à celui validé dans le RCP :

- la durée maximale de traitement par pembrolizumab en association à l'axitinib a été de 35 cycles dans l'étude alors que le RCP préconise un traitement jusqu'à progression, sans limitation de durée et une phase de retraitement de 17 cycles additionnel été prévu dans le protocole de l'étude alors que le RCP ne prévoit pas cette possibilité ;
- la possibilité d'arrêter le traitement après 8 cycles minimum pour les patients ayant obtenu une réponse complète alors que le RCP ne prévoit pas cette possibilité d'arrêt de traitement.

Au total, il est attendu un impact supplémentaire de l'association pembrolizumab/axitinib sur la morbi-mortalité compte tenu de la supériorité de l'association pembrolizumab/axitinib démontrée par rapport au sunitinib sur la survie sans progression et la survie globale avec un court recul (suivi médian d'environ un an) mais avec des arrêts de traitements pour événement indésirable plus fréquents (30,5% versus 13,9%) et un léger surcroît d'événements indésirables graves (40,3% versus 31,3%) et de grades ≥ 3 (75,8% versus 70,6%). L'impact sur la qualité de vie n'est en revanche pas démontré compte tenu des réserves méthodologiques.

²⁹ Cf. EPAR

En conséquence, KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à l'axitinib apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert.

07.5 Programme d'études

L'ensemble des études en cours dans le cadre d'une demande d'études cliniques complémentaires ou d'études de suivi est présenté ci-dessous :

- Dans l'indication du carcinome à cellules rénales (CCR) avancé :

Description	Date
<u>Etude d'efficacité post-autorisation (PAES)*</u> : le titulaire d'AMM doit soumettre le rapport final de l'étude P426 : une étude randomisée de phase III en ouvert évaluant l'efficacité et la sécurité du pembrolizumab (MK-3475) en association à l'axitinib versus le sunitinib en monothérapie en traitement de première ligne dans le carcinome à cellules rénales localement avancé ou métastatique (CCRm)	1er trimestre 2021

*L'EMA a demandé que le rapport final de l'étude KEYNOTE 426 soit fourni en tant qu'étude post-autorisation pour, en particulier, caractériser à plus long terme le bénéfice de l'association (pembrolizumab/axitinib) dans le sous-groupe de patient à pronostic favorable.

- Quel que soit l'indication de KEYTRUDA (pembrolizumab) :

Description	Date
<p>La valeur des biomarqueurs pour prédire l'efficacité de pembrolizumab doit être davantage explorée, en particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Des biomarqueurs autres que le statut d'expression PD-L1 par immunohistochimie (IHC) (par exemple PD-L2, signature ARN, etc.), prédictifs de l'efficacité de pembrolizumab, doivent être investigués ensemble avec d'avantage d'information sur les modalités d'expressions de PD-L1 obtenues dans : <ul style="list-style-type: none"> - les études dans le CBNPC (P001, P010, P024 et P042) - et les études dans le carcinome urothélial (KN045, KN052), - l'étude dans le HNSCC (KN040) et - l'étude en adjuvant dans le mélanome de stade II réséqué (KN716). • Analyses génomiques utilisant le séquençage de l'exome entier et/ou le RNAseq (par ex. la signature génétique par Nanostring ARN) • Marquage IHC pour PD-L2 • Données sur le profil ARN et protéomique du sérum 	<ul style="list-style-type: none"> - 2ème trimestre 2020 - 2ème trimestre 2020 - 4ème trimestre 2021 - 4ème trimestre 2024

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge du carcinome rénal avancé repose principalement sur l'identification des facteurs pronostiques de la maladie. La classification IMDC a été développée et validée pour les patients naïfs de traitements. Celle-ci tient 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 critères, les patients sont classés en 3 catégories : bon pronostic (0 critère présent), pronostic intermédiaire (1 ou 2 critères) et mauvais pronostic (≥ 3 critères).

Avant les AMM des immunothérapies par l'association OPDIVO (nivolumab) / YERVOY (ipilimumab) puis par KEYTRUDA/ (pembrolizumab) et par BAVENCIO (avélumab), chacun en association à l'axitinib (INLYTA) les traitements recommandés en 1^{ère} ligne étaient les suivants :

- Le sunitinib (SUTENT), le pazopanib (VOTRIENT) ou l'association bevacizumab (AVASTIN)/interféron chez les patients de pronostic bon ou intermédiaire.
- Le temsirolimus (TORISEL) chez les patients en situation de mauvais pronostic.

La Commission de la Transparence, dans son avis du 10 juillet 2019³⁰, a par ailleurs estimé que la supériorité de l'association nivolumab (OPDIVO) + ipilimumab (YERVOY) a été établie en termes de survie globale vis-à-vis d'un comparateur acceptable (sunitinib) chez les patients en situation de pronostic intermédiaire ou de mauvais pronostic.

A noter que le cabozantinib (CABOMETYX) n'est pas recommandé par la commission de la Transparence en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients à risques intermédiaire ou élevé (SMR insuffisant dans cette indication cf. avis du 27 février 2019). En revanche, il conserve une place en deuxième ligne de traitement.

FOTIVDA (tivozanib) a l'AMM depuis 2017 dans « traitement de première 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 ». Toutefois, dans son avis du 7 novembre 2018, la Commission a considéré que le SMR de cette spécialité était insuffisant pour justifier de sa prise en charge par la solidarité nationale. Par ailleurs, il n'est pas recommandé par les sociétés savantes chez les patients naïfs de traitement.

Certaines recommandations ont été actualisées (EAU 2019³¹, NCCN 2020³²) et préconisent notamment l'association KEYTRUDA/INLYTA (pembrolizumab/axitinib) parmi les traitements de 1^{ère} ligne à privilégier, quel que soit le pronostic. Seules les recommandations NCCN 2020 citent l'association BAVENCIO/INLYTA parmi les autres options de traitement.

Place de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à l'axitinib dans la stratégie thérapeutique :

KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à l'axitinib est un traitement de 1^{ère} ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, tous pronostics confondus (favorable, intermédiaire ou défavorable). En effet, sa supériorité vis-à-vis d'un comparateur acceptable (sunitinib) a été établie à court terme sur la survie sans progression et sur la survie globale (dans la population ITT) chez des patients majoritairement en bon état général.

Néanmoins, dans la sous-population ayant un pronostic favorable de carcinome rénal, la Commission souligne que, dans l'attente des résultats à plus long terme, il existe des incertitudes sur l'apport en termes de survie sans progression et de survie globale alors que

³⁰ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à OPDIVO (nivolumab) / YERVOY (ipilimumab) en date du 10 juillet 2019

³¹ Albiges L, Powles T, Staehler M et al. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune checkpoint inhibition is the new backbone in first line treatment of metastatic clear-cell renal Cell Carcinoma. European Urology 2019.5

³² NCCN guidelines. Kidney cancer. V2.2020 - 05/08/2019

la toxicité de cette association n'est pas négligeable par rapport aux alternatives disponibles en monothérapie. A cet égard, la Commission souligne que des données à plus long terme ont été requises par l'EMA en particulier pour caractériser l'apport de cette association dans cette sous-population et qu'elle demande à recevoir et analyser ces données (cf. paragraphe Autre recommandation de la Commission).

Dans la sous-population ayant un pronostic intermédiaire ou défavorable et compte tenu du développement concomitant avec l'association OPDIVO (nivolumab) / YERVOY (ipilimumab), la place de KEYTRUDA (pembrolizumab) associé à l'axitinib n'est pas connue vis-à-vis de cette autre association. 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.

Enfin, en tenant compte du développement concomitant entre BAVENCIO (avélumab) et KEYTRUDA (pembrolizumab) qui disposent de la même indication AMM en association à l'axitinib, la Commission considère que le choix entre ces deux immunothérapies devra prendre en considération le moindre niveau de preuve de BAVENCIO (avélumab) sur la survie globale à ce jour et le profil de tolérance de ces associations.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer du rein à cellules claires est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables à court terme de l'association KEYTRUDA (pembrolizumab) / axitinib est important uniquement dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première ligne.

Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- 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 :
 - impact sur la morbi-mortalité à court terme avec des incertitudes en particulier dans le sous-groupe à pronostic favorable,
 - impact non démontré sur la qualité de vie faute de donnée à valeur démonstrative,
- de l'impact de l'administration de KEYTRUDA (pembrolizumab) par voie injectable associé à l'axitinib (par voie orale) non évalué sur l'organisation des soins;

l'association KEYTRUDA (pembrolizumab) / axitinib n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à l'axitinib est 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.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de KEYTRUDA (pembrolizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le traitement de

1^{ère} ligne, au stade avancé, du carcinome rénal uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, en association à l'axitinib et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- **de la démonstration de la supériorité de l'association KEYTRUDA (pembrolizumab) à l'axitinib par rapport au sunitinib, considéré comme un comparateur acceptable, sur les deux critères de jugement principaux lors d'une analyse intermédiaire et avec un court suivi médian de 12,8 mois :**
 - **la survie sans progression évaluée par un comité indépendant (15,1 mois vs 11,1 mois en médiane ; HR=0,69 IC95% [0,57 ; 0,84], p= 0,00014),**
 - **la survie globale : HR=0,53 IC_{95%} [0,38 ; 0,74] ; p=0,00005, avec néanmoins une incertitude pour le sous-groupe à pronostic favorable,**

malgré :

- **le surcroît de toxicité de cette association par rapport au sunitinib avec notamment une fréquence plus élevée d'événements indésirables graves (40,3% vs 31,3%), de grades \geq 3 (75,8% vs 70,6%) ou entraînant l'arrêt du traitement (30,5% vs 13,9%),**
- **l'absence de donnée de qualité de vie à valeur démonstrative,**
- **des incertitudes notamment sur la contribution respective de chacun des composants de l'association pembrolizumab/axitinib,**

la Commission considère que 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.

09.3 Population cible

La population cible de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à l'axitinib est celle 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 2018⁵ ;**
- **Le carcinome rénal à cellules claires représente 70 à 85% des cancers du rein¹⁰, 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%^{33,34,35}. La valeur moyenne d'un tiers sera retenue pour le calcul (soit entre 3 572 et 4 337 patients). Environ 30³⁴ à 40%³⁶ 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 KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à l'axitinib 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.

³³ 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

³⁴ M. Gross-Goupil, B. Escudier Thérapies ciblées : traitements séquentiels et combinés *Bull Cancer* 2010 ; 97 supplément2

³⁵ Avis de la commission de la Transparence du 13/01/2010 relatif à AFINITOR

³⁶ Thuret R et al. Traitement du carcinome rénal métastatique. *Progrès en Urologie* 2011 ; 21 : 233-44

010 AUTRE RECOMMANDATION DE LA COMMISSION

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de l'étude KEYNOTE 426. Ces résultats à plus long terme, attendus pour 2021, ont été requis par l'EMA (cf. paragraphe 7.5) en particulier pour caractériser l'apport de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à l'axitinib dans le sous-groupe des patients à pronostic favorable. Sur la base de ces résultats, elle jugera de l'opportunité de réévaluer cette association.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 15 avril 2020 Date d'examen des observations du laboratoire : 13 mai 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>KEYTRUDA 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> Boîte de 1 flacon de 15 ml (CIP : 34009 550 065 5 8) <u>KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</u> Boîte de 1 flacon de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6)
Demandeur	MSD FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p>AMM initiale le 17/07/2015 (procédure centralisée) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).</p> <p>Extensions d'indications :</p> <ul style="list-style-type: none">- 29/07/2016 : en monothérapie dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure- 27/01/2017 : en monothérapie dans le traitement du CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK, en 1ère ligne- 02/05/2017 : en monothérapie dans le traitement du lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV- 24/08/2017 : en monothérapie dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine- 24/08/2017 modifiée le 06/07/2018 : en monothérapie dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) ≥ 10 (remboursement non sollicité dans cette indication, avis de la CT du 18/01/2018)- 04/09/2018 : en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK.- 04/09/2018 : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (remboursement non sollicité dans cette indication, avis de la CT du 5 juin 2019)

	<p>- 12/12/2018 : en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète</p> <p>- 11/03/2019 : en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde.</p> <p>- 26/08/2019 : en association à l'axitinib dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (objet du présent avis).</p> <p>L'AMM est associée à un PGR européen. Plusieurs études de suivi (PAES) sont en cours (cf. rubrique « 07.05. Programme d'études »).</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Médicament en réserve hospitalière (RH)</p> <p>Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes et services (oncologie et oncologie médicale) (PRS)</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</p>
Classification ATC	<p>2017</p> <p>L Antinéoplasiques et immunomodulateurs</p> <p>L01 Agents antinéoplasiques</p> <p>L01X Autres agents antinéoplasiques</p> <p>L01XC Anticorps monoclonaux</p> <p>L01XC18 pembrolizumab</p>

Figure 4 : Résultats en sous-groupe de la SSP dans la population ITT - 1ère analyse intermédiaire (cut-off du 24/08/2018) - Etude KEYNOTE 426

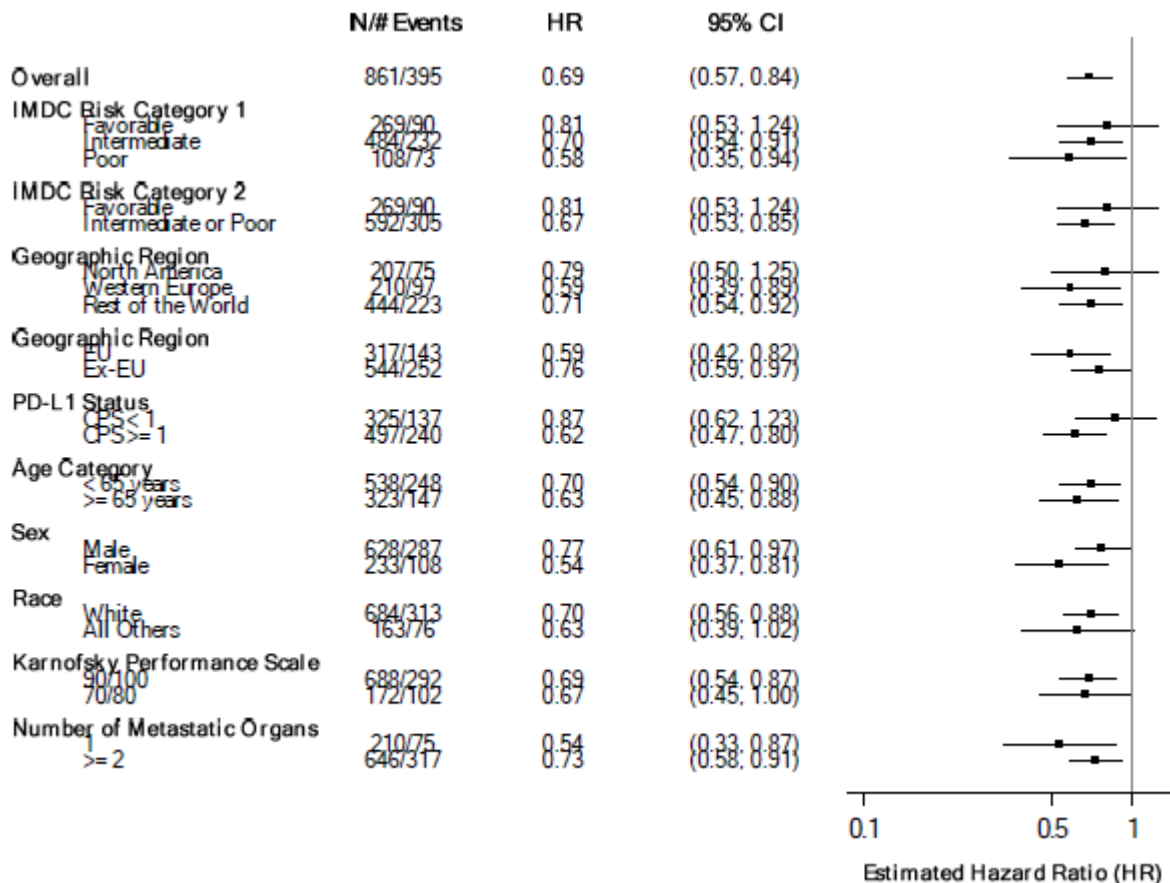


Figure 5: Résultats en sous-groupe de la SG dans la population ITT - 1ère analyse intermédiaire (cut-off du 24/08/2018) - Etude KEYNOTE 426

