

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

pembrolizumab

KEYTRUDA 25 mg/ml,

solution à diluer pour perfusion

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 28 février 2024

- Maladie : carcinome à cellule rénale
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement de KEYTRUDA en association au lenvatinib, en traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé uniquement à cellules claires	
Avis défavorable au remboursement de KEYTRUDA en association au lenvatinib, dans les autres situations couvertes par l'indication de l'AMM.	
Place dans la stratégie thérapeutique	→ Dans le périmètre du remboursement : KEYTRUDA (pembrolizumab) en association au lenvatinib, est un traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé uniquement à cellules claires. → Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement : KEYTRUDA (pembrolizumab) en association au lenvatinib, n'a pas de place dans cette situation.
Service médical rendu (SMR)	→ Dans le périmètre du remboursement : IMPORTANT uniquement dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires. → Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement : INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires compte tenu de l'absence de données robustes.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires Compte tenu : – de la démonstration de la supériorité de l'association KEYTRUDA (pembrolizumab) + lenvatinib par rapport au sunitinib, considéré comme un comparateur acceptable à la date de réalisation de l'étude KEYNOTE-581 (CLEAR), sur : • la survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant (critère de jugement principal) : 23,9 mois vs. 9,2 mois en médiane ; HR=0,39 IC95% [0,32 ; 0,49] ; p<0,0001 • la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : la médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes ; HR = 0,66 ; IC95% [0,49 ; 0,88] ; p=0,0049, malgré : – un surcroît de toxicité de cette association par rapport au sunitinib en termes notamment d'événements indésirables graves (50,6% versus 33,2%), de grades ≥3 (82,4% versus 71,8%) ou entraînant l'arrêt du traitement (37,2% versus 14,4%), – des données de qualité de vie exploratoires, la Commission de la Transparence considère que l'association KEYTRUDA (pembrolizumab) + lenvatinib apporte, comme l'association pembrolizumab/axitinib et l'association nivolumab/cabozantinib, une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au sunitinib, dans le traitement de 1^{ère} ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires. Dans le carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires Sans objet
Population cible	La population cible est estimée à un maximum entre 7 355 et 8 274 par an.
Demande de données	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.3 Profil de tolérance	21
3.3.1 Données issues des études cliniques	21
3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	23
3.3.3 Données issues des PSUR	23
3.3.4 Données issues du RCP	23
3.4 Modification du parcours de soins	24
3.5 Programme d'études	24
4. Résumé & discussion	24
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	26
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	26
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	26
5.3 Service Médical Rendu	27
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	28
5.4.1 Dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires	28
5.4.2 Dans le carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires	28
5.5 Population cible	28
5.6 Demande de données	29
5.7 Autres recommandations de la Commission	29
6. Annexes	30

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Février 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « En association au lenvatinib, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	pembrolizumab (L01FF02) KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	MSD FRANCE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 17/07/2015 AMM initiale en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). AMM du 15/11/2021 (Extensions d'indication) : « En association au lenvatinib, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé. » Plan de gestion de risque (PGR) Cette spécialité fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance depuis sa commercialisation en 2018.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH) – Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie médicale ou en hématologie, ou en cancérologie ou aux médecins compétents en maladies du sang (PRS) – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	« Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés et expérimentés dans l'utilisation de traitements anticancéreux. [...] » Posologie La dose recommandée de KEYTRUDA chez les adultes est soit de 200 mg toutes les 3 semaines, soit de 400 mg toutes les 6 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Pour une utilisation en association, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des traitements concomitants. [...] » « Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au récepteur PD-1 (programmed cell death-1) et bloque son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Cette spécialité est prise en charge en Allemagne et en Italie dans une indication superposable à celui de l'AMM européenne. Au Royaume-Uni, la

	spécialité est prise en charge dans une indication restreinte (au pronostic intermédiaire/ défavorable). Cette spécialité n'est pas prise en charge en Espagne dans cette indication. Aux Etats-Unis, la spécialité dispose d'une AMM avec un libellé d'indication superposable à celui de l'AMM européenne, obtenu le 10/08/2021.
Autres indications de l'AMM	Les dates des extensions d'indication pour KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le carcinome à cellules rénales (CCR) sont : AMM du 26/08/2019 : « KEYTRUDA, en association à l'axitinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé » AMM du 24/01/2022 : « KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à risque accru de récurrence post-néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques »
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué KISPLYX (lenvatinib) en association au pembrolizumab « <i>en traitement de première ligne des adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé</i> » et lui a octroyé un SMR IMPORTANT et une ASMR III « dans le traitement de première ligne, au stade avancé du carcinome rénal, uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires. » (Avis du 22/03/2022¹). Il s'agit de la même indication que celle évaluée dans ce dossier. KEYTRUDA (pembrolizumab) en association au lenvatinib n'a pas fait l'objet d'un AP prè ou post-AMM évalué par la HAS. La CT a déjà évalué KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à l'axitinib « <i>en traitement de première ligne des adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé</i> » et lui a octroyé un SMR IMPORTANT et une ASMR III « dans le traitement de 1ère ligne, au stade avancé, du carcinome rénal uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires. » (Avis du 13/05/2020²) Par ailleurs, KEYTRUDA (pembrolizumab) dispose d'une autorisation initiale d'accès précoce pré/post-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 30/11/2023³ dans l'indication suivante « en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome rénal uniquement à cellules claires, à risque accru de récurrence post-néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques » (l'indication de l'AMM a été restreinte au carcinome rénal uniquement à cellules claires). Dans la même indication, la CT a évalué KEYTRUDA (pembrolizumab) et lui a octroyé un SMR IMPORTANT et un ASMR IV (Avis du 18/01/2023⁴).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 14 février 2024.

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à KISPLYX (lenvatinib) en date du 22/03/2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3324073/fr/kisplyx-lenvatinib

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à KEYTRUDA (pembrolizumab) en date du 13 mai 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3184677/fr/keytruda-cancer-du-rein-pembrolizumab

³ HAS. Décision du collège relatif à KEYTRUDA (pembrolizumab) en date du 30 novembre 2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3478134/fr/keytruda-pembrolizumab-carcinome-a-cellules-renaes

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à KEYTRUDA (pembrolizumab) en date du 18 janvier 2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3409403/fr/keytruda-pembrolizumab-carcinome-a-cellule-renale

- Date d'adoption : 28 février 2024.
- Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite), Association pour la Recherche sur les Tumeurs du Rein (ARTuR)
- Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer du rein est une maladie hétérogène avec une prédominance du carcinome à cellules rénales (CCR)⁵ qui représente 80% des cancers du rein⁶. Au sein des CCR, les CCR à cellules claires représentent 80 % des tumeurs rénales malignes chez l'adulte. Le groupe des carcinomes non à cellules claires (CCRncc) est un groupe de tumeurs extrêmement hétérogènes, toujours en cours de démembrement⁷. Ce groupe représente 20 % des CCR et est constitué de plus de 15 sous-types histologiques avec différentes caractéristiques histologiques, moléculaires et cytogénétiques. Les CCR papillaires et chromophobes représentent 80% des CCR non à cellules claires⁶. La présence d'une composante sarcomatoïde peut être observée avec n'importe quelle histologie de CCR et indique généralement un comportement biologique plus agressif⁸.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le cancer du rein représente l'une des tumeurs malignes les plus mortelles en urologie⁹, avec 5 589 décès en 2018 ainsi qu'un taux de mortalité respectivement de 5 et 1,5 décès pour 100 000 habitants, chez l'homme et chez la femme⁵. L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans^{5,10}.

Le taux de survie à 5 ans, selon les données du SEER, est estimé à 93% au stade localisé, 73,5% au stade localement avancé et 14,3% au stade métastatique¹¹. Au stade localement avancé ou métastatique, le CCRncc semble avoir un pronostic plus défavorable que le CCRcc¹².

Selon les associations de patients, les traitements systémiques par immunothérapie et/ou anti-angiogénique peuvent avoir un impact important sur la qualité de vie liée aux effets indésirables plus ou moins sérieux. De plus, les effets sur la vie sociale et psychologique occupent une place importante selon les dires des patients.

Épidémiologie

En France, le cancer du rein est le 6^{ème} cancer le plus fréquent avec une incidence en 2018 de 15 323 nouveaux patients diagnostiqués. Le taux d'incidence est deux fois plus élevé chez l'homme que chez la femme avec respectivement 10 254 (+162% depuis 1990) et 5 069 (+134% depuis 1990) nouveaux

⁵ Defossez, G., Le Guyader-Peyron, S., Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 1 : Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. 2019, Santé Publique France.

⁶ Escudier, B., et al., Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2019. 30(5) : p. 706-720

⁷ Bigot, P., et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2022–2024 : prise en charge du cancer du rein. Prog Urol, 2022. 32: p. 1195-1274.

⁸ Pichler, R.; Compérat, E.; Klatte, T.; Pichler, M.; Loidl, W.; Lusuadi, L.; Schmidinger, M. Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Features: Finally New Therapeutic Hope? Cancers 2019, 11, 422.

⁹ Capitanio, U., et al., Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. Eur Urol, 2019. 75(1) : p. 74-84

¹⁰ Noize, P., et al., et al. Real-life patterns of use, safety and effectiveness of sunitinib in first-line therapy of metastatic renal cell carcinoma: the SANTORIN cohort study. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2017. 26(12): p. 1561-1569.

¹¹ NIH, SEER Relative Survival Rates by Time Since Diagnosis, 2004-2017. 2022

¹² Steffens, S.; Janssen, M.; Roos, F.C.; Becker, F.; Schumacher, S.; Seidel, C.; Wegener, G.; Thüroff, J.W.; Hofmann, R.; Stöckle, M.; et al. Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma—A multicentre study. Eur. J. Cancer 2012, 48, 2347–2352

cas en 2018⁵. Bien que l'évolution de son incidence semble se stabiliser, il s'agit du seul cancer chez l'homme dont la mortalité augmente annuellement (+1,3% par an sur la période 2010-2018)⁵.

2.2 Prise en charge actuelle

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)¹³ avait été établie à l'ère des cytokines. Désormais la classification de l'International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)^{14,15,16} 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.

Depuis l'introduction des traitements par immunothérapie, les recommandations françaises (AFU 2022⁷), européennes (EAU 2023¹⁷, ESMO 2021¹⁸), et américaines (NCCN 2024¹⁹) préconisent en 1ère ligne, chez les patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires avancé, les traitements suivants en fonction du pronostic :

- **En situation de bon pronostic, il est recommandé avec un niveau de preuve fort [1A/1B] les associations :**
 - KEYTRUDA / KISPLYX (pembrolizumab / lenvatinib) ;
 - Ou KEYTRUDA / INLYTA (pembrolizumab / axitinib) ;
 - Ou OPDIVO / CABOMETYX (nivolumab / cabozantinib).

L'association BAVENCIO / INLYTA (avélumab / axitinib) n'est pas citée dans ces recommandations, compte tenu de son niveau de preuve moindre (SMR modéré et une ASMR V, octroyés par la CT en 2020). Les inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK) avec SUTENT (sunitinib) et VOTRIENT (pazopanib) sont également préconisés comme une alternative de traitement dans ces nouvelles recommandations.

- **En situation de pronostic intermédiaire ou mauvais, il est recommandé avec le même niveau de preuve fort [1A/1B] les associations^{18,17,7} :**
 - KEYTRUDA / KISPLYX (pembrolizumab / lenvatinib) ;
 - Ou KEYTRUDA / INLYTA (pembrolizumab / axitinib) ;
 - Ou OPDIVO / CABOMETYX (nivolumab / cabozantinib) ;

¹³ 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.

¹⁴ 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

¹⁵ 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.

¹⁶ 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.

¹⁷ EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology (EAU), 2023.

¹⁸ Powles T. Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on renal cell carcinoma on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer. Ann Oncol. mars 2021;32(3):422-3.

¹⁹ NCCN Clinical practice guidelines on Kidney Cancer version 1.2024. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2023.

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

Les inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK) avec SUTENT (sunitinib) et VOTRIENT (pazopanib) sont également préconisés comme alternatives de traitement (selon les recommandations/ en cas de contre-indication aux immunothérapies) ;

L'AVASTIN²⁰ (bevacizumab) en association à l'interféron, et l'interleukine-2^{19,21} (IL2) peuvent être utilisés dans certaines situations cliniques. De la même façon, chez les patients en situation de mauvais pronostic uniquement, TORISEL (temsirolimus¹⁹), est désormais considéré comme une option de traitement chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé et ayant au moins 3 des 6 facteurs pronostiques.

– **En situation de carcinome rénal avancé avec une histologie non à cellules claires (CCRncc)**, une distinction est faite selon le type histologique (AFU 2022 – 2024) :

- chez les patients atteints d'un cancer papillaire métastatique, le cabozantinib est le traitement de première ligne recommandé ;
- chez les patients atteints d'autres formes de CCRncc, compte tenu des difficultés de diagnostic et de prise en charge, il est recommandé en France de s'adresser à la eRCP nationale CARARE (CAncers RAres du REin) et de privilégier l'inclusion des patients dans les essais cliniques ;
- pour les patients présentant un contingent sarcomatoïde, les lignes directrices ESMO 2019 recommandent l'association ipililumab/nivolumab.

²⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à AVASTIN (bevacizumab) en date du 02/03/2016

²¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à PROLEUKIN (aldesleukine) en date du 29/10/2014

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

L'identification des CCP a été faite dans le champ de l'AMM à savoir en 1ère ligne de traitement du carcinome à cellules rénales avancé.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM en situation d'histologie à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Anticorps monoclonal / Inhibiteurs de Tyrosine Kinase				
OPDIVO (nivolumab) Bristol Myers Squibb en association à CABOMETYX (cabozantinib) Ipsen Pharma	Traitement de 1 ^{ère} ligne des patients adultes atteints de carcinome à cellules rénales avancé.	22/09/2021	Important (uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires)	L'association de OPDIVO (nivolumab) à CABOMETYX (cabozantinib) apporte comme l'association pembrolizumab/axitinib une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au sunitinib dans le traitement de 1 ^{ère} ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.
BAVENCIO (avélumab) Merck Serono en association à INLYTA (axitinib) Pfizer	Traitement de 1 ^{ère} ligne des patients adultes atteints de carcinome à cellules rénales avancé.	13/05/2020	Modéré (uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires)	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
KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD France en association à INLYTA (axitinib) Pfizer	Traitement de 1 ^{ère} ligne des patients adultes atteints de carcinome à cellules rénales avancé.	13/05/2020	Important (uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires)	L'association de KEYTRUDA (pembrolizumab) à l'axitinib apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au sunitinib dans le traitement de 1 ^{ère} ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.
Anticorps monoclonaux				
OPDIVO – YERVOY (nivolumab - ipilimumab) Bristol-Myers Squibb	Traitement de 1 ^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire / défavorable.	10/07/2019	Important (uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires)	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.

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM en situation de contre-indication à l'immunothérapie quel que soit le pronostic (favorable, intermédiaire ou défavorable).

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ITK)				
SUTENT (sunitinib) Pfizer et ses génériques	Traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques.	16/12/2015 (RI)	Important	Sans objet.
		23/05/2007		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.
VOTRIENT (pazopanib) Novartis Pharma	Traitement de 1 ^{ère} ligne des cancers du rein avancés.	23/10/2019 (RI)	Important	Sans objet.
		23/09/2015 (réévaluation)		
		26/06/2013	Faible	VOTRIENT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du cancer du rein au stade avancé en 1 ^{ère} ligne.

Par ailleurs, 6 autres médicaments ont une AMM en 1^{ère} ligne dans le carcinome rénal avancé :

- FOTIVDA (tivozanib) a fait l'objet d'un avis défavorable pour une prise en charge par la collectivité (**SMR insuffisant**, avis du 07/11/2018) 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) a fait l'objet d'un avis défavorable pour une prise en charge par la collectivité (**SMR insuffisant**, avis du 27/02/2019) en monothérapie dans le traitement du carcinome rénal avancé chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement ;
- AVASTIN (bévacizumab) a été radié de la liste des spécialités pharmaceutiques facturables en sus des prestations d'hospitalisation le 01/09/2016 dans son indication « en association à l'interféron alpha-2a en traitement de 1^{ère} ligne chez les patients atteints de cancer du rein avancé/métastatique » ;
- ROFERON-A (interféron alpha-2a) n'est plus commercialisé en France depuis le 30/06/2020
- PROLEUKIN (aldesleukine), TORISEL (temsirolimus), ROFERON-A (interféron alpha-2a) et AVASTIN (bévacizumab) ne sont plus cités par les recommandations françaises et européennes en vigueur (EAU 2023¹⁷, AFU 2022-2024⁷).

Par conséquent, FOTIVDA, CABOMETYX, AVASTIN, ROFERON-A, PROLEUKIN et TORISEL ne peuvent pas être retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

Sans objet

2.3 Couverture du besoin médical

Dans le traitement de première ligne du carcinome rénal avancé :

- En situation de carcinome rénal avancé à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, il existe des alternatives médicamenteuses avec notamment les thérapies ciblées et l'immunothérapie. Par conséquent, le besoin médical est donc partiellement couvert.
- En situation de carcinome rénal avancé non à cellules claires, le besoin médical est partiellement couvert par les médicaments préconisés par les sociétés savantes sans disposer d'AMM spécifiques.

Néanmoins, il subsiste un besoin de disposer de traitements améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande d'extension d'indication de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association au lenvatinib repose sur deux études cliniques :

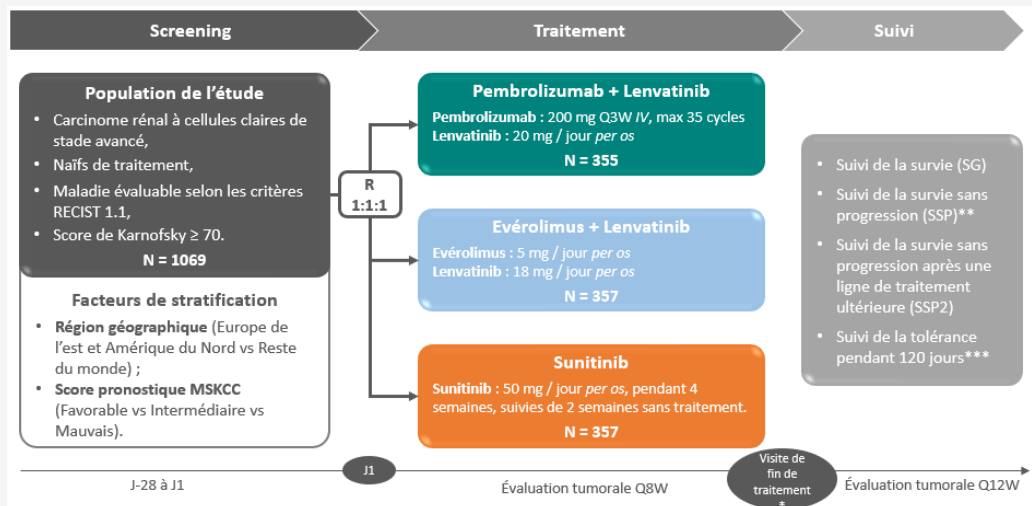
- L'étude de phase III (KEYNOTE-581 et n° NCT02811861) ayant comparé l'association pembrolizumab + lenvatinib vs le sunitinib, randomisée, en ouvert, multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association pembrolizumab/lenvatinib dans le traitement de première ligne du carcinome rénal au stade avancé à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires. Les principaux résultats de cette étude ont été examinés dans l'avis du 02/02/2022 concernant KISPLYX (lenvatinib) sous le nom d'étude CLEAR. KISPLYX (lenvatinib) et KEYTRUDA (pembrolizumab) partagent la même indication évaluée dans ce document.
- L'étude de phase II (KEYNOTE-B61 et n° NCT04704219), non-comparative, multicentrique, dont l'objectif principal était d'estimer le taux de réponse objective de l'association pembrolizumab/lenvatinib dans le traitement de première ligne du carcinome rénal au stade avancé non à cellules claires.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1.1 Etude KEYNOTE-581 (CLEAR)

Références	Motzer, R. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. <i>New England Journal of Medicine</i>. 2021;384(14):1289-1300. Choueiri, T. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib as first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (CLEAR): extended follow-up from the phase 3, randomised, open-label study. <i>Lancet Oncology</i> 2023;24: 228–38
Clinical-trials.gov	N° d'enregistrement : NCT02811861
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du lenvatinib en association au pembrolizumab ou à l'évérolimus par rapport au sunitinib en termes d'amélioration de la survie sans progression, pour le traitement de première ligne chez les patients adultes atteints d'un carcinome rénal (CCR) avancé.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance du traitement pembrolizumab + lenvatinib ou lenvatinib + évérolimus versus sunitinib, en traitement de première ligne chez les patients atteints de carcinome rénal avancé (étude KEYNOTE-581 [CLEAR]). La randomisation a été stratifiée selon le groupe pronostique MSKCC (favorable vs intermédiaire vs défavorable) et la zone géographique (Europe de l'ouest + Amérique du Nord vs Autres régions).
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement : 13 octobre 2016 – 24 juillet 2019 Date de fin de la période randomisée (correspondant à la 3^{ème} analyse intermédiaire [AI3] prévue pour conduire l'analyse finale de la SSP et à la seconde analyse intermédiaire de la survie globale) : 28 août 2020 Etude conduite dans 181 centres de 20 pays (93 centres en Europe dont 9 en France ayant inclus 49 patients (4,6%)).
Principaux critères d'inclusion	– Patients âgés de 18 ans et plus ; – Patients atteints de carcinome rénal ayant un contingent de cellules claires, histologiquement ou cytologiquement confirmé ; – Patients ayant au moins une lésion mesurable par l'échelle RECIST v1.1 ; – Pression artérielle contrôlée (avec ou sans traitement) ; – Fonctions normales du foie, de la moëlle osseuse, de la coagulation sanguine et des reins, telles que définies dans le protocole ; – Score de performance de Karnofsky ≥ 70 (scores compris entre 0 et 100, les plus faibles scores indiquant un plus grand handicap) ;
Principaux critères de non-inclusion	– Antécédant de traitement systémique du carcinome rénal, dont les thérapies anti-VEGF ou tout traitement d'étude anti-cancéreux systémique ; – Patients ayant des métastases du système nerveux central (SNC) ; – Tumeur active (en dehors du carcinome rénal, d'un cancer cutané basal ou squameux définitivement traité, et d'un carcinome in-situ de l'utérus ou de la prostate) au cours des 24 derniers mois ; – Antécédent de radiothérapie au cours des 21 jours précédant l'inclusion dans l'étude (sauf radiothérapie palliative des lésions osseuses) ; – Patients ayant reçu un vaccin vivant au cours des 30 jours autour du début de l'étude.
Schéma de l'étude	L'étude a été conduite en 3 phases : une phase de pré-randomisation, une phase randomisée, et une phase d'extension de suivi.

Figure 1. Schéma du design de l'étude KEYNOTE-581 [CLEAR]



J : Jour ; R : Randomisation ; Q3W : toutes les 3 semaines, Q8W : toutes les 8 semaines, Q12W : toutes les 12 semaines.

* Réalisée dans les 30 jours suivant l'administration de la dernière dose de traitement d'étude.

** Pour les patients ayant arrêté le traitement d'étude pour une raison autre que la progression de la maladie confirmée par le CRI, l'évaluation tumorale toutes les 8 semaines était maintenue ou réalisée plus fréquemment en cas d'indication clinique jusqu'à confirmation de la progression de la maladie par le CRI.

*** Recueil des effets indésirables jusqu'à 30 jours après la dernière administration de traitement d'étude et jusqu'à 120 jours pour les effets indésirables graves, diminué à 30 jours en cas d'initiation d'un traitement anti-cancéreux ultérieur.

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

Traitements étudiés

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

Groupe lenvatinib + évérolimus (Hors AMM) :

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

Groupe pembrolizumab + lenvatinib (AMM) :

- pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines, par voie intraveineuse (IV) (le premier jour de chaque cycle de 21 jours) ;
- lenvatinib 20 mg par jour, par voie orale (1 fois/jour pendant chaque cycle de 21 jours).

Groupe sunitinib :

- sunitinib 50 mg par jour, par voie orale (1 fois/jour pendant 4 semaines, suivies de 2 semaines sans traitement).

Au cours de la période de traitement, les patients ont reçu le traitement selon des cycles continus de 21 jours. Les patients continuaient leur traitement jusqu'à la progression de la maladie (évaluée par un comité de revu indépendant), la survenue d'une toxicité non acceptable, le retrait du consentement ou après l'atteinte de 35 cycles de traitements complets (approximativement 24 mois) avec pembrolizumab. **Les patients du groupe pembrolizumab + lenvatinib arrétant leur traitement par pembrolizumab pouvaient continuer leur traitement par lenvatinib en monothérapie au-delà de 24 mois** (sauf si l'un des critères précédemment décrits s'applique).

Traitements concomitants :

	Les traitements des complications des EI ou améliorant les symptômes pouvaient être administrés à la discrétion de l'investigateur (notamment les produits sanguins, les transfusions, les antibiotiques et les médicaments antidiarrhéiques), sauf s'ils étaient susceptibles d'interférer avec l'évaluation du médicament à l'étude (ou d'interagir avec). Les traitements concomitants suivants étaient également autorisés : – Hormonothérapie anti-thyroïdienne, – Hormonothérapie adjuvante en cas d'antécédents de cancer du sein ou de la prostate traitée définitivement, – Anticoagulants, y compris héparine de bas poids moléculaire (HBPM), warfarine, agents anti-Xa, – Anti-inflammatoires, – Bisphosphonates ou dénosumab, – Traitement antihypertenseur, – Radiothérapie palliative d'un maximum de 2 métastases osseuses douloureuses préexistantes et non ciblées.
Critère de jugement principal	Survie sans progression évaluée par un comité de revu indépendant , définie par le délai entre la date de randomisation et la date de progression de la maladie ou du décès (en fonction de l'évènement se produisant en premier), selon le score RECIST v1.1. Analyse réalisée en ITT.
Critères de jugement secondaires hiérarchisés	Critères de jugement secondaires hiérarchisés : 1. Survie globale, définie par le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient, toutes causes confondues. Les patients perdus de vue et les patients encore en vie à la date de cut-off des données étaient censurés, soit à la dernière date pour laquelle le patient était connu en vie, soit à la date de cut-off (selon l'évènement se produisant en premier) ; 2. Taux de réponse objective, évaluée par une revue indépendante, défini par la proportion de patients ayant atteint une réponse complète (RC) ou partielle (RP), selon le score RECIST v1.1.
Taille de l'échantillon	Hypothèse d'une médiane de survie sans progression avec le sunitinib de 12,3 mois et d'un hazard ratio de 0,714 correspondant à une diminution du risque de 40% pour les deux combinaisons lenvatinib plus pembrolizumab ou évérolimus, soit 17,2 mois, avec une puissance de 90% et un risque alpha bilatéral de 0,045. Il a été estimé nécessaire d'inclure 1050 patients afin d'observer 388 événements (évolution de la maladie ou décès) lors de l'analyse finale de la survie sans progression.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales L'analyse principale des critères d'efficacité était prévue dans la population ITT. – Survie sans progression (SSP) (critère de jugement principal) : deux analyses étaient prévues au protocole pour évaluer ce paramètre (une analyse intermédiaire et l'analyse finale). Le contrôle du risque alpha était réalisé par la méthode O'Brien-Flemming entre l'analyse intermédiaire et l'analyse finale. – Survie globale (SG) : trois analyses intermédiaires étaient prévues au protocole ainsi qu'une analyse finale. Le risque alpha était contrôlé par la fonction de Lan-DeMets avec limite de Pocock. Il était prévu que les deux premières analyses intermédiaires de SG soient réalisées en même temps que l'analyse intermédiaire et l'analyse finale de la SSP, respectivement à 45 et 60% des données de SG, puis la 3ème devait être réalisée à 80% des décès. L'analyse finale de la SG était réalisée après avoir observé 304 décès dans chaque groupe.

- **Taux de réponse Objective (TRO)** : la p-value permettant de tester l'hypothèse était basée sur les résultats de réponse objective lors de l'analyse intermédiaire de la SSP [AI2]. Les taux de réponse objective disponibles au cours des analyses intermédiaires ultérieures sont renseignés à titre indicatif.

Tableau 3 : Chronologie des analyses intermédiaires et finale – étude KEYNOTE-581

No.	Analyse	Critère(s) évalué(s)	Délais	Délai après randomisation du premier patient
AI1	Analyse intermédiaire du taux et de la durée de réponse objective.	TRO	Suivi médiane de 12 mois et durée minimum de suivi pour la durée de réponse objective de 6 mois (pas d'analyse comparative)	~28 mois
AI2	Analyse intermédiaire de la SSP et de la SG	SSP SG TRO	Environ 4 mois après la randomisation du dernier patient et après environ 310 (80%) événements de SSP observés (estimations à 140 (45% fraction information) décès observés pour chaque comparaison)	~38 mois
AI3	Analyse intermédiaire de la SSP et de la SG	SSP SG	Après environ 388 événements de SSP observés pour chaque comparaison (estimations à 182 (60%) décès observés pour chaque comparaison)	~45 mois
AI4	Analyse intermédiaire de la SG	SG	Après environ 243 (80%) décès observés pour chaque comparaison	~57 mois
AF	Analyse finale de la SG	SG	Après environ 304 (100%) décès observés pour chaque comparaison	~69 mois

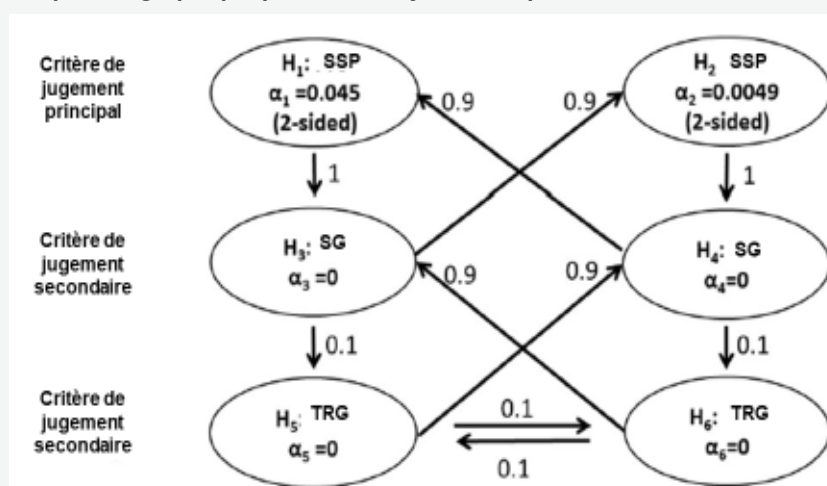
La survie sans progression et la survie globale ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier, avec des intervalles de confiance à 95% (IC95%).

Les différences pour les deux comparaisons principales ont été évaluées par un test du log-rank stratifié par région géographique et groupe de pronostic MSKCC. Le hazard ratio (HR) et les IC95% étaient estimés par un modèle de Cox, stratifié selon les facteurs de stratification de la randomisation.

Séquence hiérarchique

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

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



Populations d'analyse

- Population en intention de traiter (ITT), définie par l'analyse de l'ensemble des patients randomisés (selon le traitement attribué à la randomisation).
- Population per protocole (PP), définie par l'analyse de l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose d'un traitement de l'étude, sans déviation majeure au protocole et avec au moins une évaluation tumorale à l'inclusion et après l'inclusion. Les patients décédés avant l'évaluation tumorale post-inclusion étaient également inclus.
- Population de tolérance, définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude et analysées selon le traitement effectivement reçu pendant l'étude.

Principaux amendements au protocole

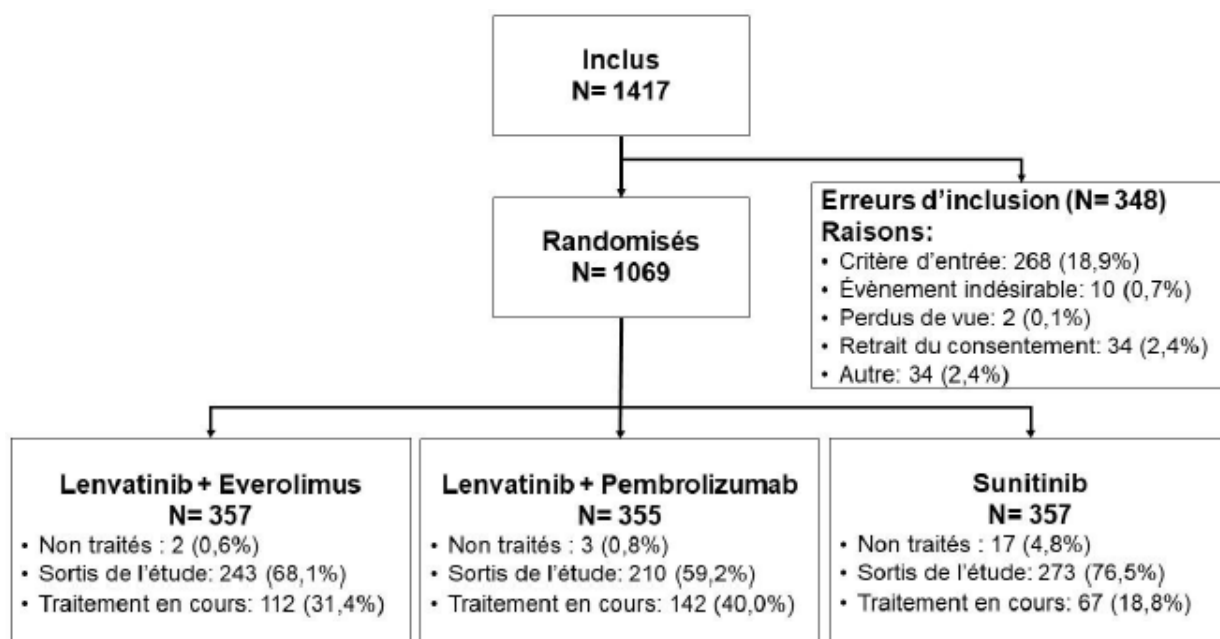
Plusieurs modifications ont été apportées par huit amendements à la version initiale du protocole dont :

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

Effectifs

Au total, 1069 patients ont été randomisés dans l'étude KEYNOTE-581, dont 355 dans le groupe pembrolizumab + lenvatinib, 357 dans le groupe lenvatinib + évérolimus, et 357 dans le groupe sunitinib.

Figure 3. Répartition des patients dans l'étude KEYNOTE-581



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

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

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

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

Gel de données

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

- L'analyse intermédiaire [AI2] de l'étude (cut-off du 15/11/2019) correspondant à l'analyse finale du taux de réponse objective et une analyse intermédiaire de la SSP et de la SG ;
- L'analyse intermédiaire [AI3] de l'étude (cut-off du 28/08/2020) correspondant à l'analyse finale de la SSP et à une analyse intermédiaire de la survie globale ;
- L'analyse intermédiaire de l'étude (cut-off du 31/03/2021) correspondant à une analyse de suivi réalisée à la demande de l'EMA pour la survie globale.

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

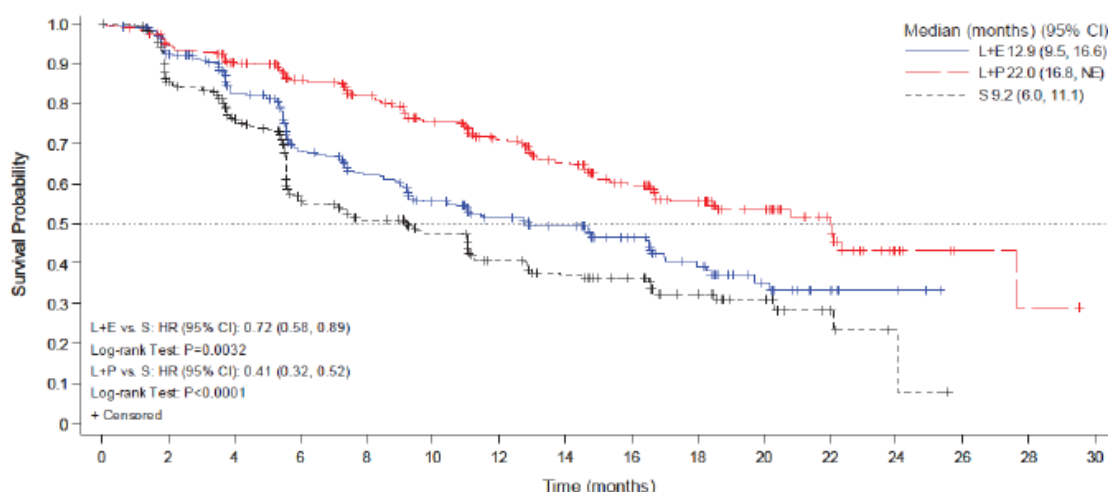
La présente demande de remboursement ne portant que sur l'association pembrolizumab + lenvatinib, les résultats concernant l'association lenvatinib + everolimus ne seront pas décrits.

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

A la date du cut-off du 15 novembre 2019 [AI2] : analyse intermédiaire de la SSP prévue au protocole et considérée comme l'analyse principale

Avec une durée médiane de suivi de 15,5 mois dans le groupe pembrolizumab + lenvatinib et de 11,0 mois dans le groupe sunitinib, 290 événements (progression ou décès) ont été observés. La médiane de SSP a été de 22,0 mois IC_{95%} [16,8 ; NA] dans le groupe pembrolizumab + lenvatinib versus 9,2 mois IC_{95%} [6,0 ; 11,0] dans le groupe sunitinib, soit un gain absolu de + 12,8 mois en faveur du groupe pembrolizumab + lenvatinib, HR = 0,41 (IC_{95%} [0,32 ; 0,52] ; p<0,0001 inférieur au seuil pré-spécifié de 0,0166).

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



Number of subjects at risk:

L+E	357	304	240	178	150	122	96	85	59	37	18	6	3	0
L+P	355	320	283	244	216	190	158	136	104	72	47	26	8	3
S	357	266	210	127	105	86	66	55	44	28	16	7	3	0

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

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

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

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

Critère de jugement secondaire hiérarchisé : survie globale

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

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

A la date du cut-off du 28 août 2020 ([AI3] analyse intermédiaire de la survie globale)

Avec une durée médiane de suivi de 26,7 mois dans le groupe pembrolizumab + lenvatinib et de 26,3 mois dans le groupe sunitinib, 181 décès ont été observés. Les médianes de SG n'ont pas été atteintes dans les deux groupes, une amélioration statistiquement significative de la survie globale a été observée dans le groupe pembrolizumab + lenvatinib par rapport au sunitinib, HR = 0,66 ; IC_{95%} [0,49 ; 0,88] ; p=0,0049 (inférieur au seuil pré-spécifié de 0,0161).

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

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

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

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

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

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

A titre informatif (comme précisé dans le protocole), à la date de l'analyse finale de la SSP (cut-off du 28 août 2020), le taux de réponse objective rapporté dans le groupe pembrolizumab + lenvatinib a été de 71,0% (dont 16,1% avec une réponse complète) versus 36,1% (dont 4,2% avec une réponse complète) dans le groupe sunitinib. La différence entre les groupes de traitements a été de 34,9% (IC_{95%} [28,0 ; 41,7]) et l'odds ratio de 4,35 (IC_{95%} [3,16 ; 5,97], en faveur du groupe pembrolizumab + lenvatinib.

Retraitement

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

3.2.1.2 Etude KEYNOTE-B61

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II, non comparative, multicentrique, dont l'objectif était d'estimer le taux de réponse objective (TRO) du pembrolizumab + lenvatinib en première ligne de traitement chez les patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé non à cellules claires.

Les patients inclus avaient un diagnostic de carcinome rénal non à cellules claires, histologiquement confirmé, localement avancé ou métastatique, et étaient naïfs de traitement systémique. Les patients avaient une maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 pour l'évaluation de la réponse déterminée par un comité de revue central indépendant ainsi qu'un score de performance de Karnofsky $\geq$ 70 %.

L'étude a débuté le 23/02/2021 (1er patient inclus). Plusieurs analyses intermédiaires ont été réalisées (le 31/01/2022, le 07/11/2022 et le 05/07/2023)

Traitements reçus

Les patients recevaient l'association pembrolizumab + lenvatinib (selon l'AMM) : pembrolizumab 400 mg toutes les 6 semaines, par voie intraveineuse et lenvatinib 20 mg par jour, par voie orale.

Critère de jugements

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse objective (ORR, *objective response rate*), évalué par un comité de revue indépendant (BICR) selon les critères RECIST v1.1, et défini comme la proportion de patients ayant une réponse complète ou une réponse partielle.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

La population d'analyse était la **population APaT** (*all-participants-as-treated*), composée des patients ayant reçu au moins une dose de traitement.

Effectifs et population de l'étude

A la date du 05/07/2023 (dernier cut-off), 158 patients avaient été inclus dans l'étude. L'âge médian des patients était de 60 ans et 70,9% des patients étaient des hommes. Le score de performance de Karnofsky était de 100/90 pour 78,5% des patients et de 80/70 pour le restant des patients.

Concernant la catégorie histologique du CCR au diagnostic, 58,9% des patients avaient un CCR de type papillaire, 18,4% avaient un CCR de type chromophobe et pour 12,7% des patients l'histologie n'était pas classifiée. Les patients à l'inclusion étaient atteints d'une maladie métastatique (38,6%) ou récidivante (61,4%) et l'ensemble des scores pronostiques IMDC étaient représentés (35,4% favorables, 54,4% intermédiaires et 10,1% défavorables). 37,3% des patients avaient un cancer de stade IV au diagnostic, pour 24,7% des patients le cancer était de stade III et pour 11,4%, le cancer était de stade II. 12% des patients présentaient des tumeurs avec un contingent sarcomatoïde.

Concernant les traitements antérieurs, 1 patient (0,6%) avait reçu un traitement systémique, 6,3% des patients avaient été traités par radiothérapie et 58,9% des patients avaient eu une néphrectomie.

Des déviations majeures au protocole liées à la modification des doses du traitement (interruption, réduction et arrêt) ont été rapportées pour 6/158 (3,8%) patients.

Résultats sur le critère de jugement principal

A la date du 05/07/2023, après un suivi médian de 19,7 mois, la durée médiane d'exposition à la combinaison pembrolizumab + lenvatinib était de 13,9 mois au total (min-max : 0,0 mois – 26,2 mois). Le nombre médian de doses de pembrolizumab reçues était de 11 (min-max : 1,0 – 18,0). Pour le lenvatinib, la dose médiane reçue était de 5860mg (min-max : 160mg – 16000mg).

Au sein de la population d'analyse (n=158), un total de 80 réponses objectives (partielles ou complètes) a été observé soit un taux de réponse objective de 50,6% [n=80] (IC_{95%} [42,6 ;58,7]).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude KEYNOTE-581 [CLEAR] dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires suivants : questionnaires spécifiques FKSI-DRS et l'EORTC QLQ-C30, et questionnaire générique l'EQ-5D-3L. Compte tenu du schéma non comparatif de cette étude, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques

3.3.1.1 Etude KEYNOTE-581

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

Événements indésirables (EI) les plus fréquents

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

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

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

Événements indésirables (EI) de grades ≥ 3

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

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

thrombocytopénie (0,6% vs. 5,6%), l'hyponatrémie (4,8% vs. 5,0%), l'augmentation de l'amylase (9,1% versus 2,9%), la neutropénie (0,6% vs. 5,9%), et la diminution des neutrophiles (1,7% vs. 5,6%).

Événements indésirables (EI) graves

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

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

Événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

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

Décès

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

Événements indésirables d'intérêt particulier

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

3.3.1.2 Etude KEYNOTE-B61

A la date du 5 juillet 2023, après un suivi médian de 19,7 mois, la durée d'exposition médiane à l'association pembrolizumab + lenvatinib était de 13,9 mois.

A titre informatif, le tableau ci-dessous reprend les événements indésirables et décès répertoriés dans l'étude KEYNOTE-B61.

Tableau 4 : Résumé des événements indésirables et des décès dans l'étude KEYNOTE-B61

Patients ayant présenté au moins un évènement indésirable, n (%)	Pembrolizumab + lenvatinib N = 158
EI	157 (99,4)
EI de grades 3-5	112 (70,9)
EIG	67 (42,4)
Décès	9 (5,7)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	42 (26,6)

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

Le résumé des risques de KEYTRUDA (pembrolizumab) de la version en vigueur du PGR européen (Version 39.0 du 14/09/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Effets indésirables à médiation immunitaire, dont : – Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique – Colite d'origine immunologique – Hépatite d'origine immunologique – Néphrite d'origine immunologique – Endocrinopathies d'origine immunologique
Risques importants potentiels	– En hématologie : augmentation du risque de complications sévères après greffe de cellules souches allogéniques chez des patients ayant reçu préalablement du pembrolizumab. – Réaction du greffon contre l'hôte après administration de pembrolizumab chez des patients ayant un antécédent de greffe de cellules souches allogéniques.
Informations manquantes	Aucune

3.3.3 Données issues des PSUR

Pharmacovigilance internationale

Le PSUR fourni par le laboratoire couvre la période allant du 4 septembre 2021 au 3 septembre 2022. Depuis sa commercialisation, l'exposition mondiale cumulée des patients à KEYTRUDA (pembrolizumab) est d'environ 831 758 patients-années. Au cours de la période couverte par ce PSUR, l'analyse des EI les plus fréquemment signalés par SOC pour la période considérée n'a pas révélé un nouveau signal de tolérance.

3.3.4 Données issues du RCP

Extrait du paragraphe 4.8 du RCP :

Pembrolizumab en association à un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) (voir rubrique 4.2)

« Lorsque pembrolizumab est administré en association à l'axitinib ou au lenvatinib, reportez-vous au RCP de l'axitinib ou du lenvatinib avant l'initiation du traitement. Pour des informations complémentaires sur la sécurité du lenvatinib pour le carcinome à cellules rénales (CCR) avancé, voir le RCP de KISPLYX et pour le cancer de l'endomètre (CE) avancé, voir le RCP de Lenvima. Pour des informations complémentaires sur la sécurité de l'axitinib en cas d'élévation des enzymes hépatiques, voir également la rubrique 4.4.

La sécurité de pembrolizumab en association à l'axitinib ou au lenvatinib dans le CCR avancé, et en association au lenvatinib dans le CE avancé, a été évaluée chez un total de 1 456 patients atteints d'un CCR avancé ou d'un CE avancé recevant 200 mg de pembrolizumab toutes les 3 semaines avec soit 5 mg d'axitinib deux fois par jour, soit 20 mg de lenvatinib une fois par jour dans les études cliniques, selon le cas. Dans ces populations de patients, les effets indésirables les plus fréquents étaient : diarrhée (58 %), hypertension (54 %), hypothyroïdie (46 %), fatigue (41 %), diminution de l'appétit (40 %), nausées (40 %), arthralgie (30 %), vomissements (28 %), perte de poids (28 %), dysphonie (28 %), douleurs abdominales (28 %), protéinurie (27 %), syndrome main-pied (26 %), éruption cutanée (26 %), stomatite (25 %), constipation (25 %), douleurs musculosquelettiques (23 %), céphalées (23 %) et toux (21 %).

La fréquence des effets indésirables de Grade 3-5 chez les patients atteints de CCR était de 80 % pour le pembrolizumab en association à l'axitinib ou au lenvatinib et de 71 % pour le sunitinib seul.

Chez les patients atteints de CE, la fréquence des effets indésirables de Grade 3-5 était de 89 % pour le pembrolizumab en association au lenvatinib et de 73 % pour la chimiothérapie seule. »

3.4 Modification du parcours de soins

En l'état actuel des données, KEYTRUDA (pembrolizumab) par voie injectable en association à KISPLYX (lenvatinib) par voie orale n'a pas démontré d'impact sur le parcours de soins et de vie ainsi que sur l'organisation des soins.

3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Aucune étude en cours ou à venir n'a été mentionnée dans le dossier du laboratoire dans l'indication évaluée.

4. Résumé & discussion

Le dossier de demande d'extension d'indication de KEYTRUDA (pembrolizumab) s'appuie sur les données de 2 études :

- étude KEYNOTE-581 (CLEAR) de phase III, randomisée (1 :1 :1), en ouvert, comparant l'efficacité et la tolérance de l'association pembrolizumab + lenvatinib ou pembrolizumab + évérolimus par rapport au sunitinib, en première ligne de traitement, chez des patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires à un stade avancé et métastatique. Le critère principal de jugement était la survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant (selon les critères RECIST) ; la survie globale ainsi que le taux de réponse objective étaient des critères de jugement secondaires hiérarchisés ;
- étude KEYNOTE-B61 de phase II, **non comparative** dont l'objectif principal était le taux de réponse objective, évalué par un comité de revue indépendant (BICR) selon les critères RECIST 1.1, de l'association pembrolizumab + lenvatinib, en première ligne de traitement, chez des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé non à cellules claires.

→ Efficacité

L'étude KEYNOTE-581 a démontré des améliorations statistiquement significatives de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association au lenvatinib par rapport au sunitinib chez 1069 patients atteints du carcinome rénal (CCR) avancé, après un suivi médian de 22,3 mois dans le groupe pembrolizumab + lenvatinib et de 16,6 mois dans le groupe sunitinib en termes de :

- survie sans progression avec une différence médiane de +14,7 mois (23,9 mois vs 9,2 mois) et un HR = 0,39, IC_{95%} [0,32 ; 0,49], p<0,0001 ;
- survie globale avec une survie médiane non atteinte dans les deux groupes comparés (NA vs NA) et un HR = 0,66, IC_{95%} [0,49 ; 0,88], p = 0,0049 ;
- taux de réponse objective : 67,3% vs 35%, p<0,0001.

S'agissant de l'étude KEYNOTE-B61 de phase II, non comparative, les données de celle-ci ne peuvent être retenues pour quantifier l'apport thérapeutique de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association au lenvatinib dans la stratégie thérapeutique. Par ailleurs, on a noté que :

- la population incluse était hétérogène : 58,9% des patients avaient une histologie papillaire, 12% des patients présentaient un contingent sarcomatoïde.
- le comparateur qui serait choisi dans ce contexte aurait été différent selon le type histologique considéré : pour le type papillaire, l'AFU préconise un traitement par cabozantinib, et pour les patients présentant un contingent sarcomatoïde l'ESMO recommande l'association ipilimumab/nivolumab ;

→ Qualité de vie

Compte tenu du caractère ouvert de l'étude KEYNOTE-581 (CLEAR) et de l'absence de méthode prévue au protocole visant à contrôler l'inflation du risque alpha sur la qualité de vie, aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur ce critère.

→ Tolérance

Les résultats de l'étude KEYNOTE-581 (CLEAR) ont montré une incidence d'EI de grades ≥ 3 (82,4% vs. 71,8%), d'EIG (50,6% vs 33,2%) et d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement (37,2% vs. 14,4%) plus élevée dans le groupe pembrolizumab+lenvatinib par rapport au groupe sunitinib.

→ Discussion

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- l'étude de phase III (KEYNOTE-581) a été réalisée en ouvert et bien que le critère principal de jugement (SSP) ait été évalué par un CRI, le caractère ouvert peut introduire un biais notamment dans l'évaluation de la qualité de vie ;
- le comparateur (sunitinib) est considéré comme acceptable au moment de la réalisation de l'étude (2017) mais au regard de la pratique actuelle, le sunitinib n'est plus le traitement pertinent dans l'indication évaluée ;
- la transposabilité incertaine des résultats aux patients atteints d'un carcinome rénal avec un autre sous type histologique que celui à cellules claires (critère d'inclusion de l'étude KEYNOTE-581 et l'indication de l'AMM plus large que la population évaluée dans l'étude). Par ailleurs, les données de la phase II (KEYNOTE-B61) ne permettent pas de retenir un élargissement de la population dans ce contexte, faute de comparaison ;
- le schéma posologique évalué dans l'étude n'est pas superposable à celui validé dans le RCP dans la mesure où la durée maximale de traitement pour le pembrolizumab en association au lenvatinib a été de 35 cycles maximum dans l'étude (alors que le RCP préconise un traitement jusqu'à progression, sans limitation de durée de traitement) et qu'une phase de traitement additionnel du lenvatinib en monothérapie a été prévue dans le protocole de l'étude alors que le RCP ne prévoit pas cette possibilité ;
- l'absence de données permettant de distinguer la part attribuable (efficacité et toxicité) à chaque composant de l'association (lenvatinib/pembrolizumab), et donc de l'intérêt propre de la combinaison de ces deux molécules par rapport à une monothérapie (lenvatinib ou pembrolizumab) ;
- l'absence de comparaison directe entre les différents traitements disponibles dans l'indication revendiquée (compte tenu du caractère concomitant des développements de certaines molécules) ;
- le profil de tolérance de l'association lenvatinib + pembrolizumab marqué par une fréquence plus élevée que le sunitinib des événements indésirables graves, et des événements indésirables ayant entraîné l'arrêt d'au moins un traitement (respectivement 50,6% versus 33,2% et 37,2% versus 14,4%). Les EI de grades ≥ 3 ont également été retrouvés plus fréquemment dans le groupe lenvatinib/pembrolizumab versus le groupe sunitinib (82,4% versus 71,8%). En

outre l'ajout d'une immunothérapie (pembrolizumab) dans l'association lenvatinib/pembrolizumab s'accompagne d'effets indésirables d'origine immunologique connus.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, au même titre que les associations pembrolizumab/axitinib et nivolumab/cabozantinib, KEYTRUDA (pembrolizumab) en association au lenvatinib a un impact supplémentaire par rapport au sunitinib sur la morbi-mortalité uniquement en 1ère ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires et aux posologies de l'AMM. En revanche on ne dispose pas de données de comparaisons directes pembrolizumab/lenvatinib versus l'ensemble des comparateurs cliniquement pertinents en raison d'un développement concomitant. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation (périmètre de l'AMM) « en association au lenvatinib, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé » :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

Compte tenu de la démonstration d'une supériorité en termes de survie sans progression, de survie globale par rapport au sunitinib, la Commission considère que KEYTRUDA (pembrolizumab) en association au lenvatinib est un traitement à administrer en 1ère ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.

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

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

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

→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

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

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le

périmètre retenu sont limités à KEYTRUDA/INLYTA (pembrolizumab/axitinib), OPDIVO/CABOMETYX (nivolumab/cabozantinib), et OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) dans la sous-population de patients avec un pronostic intermédiaire ou mauvais.

5.3 Service Médical Rendu

- Le cancer du rein à cellules claires est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- KEYTRUDA (pembrolizumab) en association au lenvatinib est un médicament, spécifique du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires à visée curative.
- Son rapport efficacité/effets indésirables 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 à administrer en association au lenvatinib, en 1ère ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires .

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du cancer du rein à cellules claires au stade avancé, quel que soit le pronostic ;
- de son incidence estimée entre 5 500 et 8 000 patients en France ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de la réponse partielle à ce besoin médical apportée par KEYTRUDA (pembrolizumab) + lenvatinib, au même titre que les associations pembrolizumab/axitinib et nivolumab/cabozantinib, dans le traitement en 1ère ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires en raison :
 - d'un impact démontré sur la morbi-mortalité à court terme par rapport au sunitinib, mais sans données de comparaison versus les autres associations incluant une immunothérapie en raison d'un développement concomitant et,
 - d'un impact non démontré sur la qualité de vie, faute de donnée à valeur démonstrative,
- de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins et de vie ainsi que sur l'organisation des soins (administration de KISPLYX (lenvatinib) par voie orale en association à KEYTRUDA (pembrolizumab) par voie injectable) ;

KEYTRUDA (pembrolizumab) en association au lenvatinib n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KEYTRUDA 25 mg/ml (pembrolizumab) en association au lenvatinib est :

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

La Commission donne :

- un avis favorable à l'inscription de KEYTRUDA 25 mg/ml (pembrolizumab) en association au lenvatinib sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités

uniquement dans le traitement de 1ère ligne du carcinome rénal au stade avancé à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires et aux posologies de l'AMM.

- un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de 1ère ligne, au stade avancé, du carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

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

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'association KEYTRUDA (pembrolizumab) + lenvatinib par rapport au sunitinib, considéré comme un comparateur acceptable à la date de réalisation de l'étude KEYNOTE-581 (CLEAR), sur :
 - la survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant (critère de jugement principal) : 23,9 mois vs. 9,2 mois en médiane ; HR=0,39 IC_{95%} [0,32 ; 0,49] ; p<0,0001
 - la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : la médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes ; HR = 0,66 ; IC_{95%} [0,49 ; 0,88] ; p=0,0049,

malgré :

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

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

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

Sans objet

5.5 Population cible

La population cible de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association au lenvatinib est restreinte aux patients ayant un carcinome à cellules rénales de type histologique carcinome à cellules claires au stade avancé (localement avancé ou métastatique) quel que soit le score pronostique (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 cancer à cellules rénales représente 90% des cancers du rein selon l'EAU 2023^{17,22}, soit 13790 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%^{23,24,25}. La valeur moyenne d'un tiers est retenue pour le calcul (soit 4 597 patients). Environ 30²⁴ à 40%²⁶ des stades localisés vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique (soit entre 2 758 et 3 677 patients).
- Ainsi le nombre de patients au stade avancé représente entre 7 355 et 8 274 patients par an en première ligne.

La population cible de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association au lenvatinib dans le traitement de première ligne du carcinome à cellules rénales à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires est estimée entre 7 355 et 8 274 patients par an.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

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

²² Bukaniva, L., et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma: 2022 Update. European Urology, 2022. 82: p. 529-542.

²³ Zini, L., et al., et al. Population-based assessment of survival after cytoreductive nephrectomy versus no surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma. Urology, 2009. 73(2): p. 342-6.

²⁴ Gross-Goupil, M. and B. Escudier, et al. Thérapies ciblées : traitements séquentiels et combinés. Elsevier, 2010.

²⁵ Avis de la Commission de la Transparence du 13 janvier 2010 pour AFINITOR (évérolimus). CT-7009. Haute autorité de santé (HAS), 2010

²⁶ Thuret, R., et al., Association française d'urologie, 2011. Traitement du carcinome rénal métastatique. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/traitement-du-carcinome-renal-metastatique>

6. Annexes

Figure 5. Analyses en sous-groupe de la survie sans progression (SSP) dans l'étude KEYNOTE-581 (CLEAR) gel de base du 28/08/2020

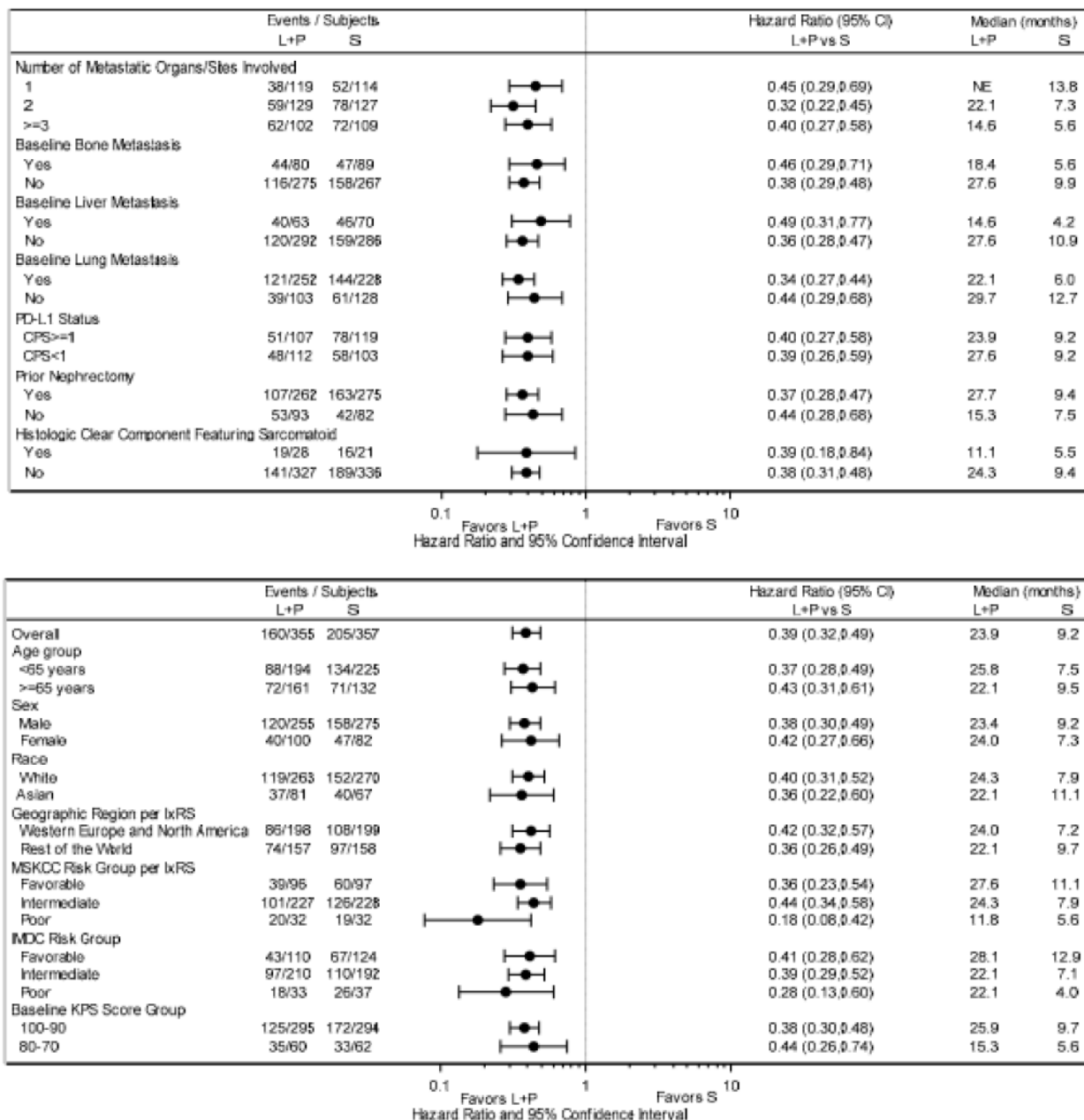


Figure 6. Analyses en sous-groupes de la survie globale (SG) dans l'étude KEYNOTE-581 (CLEAR) gel de base du 28/08/2020

