



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 SEPTEMBRE 2021

nivolumab

OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Nouvelle indication

► L'essentiel

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

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

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique pour l'association de OPDIVO (nivolumab) au cabozantinib 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 ?

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

- en situation de bon pronostic :

L'association comportant une immunothérapie KEYTRUDA/INLYTA (pembrolizumab/axitinib) ou CABOMETYX/OPDIVO (cabozantinib/ nivolumab) [1A/1B] (niveau de preuve 1 et grade de la recommandation A ou B) est préconisée.

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).

- en situation de pronostic intermédiaire ou mauvais sont :

Les mêmes associations comportant une immunothérapie que celles précitées KEYTRUDA/INLYTA (pembrolizumab/axitinib) ou CABOMETYX/OPDIVO (cabozantinib/ nivolumab) ainsi que l'association de OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) sont préconisées en catégorie [1A/1B] (niveau de preuve 1 et grade de la recommandation A ou B). La supériorité de l'association OPDIVO/YERVOY a été établie vis-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, quel que soit le pronostic, comme des alternatives thérapeutiques.

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

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

Place du médicament

OPDIVO (nivolumab) en association au cabozantinib est une nouvelle option thérapeutique dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires. Les données disponibles ne permettent pas de définir la place de l'association de CABOMETYX (cabozantinib) et OPDIVO (nivolumab) vis-à-vis des autres associations disponibles :

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

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

En l'absence de données disponibles, la place de OPDIVO (nivolumab) en association au cabozantinib, 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.

Motif de l'examen	- Extension
Indication concernée	L'association OPDIVO (nivolumab) et CABOMETYX (cabozantinib) et, est indiqué dans le traitement de première ligne du carcinome à cellules rénales avancé chez l'adulte
SMR	<p>IMPORTANT uniquement dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.</p> <p>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.</p>
ASMR	<p>▸ <u>Dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires</u></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de l'association OPDIVO (nivolumab) au cabozantinib par rapport au sunitinib, considéré comme un comparateur acceptable à la date de réalisation de l'étude CHECKMATE 9ER, avec une durée médiane de suivi de 15,70 mois dans le bras cabozantinib + nivolumab et de 14,59 mois dans le bras sunitinib sur : <ul style="list-style-type: none"> • la survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant (critère de jugement principal) : 16,59 mois vs 8,31 mois en médiane ; HR=0,51 IC_{95%} [0,41 ; 0,64], p<0,0001, • la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : la médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes ; HR=0,60 IC_{98,89%} [0,40 ; 0,89] ; p=0,001, <p>malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un surcroît de toxicité de cette association par rapport au sunitinib en termes notamment d'événements indésirables graves (46,3% vs 39,7%), de grades 3-4 (70,3% vs 65,3%) ou entraînant l'arrêt du traitement (19,7% vs 16,9%), - des données de qualité de vie exploratoires, <p>la Commission considère que l'association de OPDIVO (nivolumab) au 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.</p> <p>▸ <u>Dans le carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires</u></p> <p>Sans objet</p>
ISP	OPDIVO (nivolumab) en association au cabozantinib n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>OPDIVO (nivolumab) en association au cabozantinib est une nouvelle option thérapeutique dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires. Les données disponibles ne permettent pas de définir la place de l'association de CABOMETYX (cabozantinib) et OPDIVO (nivolumab) vis-à-vis des autres associations disponibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - KEYTRUDA/INLYTA (pembrolizumab/axitinib) quel que soit le pronostic et, - OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) dans la sous-population de patients avec un pronostic intermédiaire ou mauvais. <p>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>En l'absence de données disponibles, la place de OPDIVO (nivolumab) en association au cabozantinib, 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 que à cellules claires.</p>

Population cible

La population cible de OPDIVO (nivolumab) en association au cabozantinib 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.

01 CONTEXTE

Il s'agit des demandes d'inscription de CABOMETRYX (cabozantinib) et OPDIVO (nivolumab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication obtenue le 26/03/2021 pour cabozantinib, et le 13/04/2021 pour nivolumab : « *cabozantinib en association au nivolumab, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé* ».

CABOMETRYX (cabozantinib) est un inhibiteur de plusieurs récepteurs à activité tyrosine kinase (ITK) impliqués dans la croissance et l'angiogenèse tumorale, le remodelage osseux pathologique, la résistance aux médicaments et la progression métastatique du cancer et OPDIVO (nivolumab) est un anticorps monoclonal qui potentialise les réponses des cellules T, incluant les réponses antitumorales, par un blocage de la liaison de PD-1 aux ligands PD-L1 et PD-L2.

CABOMETRYX (cabozantinib) a déjà été évalué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé chez l'adulte :

- **En première ligne de traitement, en monothérapie**, chez les patients présentant un risque intermédiaire ou élevé (avis de la Commission de la Transparence du 27 février 2019 : SMR insuffisant).
- En deuxième ligne de traitement en monothérapie, après un traitement antérieur ciblant le VEGF (avis de la Commission de la Transparence du 11 janvier 2017 : SMR important uniquement dans le traitement du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé, après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF, et ASMR III par rapport à l'évérolimus).

OPDIVO (nivolumab) a déjà été évalué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé chez l'adulte :

- **En première ligne de traitement en association à l'ipilimumab**, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable (avis de la Commission de la Transparence du 10/07/2019 : SMR Important ; ASMR III).
- En deuxième ligne de traitement en monothérapie après un traitement antérieur (avis de la Commission de la Transparence : SMR Important ; ASMR III).

02 INDICATIONS

▸ CABOMETRYX (cabozantinib)

« Carcinome à cellules rénales (CCR) »

CABOMETRYX est indiqué en monothérapie dans le carcinome à cellules rénales avancé (CCR) :

- en traitement de première ligne chez les patients adultes avec un pronostic intermédiaire ou défavorable (voir rubrique 5.1 du RCP),
- chez les patients adultes après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) (voir rubrique 5.1 du RCP).

CABOMETRYX, en association avec le nivolumab, est indiqué dans le traitement de première ligne du carcinome à cellules rénales avancé chez l'adulte (voir rubrique 5.1 du RCP).

« Carcinome hépatocellulaire (CHC) »

CABOMETRYX est indiqué en monothérapie dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) chez les patients adultes traités antérieurement par le sorafénib. »

▸ OPDIVO (nivolumab)

« Mélanome »

OPDIVO est indiqué en monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).

Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

Traitement adjuvant du mélanome

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète (voir rubrique 5.1 du RCP).

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.

OPDIVO® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.

Carcinome à cellules rénales (CCR)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur.

OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable (voir rubrique 5.1 du RCP).

OPDIVO est indiqué en association au cabozantinib, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (voir rubrique 5.1 du RCP).

Lymphome de Hodgkin classique (LHc)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.

Cancer épidermoïde de la tête et du cou (SCCHN)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (voir rubrique 5.1 du RCP).

Carcinome urothélial

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résecable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

Carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique, après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine. »

03 POSOLOGIE

▸ CABOMETRYX (cabozantinib)

« CABOMETRYX en association avec le nivolumab dans le CCR avancé en première ligne

La dose recommandée de CABOMETRYX est de 40 mg une fois par jour en association avec le nivolumab administré par voie intraveineuse à la dose de 240 mg toutes les 2 semaines **ou** de 480 mg toutes les 4 semaines. Le traitement par CABOMETRYX doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le nivolumab doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie (voir le résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour la posologie du nivolumab).

Modifications du traitement

La prise en charge des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement peut nécessiter une interruption temporaire du traitement par CABOMETRYX et/ou une réduction de la dose.

[...]

Lorsque CABOMETRYX est administré en association avec le nivolumab, il est recommandé de réduire la dose de CABOMETRYX à 20 mg une fois par jour, puis à 20 mg tous les deux jours (voir le RCP du nivolumab pour la modification de traitement recommandée pour le nivolumab).

[...] »

▸ OPDIVO (nivolumab)

« Carcinome à cellules rénales

La dose recommandée de nivolumab, administré par voie intraveineuse, est **soit** de 240 mg, toutes les 2 semaines, **soit** de 480 mg toutes les 4 semaines, en association avec 40 mg de cabozantinib administré par voie orale une fois par jour.

Tableau 1: Doses recommandées et temps de perfusion pour l'administration par voie intraveineuse de nivolumab en association au cabozantinib par voie orale dans le CCR

	Phase d'association
Nivolumab	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes
Cabozantinib	40 mg une fois par jour

Durée du traitement

Lorsqu'OPDIVO est administré en association au cabozantinib, le traitement par OPDIVO doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie. Le traitement par cabozantinib doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Pour plus d'informations, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du cabozantinib.

[...]

Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées lorsqu'OPDIVO est administré en monothérapie ou en association à d'autres agents thérapeutiques. Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement. [...]»

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 décès¹. L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans. La forme la plus fréquente est le cancer à cellules rénales, dont la forme histologique la plus fréquente est le cancer du rein à cellules claires (85 % des cas) ; la deuxième forme est dite « papillaire » (15 % des cas). L'algorithme de prise en charge des cancers du rein métastatiques repose principalement sur l'identification des facteurs pronostiques de la maladie. Pour cela, la classification du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)² avait été établie à l'ère des cytokines. Désormais la classification de l'International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)^{3,4,5} 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.

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

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

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

Depuis l'arrivée de ces thérapies dites ciblées, la place des cytokines est devenue de plus en plus marginale. En 2014, la Commission avait considéré qu'elle serait limitée à un sous-groupe sélectionné de patients en situation de bon pronostic tels que défini par le groupe français d'immunothérapie : « patients en bon état général (indice de Karnofsky > 80%) et ayant un seul site métastatique (habituellement pulmonaire), en première ligne de traitement » (SMR faible et ASMR V dans la prise en charge).

Aujourd'hui, avec l'introduction des traitements par immunothérapie, les recommandations européennes (EAU 2021⁶, ESMO 2021⁷) et américaines (NCCN 2021⁸) préconisent en 1^{ère} ligne, chez les patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires, à un stade avancé, les traitements suivants en fonction du risque pronostic :

¹ 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

² 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

³ 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

⁴ 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

⁵ 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

⁶ Bedke J, Albiges L, Capitanio U, Giles RH, Hora M, Lam TB, *et al.* Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Nivolumab plus Cabozantinib Joins Immune Checkpoint Inhibition Combination Therapies for Treatment-naïve Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* mars 2021;79(3):339-42.

⁷ 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.

⁸ NCCN guidelines. Kidney cancer. V4.2021 - 19/04/2021

- en situation de bon pronostic :

L'immunothérapie avec l'association KEYTRUDA/INLYTA (pembrolizumab/axitinib) ou CABOMETYX/OPDIVO (cabozantinib/ nivolumab) [1A/1B] (niveau de preuve 1 et grade de la recommandation A ou B) est préconisée.

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).

- en situation de pronostic intermédiaire ou mauvais sont :

L'immunothérapie avec les mêmes associations que celles précitées l'association KEYTRUDA/INLYTA (pembrolizumab/axitinib) ou CABOMETYX/OPDIVO (cabozantinib/ nivolumab) ainsi que l'association de OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) sont préconisées en catégorie [1A/1B] (niveau de preuve 1 et grade de la recommandation A ou B). La supériorité de l'association OPDIVO/YERVOY a été établie vis-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 une alternative de traitement dans ces nouvelles recommandations et ce quel que soit le pronostic ;

L'AVASTIN⁹ (bevacizumab) **en association à l'interféron**, et l'utilisation **de l'interleukine-2**^{Erreur ! Signet non défini.,¹⁰} (IL-2) peuvent être utilisés dans certaines situations cliniques.

De la même façon, chez les patients en situation de mauvais pronostic uniquement, **TORISEL (temsirolimus**^{Erreur ! Signet non défini.}), est désormais considéré comme une option de traitement chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé et présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique.

Il existe des alternatives de traitements avec notamment les thérapies ciblées et l'immunothérapie. Néanmoins, il subsiste un besoin de disposer de traitements améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients. Par conséquent, le besoin médical est partiellement couvert.

⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à AVASTIN (bevacizumab) en date du 02/03/2016

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

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

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

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
Anticorps monoclonal / Inhibiteurs de Tyrosine Kinase						
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.	13/05/2020	Modéré	En l'état actuel du dossier, que l'association BAVENCIO (avélumab) / axitinib n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement de 1 ^{ère} ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires	-
KEYTRUDA (pembrolizumab) <i>MSD</i> en association à INLYTA (axitinib)	Oui	Traitement de première ligne des patients adultes atteints de carcinome à cellules rénales (CCR) avancé	13/05/2020	Important dans le traitement de 1 ^{ère} ligne au stade avancé du carcinome rénal uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires	L'association de KEYTRUDA (pembrolizumab) à l'axitinib apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au sunitinib dans le traitement de 1 ^{ère} ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.	Oui
Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ITK)						
SUTENT** (sunitinib) <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) Novartis Pharma	Non	Traitement de 1ère ligne des cancers du rein avancés	23 octobre 2019 (RI)	Important	Sans objet	Oui
			23 septembre 2015 (réévaluation du SMR)	Important	Sans objet	
			26 juin 2013 (Inscription)	Faible	VOTRIENT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V , inexistante) dans la prise en charge du cancer du rein au stade avancé en première ligne (avis du).	
Anticorps monoclonal						
AVASTIN (Bevacizumab) Roche	Non	Traitement de première ligne, en association à l'interféron alfa-2a, chez les patients 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 1ère ligne du cancer du rein avancé et/ou métastatique.</p>	Oui
OPDIVO - YERVOY (nivolumab - ipilimumab) Bristol-Myers Squibb	Oui	Traitement de 1ère 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 1ère 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 1ère ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable.	Oui

Immunomodulateurs						
ROFERON-A (Interféron alpha-2a) <i>Roche</i>	Non	Traitement du cancer du rein à un stade avancé	18 juillet 2012 (RI)	Important	-	Oui
PROLEUKIN (Aldesleukine) <i>Novartis Pharma</i>	Non	Traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique. Il existe des facteurs de risque associés à une diminution du taux de réponse et de la médiane de survie [...]	29 octobre 2014 (réévaluation ASMR)	Faible	Compte tenu : - des données disponibles limitées (études anciennes, non comparatives), - de l'absence de données spécifiques dans la population de l'AMM actuelle et aux posologies validées, mais considérant que PROLEUKIN peut avoir une place, marginale, dans la stratégie thérapeutique, la Commission estime que ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V , inexistante) dans la prise en charge actuelle des patients ayant un adénocarcinome rénal métastatique.	Oui
Inhibiteur mTOR						
TORISEL (temsirolimus) <i>Pfizer</i>	Non	Traitement de première intention du carcinome rénal avancé chez les patients présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique.	6 février 2008	Important	Compte tenu de la démonstration dans une population de pronostic défavorable et de la quantité d'effet observée, la Commission de la transparence considère que TORISEL apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) par rapport à l'interféron alpha (ROFERON-A) chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé et présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique.	Oui

* Classe pharmaco-thérapeutique

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

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

- 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) en monothérapie 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 en monothérapie ne sont pas retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Non applicable

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de l'association CABOMETYX (cabozantinib)/OPDIVO (nivolumab) dans l'indication AMM évaluée (qui inclut les situations de bon, intermédiaire et mauvais pronostic) sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus.

Ces comparateurs varient en fonction du pronostic de la maladie :

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

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

Les CCP indiqués uniquement chez les patients en situation de pronostic intermédiaire ou mauvais pronostic sont :

- OPDIVO/YERVOY (nivolumab – ipilimumab)

Les CCP indiqués uniquement chez les patients en situation de mauvais pronostic sont :

- TORISEL (temsirrolimus)**

Compte tenu d'un développement concomitant, il n'est pas attendu de comparaison directe avec l'association KEYTRUDA (pembrolizumab)/INLYTA (axitinib) et OPDIVO (nivolumab)/YERVOY (ipilimumab) à la date de la présente évaluation.

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

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité CABOMETYX (cabozantinib) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable à celui en Europe : « *Traitement de première ligne des patients atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé en association au nivolumab* ».

La spécialité OPDIVO (nivolumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable à celui en Europe : « *Traitement de première ligne des patients atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé en association au cabozantinib* ».

► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE CABOMETYX	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours gérée par BMS pour OPDIVO (nivolumab)	-
Allemagne	En cours	Population AMM

NA : non applicable

Pays	PRISE EN CHARGE OPDIVO	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	Population AMM
Allemagne	Oui	Population AMM
Pays-Bas	Oui	Population AMM

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Seuls les avis de la commission de la Transparence concernant les produits CABOMETYX (cabozantinib) et OPDIVO (nivolumab) rendus en première ligne de traitement dans le carcinome rénal cellulaire sont présentés ci-après :

07.1 CABOMETYX

Date de l'avis (motif de la demande)	27 février 2019 (Extension d'indications)
Indication	Traitement du carcinome rénal avancé chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement
SMR (libellé)	La Commission considère que le service médical rendu par CABOMETYX est INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le « traitement du carcinome rénal avancé chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement » compte tenu des fortes incertitudes sur la démonstration d'efficacité au regard des nombreuses faiblesses méthodologiques identifiées dans l'étude pivot (phase II réalisée en ouvert, risque d'erreur consenti unilatéral de 12%, près de 5 fois supérieur au seuil communément accepté avec une analyse principale réalisée par l'investigateur en utilisant des règles de censures non conformes aux recommandations)
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none">- la démonstration de la supériorité de cabozantinib versus sunitinib en termes de survie sans progression, avec un gain absolu modeste (+ 2,6 mois HR=0,66, IC95% [0,46 ; 0,95] ; p=0,0012) et de pertinence clinique discutable en l'absence de différence sur la survie globale (critère de jugement secondaire),- dans un contexte de forte incertitude sur cette démonstration au regard des nombreuses faiblesses méthodologiques de l'étude pivot (phase II réalisée en ouvert, risque d'erreur consenti unilatéral de 12%, près de 5 fois supérieur au seuil communément accepté, avec une analyse principale réalisée par l'investigateur, et en utilisant des règles de censures non conformes aux recommandations),- et l'absence d'avantage par rapport sunitinib en termes de tolérance ou de qualité de vie, <p>la Commission considère qu'une perte de chance pour le patient de recevoir CABOMETYX ne peut être exclue et que l'utilisation du sunitinib ou des alternatives par rapport au cabozantinib doit donc être privilégiée. Par conséquent, CABOMETYX n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients atteints d'un carcinome rénal avancé à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement. Il conserve une place dans les carcinomes avancés à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF (cf. avis du 11 janvier 2017).</p>
ASMR (libellé)	Sans objet
Etudes demandées	Sans objet

07.2 OPDIVO

Date de l'avis (motif de la demande)	10/07/2019 (extension d'indication)
Indication	L'association OPDIVO/ YERVOY est indiquée, en première ligne , dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable .
SMR	IMPORTANT

ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de supériorité de l'association nivolumab / ipilimumab par rapport au sunitinib, considéré comme un comparateur acceptable, en termes de survie globale (HR = 0,63, IC99,8% = [0,44 ; 0,89] ; p<0,0024) dans la seule population des patients ayant un carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, - du surcroît de toxicité de cette association par rapport au sunitinib avec notamment une fréquence plus élevée d'évènements indésirables graves (55,8% vs 39,8%) ou entraînant l'arrêt du traitement (30,7% vs 21,3%), - du besoin médical partiellement couvert dans cette maladie, - et dans l'attente des résultats de l'étude clinique post-autorisation demandée par l'EMA devant déterminer l'apport de l'ipilimumab dans cette association, la Commission considère que l'association OPDIVO® / YERVOY® apporte 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 de pronostic intermédiaire ou défavorable.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>L'association OPDIVO / YERVOY est un traitement de 1ère ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable. Sa supériorité a été établie vis-à-vis d'un comparateur acceptable dans cette situation (sunitinib) en termes de survie globale.</p> <p>La Commission souligne que l'apport de l'ipilimumab, autorisé pour la première fois dans le carcinome rénal, à l'efficacité et à la tolérance de cette bithérapie ne peut être déterminé sur la base des données disponibles. Une étude clinique comparant l'efficacité et la tolérance du nivolumab en association à l'ipilimumab au nivolumab en monothérapie chez des patients adultes atteint d'un carcinome à cellules rénales avancé a été requise par l'EMA (cf. paragraphe 8.5).</p>
Autres recommandations	<p>La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude d'efficacité post-autorisation demandée par l'EMA (résultats attendus pour Q3 2021 – cf. paragraphe 8.5). Sur la base de ces résultats, elle jugera de l'opportunité de réévaluer cette association.</p>

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'extension d'indication de l'association CABOMETYX/OPDIVO (cabozantinib)/nivolumab), en 1^{ère} ligne du carcinome à cellules rénales (CCR) avancé repose sur :

- les résultats de l'étude CHECKMATE 9ER de phase III comparative versus sunitinib, analysée ci-dessous ;
- une méta-analyse en réseau ayant comparé l'association cabozantinib/nivolumab à différentes alternatives en association ou monothérapie (cf. 8.1.2 Autres données).

08.1 Efficacité

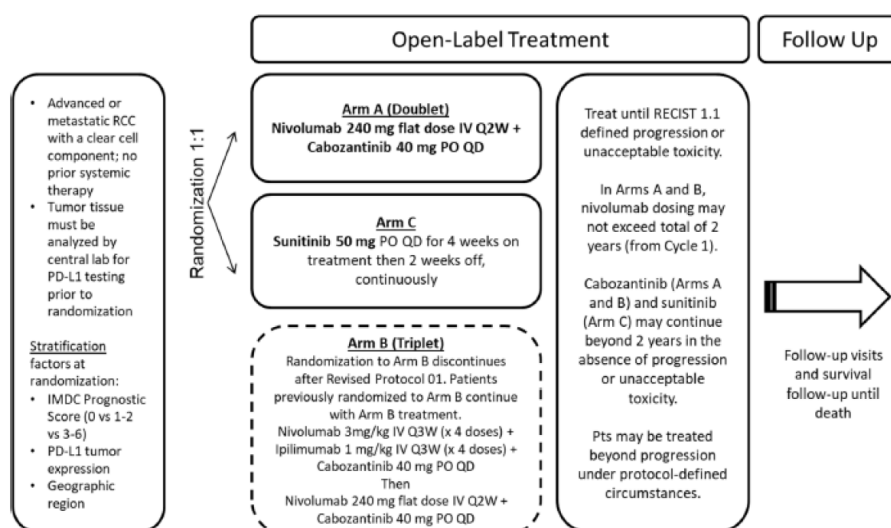
8.1.1 Etude CheckMate 9ER

Référence	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Cabozantinib versus Sunitinib in Participants with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03141177
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité et la tolérance de cabozantinib associé au nivolumab par rapport au sunitinib en termes de survie sans progression (SSP) chez les patients adultes atteints de carcinome à cellules rénales (CCR) localement avancé ou métastatique, précédemment non traités.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, ayant comparé l'association cabozantinib + nivolumab versus sunitinib. La randomisation a été réalisée selon un ratio (1:1) entre le bras cabozantinib + nivolumab et le bras sunitinib et stratifiée sur : <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/ Europe de l'Ouest et du Nord vs. autres régions) - le statut d'expression PDL1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$).
Date et durée de l'étude	Dates de randomisation (début - fin) : 11 septembre 2017-14 mai 2019 Date de l'extraction des données : 30 mars 2020- considérée comme l'analyse principale pour la SSP, la SG et l'ORR. L'étude est toujours en cours. Etude conduite dans 125 centres dans 18 pays (aucun centre en France)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 18 ans ou plus ; - Carcinome à cellules rénales (CCR) à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, histologiquement confirmé. - Les patients avec également un contingent histologique sarcomatoïde pouvaient être inclus ; - CCR au stade avancé (non éligible à une chirurgie ou une radiothérapie curative) ou métastatique (Stade IV AJCC) ; - CCR de pronostic IMDC favorable, intermédiaire ou défavorable ; - Aucun antécédent de traitement systémique pour le CCR. Les patients ayant reçu un traitement adjuvant ou néo-adjuvant si ce traitement n'incluait pas de médicament ciblant le VEGF ou les récepteurs aux VEGF et s'il avait été terminé au moins 6 mois avant la récurrence du cancer pouvaient être inclus ; - Indice de performance de Karnofsky $\geq 70\%$; - Maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1 ; - Disponibilité d'un échantillon tumoral afin de tester l'expression de PD-L1 au cours de la période de sélection.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Toute métastase cérébrale active. Les patients pouvaient toutefois être inclus si la métastase cérébrale était traitée de façon adéquate et stable depuis au moins 3 mois. Une métastase cérébrale traitée était définie comme ne nécessitant pas

de corticoïdes depuis au moins 2 semaines avant la randomisation, et sans signe de progression ou d'hémorragie après le traitement, celui-ci devant avoir été terminé au moins 3 mois avant la randomisation ;

- Maladie auto-immune active, confirmée ou suspectée (sauf exceptions mentionnées dans le protocole) ; ou affection nécessitant un traitement systémique par corticoïdes (>10 mg/j de prednisone) ou un autre traitement immunosuppresseur au cours des 14 jours précédant la randomisation (sauf exceptions mentionnées dans le protocole) ;
- Antécédent de tumeur maligne active au cours des 3 dernières années (sauf exceptions mentionnées dans le protocole) ; tumeur envahissant la veine cave supérieure ou d'autres vaisseaux sanguins majeurs ; tumeur envahissant le tractus gastro-intestinal ou signe de tumeur endotrachéal ou endobronchique au cours des 30 jours précédant la randomisation.
- Insuffisance surrénalienne non contrôlée,
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC), incluant les accidents ischémiques transitoires, ou de thrombose veineuse profonde/embolie pulmonaire ou d'arythmie cardiaque au cours des 6 mois précédant la randomisation (sauf exceptions mentionnées dans le protocole)

Schéma de l'étude



A noter qu'initialement un troisième groupe était prévu (nivolumab + cabozantinib + ipilimumab) dans l'étude. Au total 701 patients ont été randomisés dont 651 dans les groupes (cabozantinib + nivolumab) et sunitinib et 50 dans le groupe (nivolumab + cabozantinib + ipilimumab). L'inclusion dans ce troisième groupe a été interrompue à la suite d'un amendement au protocole du 18 décembre 2017 et les données de ce groupe ont été exclus de la population d'analyse.

Traitements étudiés

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

Groupe cabozantinib + nivolumab :

- Nivolumab : 240 mg toutes les 2 semaines, en perfusion IV ; aucune réduction de dose pour prise en charge de la toxicité n'était autorisée.
- Cabozantinib : 40 mg une fois par jour, per os ; la dose pouvait être réduite à 20mg/j puis à 20 mg tous les 2 jours pour prendre en charge la toxicité.

Groupe sunitinib :

- Sunitinib : 50 mg une fois par jour, per os pendant 4 semaines, suivi de 2 semaines sans traitement (cycle de 42 jours) ; la dose pouvait être réduite à 37,5 mg puis 25 mg pour prendre en charge la toxicité.

Durée de traitement :

Durée de traitement du groupe cabozantinib + nivolumab :

	<p>Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou tolérance inacceptable, avec une durée maximale d'administration de 2 ans pour le nivolumab. Si l'un des deux composants de l'association cabozantinib + nivolumab était interrompu pour des raisons de tolérance, l'autre composant pouvait être poursuivi jusqu'à progression de la maladie.</p> <p><u>Durée de traitement du groupe sunitinib :</u> Le traitement était jusqu'à progression de la maladie ou tolérance inacceptable.</p> <p>Les patients faisaient l'objet d'un suivi pendant au moins 100 jours suivant la dernière administration du traitement étudié.</p>
Critère de jugement principal	Survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de revue indépendant (CRI)^k , définie comme le délai entre la randomisation et la date de la 1 ^{ère} progression tumorale (critères RECIST 1.1) ou la date du décès du patient toutes causes confondues.
Critères de jugement secondaires	<p>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie globale (SG), définie comme le délai entre la randomisation et le décès du patient toutes causes confondues. - Taux de réponse objective (ORR) évalué par un CRI défini comme la proportion de patients ayant obtenu comme meilleure réponse une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) selon les critères RECIST version 1.1. <p>Critères de jugement secondaires exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Délai d'obtention de la réponse, défini comme le délai entre la randomisation et la 1^{ère} réponse documentée au traitement (réponse complète ou partielle). - Durée de réponse, définie comme le délai entre la 1^{ère} réponse documentée au traitement (réponse complète ou partielle) et la progression de la maladie ou le décès. - Tolérance
Taille de l'échantillon	<p>Pour la SSP (critère de jugement principal) afin de détecter un HR de 0,68 correspond à une augmentation de 47% de la médiane de SSP, avec l'hypothèse d'une SSP médiane de 18,2 mois dans le groupe cabozantinib + nivolumab et de 12,4 mois dans le groupe sunitinib, une puissance de 95% et un risque alpha de 0,05 (test bilatéral), le nombre d'événements attendus pour l'analyse finale a été estimé à 350.</p> <p>Aucune analyse intermédiaire n'était prévue pour la SSP.</p> <p>Pour la SG (critère de jugement secondaire) le nombre d'événements attendus pour l'analyse finale était de 254, avec une puissance de 80% et un risque alpha de 0,05 (test bilatéral) afin de détecter un HR de 0,70 correspondant à une augmentation de 43% de la SG, avec l'hypothèse d'une SG médiane de 47,1 mois dans le groupe cabozantinib + nivolumab et de 33 mois dans le groupe sunitinib.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une 1^{ère} analyse intermédiaire de SG était prévue à la date de l'analyse principale de la SSP. Le nombre d'événements (décès) attendus était de 165 (soit 65% du nombre total d'événements attendus pour l'analyse finale). Un $HR \leq 0,734$ (correspondant à une différence de SG médiane ≥ 12 mois) correspondait à une différence statistiquement significative entre les 2 groupes ; - En cas de test non-significatif lors de la 1^{ère} analyse intermédiaire de SG, une 2^{ème} analyse intermédiaire était prévue après survenue de 211 événements (soit 83% du nombre total d'événements attendus pour l'analyse finale).

^k La survie sans progression (SSP) a été évaluée selon deux définitions (avec/sans censure des patients ayant reçu un traitement antitumoral ultérieur). Selon la définition principale de la SSP, les patients ayant reçu un traitement antitumoral ultérieur avant progression ou en l'absence de progression tumorale documentée étaient censurés à la date de la dernière évaluation précédant le début de ce traitement antitumoral.

Au total, 638 patients (319 dans chaque groupe) devaient être randomisés. La proportion de patients à pronostic favorable était limitée à 25% de l'effectif total. L'analyse finale de la SSP ne pouvait avoir lieu qu'après respect des conditions suivantes :

- Suivi d'au minimum 8 mois pour tous les patients randomisés
- Survenue d'au moins 283 événements de SSP (soit une puissance de 90% de détecter un HR de SSP = 0,68)
- Survenue d'au moins 149 décès (soit une puissance de 66% de détecter un HR de SG = 0,60).

Méthode d'analyse des critères de jugement

Les courbes de SSP et de SG ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison de la SSP et de la SG entre les 2 groupes a été effectuée par un test du log-rank stratifié sur les critères de randomisation.

Les Hazard Ratio (HR) ont été estimés en utilisant un modèle de Cox à risques proportionnels stratifié sur les critères de randomisation, avec le traitement comme unique covariable.

Les taux de réponse objective (TRO) ont été accompagnés de l'IC 95% calculé selon la méthode de Clopper et Pearson. La comparaison entre les deux groupes a été effectuée par un test de Cochrane-Mantel-Heanszel stratifié.

Analyse de sensibilité

Des analyses de sensibilité ont été effectuées en prenant en compte la SSP évaluée par l'investigateur. En outre, des analyses de la SSP ont été effectuées en utilisant un modèle de régression de Cox multivarié et un test du log-rank non-stratifié.

Analyses en sous-groupe

Des analyses en sous-groupe ont été menées à titre exploratoire sur le critère principal (SSP) et les deux critères secondaires hiérarchisés (SG et TRO).

Séquence hiérarchique

Le critère de jugement principal (SSP) et les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés (SG et TRO) ont été testés de manière séquentielle :

- Si le test sur le critère principal (SSP) était statistiquement significatif, le test sur le critère de SG pouvait être effectué.
- Si le test sur le critère secondaire hiérarchisé de SG était statistiquement significatif (à l'occasion d'une analyse intermédiaire ou de l'analyse finale – la première de ces analyses démontrant la significativité), le test sur le critère de TRO pouvait être effectué.

Contrôle du risque alpha

Le risque alpha global de l'étude a été de 0,05 (bilatéral). Le protocole prévoyait de tester la SSP au seuil de 0,05 (test bilatéral) sans analyse intermédiaire et de tester la SG au seuil de 0,05 (test bilatéral) avec deux analyses intermédiaires.

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

- Le critère principal (SSP) et les critères secondaires (SG et TRO) ont été testés de manière séquentielle et hiérarchisée. Le critère de SG ne pouvait être testé que si le test sur la SSP était statistiquement significatif. Le critères de TRO ne pouvait être testé que si le test sur la SG était statistiquement significatif.
- Deux analyses intermédiaires de la SG étaient prévues au protocole. Une fonction de dépense du risque alpha a été utilisée (méthode de O'Brien et Fleming). Les seuils de significativité statistique (test bilatéral) pour la première et la seconde analyse intermédiaire ainsi que pour l'analyse finale étaient respectivement de $\alpha = 0,011$, $\alpha = 0,025$ et $\alpha = 0,041$.

Population d'analyse

Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population ITT, définie comme l'ensemble des patients randomisés selon leur groupe de randomisation (après exclusion des patients du groupe nivolumab + cabozantinib + ipilimumab dont l'inclusion a été interrompue).

Les analyses de tolérance ont été réalisées sur la population ayant reçu au moins une dose du traitement prévu (population pour analyse de la tolérance).

Principaux amendements au protocole

Méthode d'analyse des résultats

Amendement 1 (18 décembre 2017) :

- Arrêt des inclusions dans le troisième bras (bras B : nivolumab + cabozantinib + ipilimumab) et mise à jour correspondante du plan statistique. Les 50 participants déjà randomisés dans le bras B ont continué le traitement initialement prévu mais n'ont pas été inclus dans les analyses. Ce changement a été motivé par la démonstration d'une supériorité de l'association nivolumab + ipilimumab versus sunitinib sur la survie globale dans l'étude CA209214 chez des patients de mauvais pronostic ou de pronostic intermédiaire.
- Possibilité d'inclure des patients à risque favorable, dans la limite de 25% de l'effectif.

Amendement 2 (3 mai 2019) :

- Ajustement du calendrier des analyses intermédiaires de la SSP et de la SG. Mise à jour de l'hypothèse de Hazard Ratio (HR) de SG passant de 0,76 à 0,70. Le nombre de patients randomisés est passé de 290 à 319 par groupe.
- L'analyse intermédiaire du taux de réponse objective (TRO) a été supprimée et le risque alpha correspondant de 0,001 a été réaffecté à l'analyse principale de la SSP.

Résultats :

► Effectifs

Au total 701 patients ont été randomisés dont 323 patients dans le groupe (cabozantinib + nivolumab), 328 patients dans le groupe sunitinib et 50 patients dans le groupe (cabozantinib + nivolumab + ipilimumab). L'inclusion dans ce dernier groupe a été interrompue par amendement au protocole et les données de ce groupe ont été exclues de la population d'analyse.

Les patients du groupe (cabozantinib + nivolumab) et du groupe sunitinib ont été randomisés selon un ratio (1 :1) pour recevoir :

- soit du cabozantinib par voie orale à la dose de 40 mg une fois par jour en association avec du nivolumab 240 mg administré par voie intraveineuse toutes les 2 semaines (n = 323),
- soit du sunitinib à la dose de 50 mg par jour par voie orale, pendant 4 semaines suivi de 2 semaines sans traitement (n = 328).

Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable (avec un maximum de 2 ans d'administration pour le nivolumab).

Selon le protocole, une réduction de dose était permise pour le cabozantinib et le sunitinib mais pas pour le nivolumab.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion les patients avaient un âge médian de 61 ans avec 38,4 % ≥ 65 ans et 9,5 % ≥ 75 ans et étaient principalement de sexe masculin (73,9 %). Le score de performance de Karnofsky (KPS) a été de 70/80 pour une proportion de patients de 23,2% et de 90/100 pour une proportion de patients de 76,5 %. Environ une moitié des patients (52,2%) était au stade métastatique et l'autre moitié au stade localement avancé (45,8%). La répartition des patients par catégorie de risque IMDC a été de 22,6 % dans le groupe de bon pronostic, 57,6 % dans le groupe de pronostic intermédiaire et 19,7 % dans le groupe de mauvais pronostic. Les patients ont été inclus indépendamment de leur taux d'expression de PD-L1. A l'inclusion, 72,5 % des patients avaient une expression de PD-L1 <1 % ou indéterminée et 24,9 % des patients avaient une expression de PD-L1 ≥ 1 %. A noter que 11,5 % des patients avaient des tumeurs avec une composante sarcomatoïde (tumeur autorisée par les critères d'inclusion).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude CheckMate 9ER

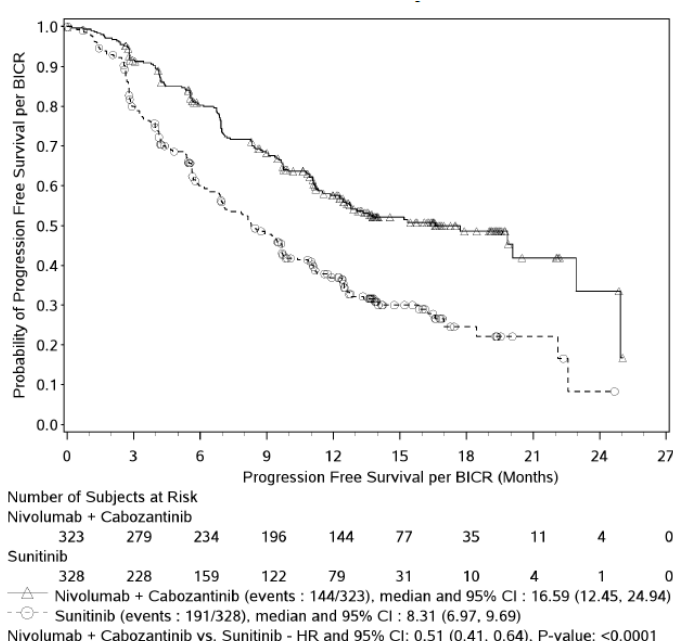
	Cabozantinib + nivolumab (N=323)	Sunitinib (N=328)	Total (N=651)
Age (années)			
Médiane (min-max)	62,0 (29-90°)	61,0(28-86)	61,0 (28-90)
< 65 ans, n (%)	191 (59,1)	210 (64,0)	401 (61,6)
≥ 65 ans, n (%)	132 (40,9)	118 (36,0)	250 (38,4)
Sexe, n (%)			
Hommes	249 (77,1)	232 (70,7)	481 (73,9)
Femmes	74 (22,9)	96 (29,3)	170 (26,1)
Type, n (%)			
Caucasien	267 (82,7)	266 (81,1)	533 (81,9)
Asiatique	26 (8,0)	25 (7,6)	51 (7,8)
Africain/Afro-américain	1 (0,3)	4 (1,2)	5 (0,8)
Autres	29 (8,9)	32 (6,7)	61 (9,4)
Non rapporté	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Zone géographique, n (%)			
Amérique du Nord/Europe	158 (48,9)	161 (49,1)	319 (49,0)
Autre	165 (51,1)	167 (50,9)	332 (51,0)
Score de performance de Karnofsky, n (%)			
90/100	257 (79,6)	241 (73,4)	498 (76,5)
70/80	66 (24,0)	85 (25,9)	151 (23,2)
Non rapporté	0	2 (0,6)	2 (0,3)
Score pronostic IMDC			
Favorable (0)	74 (22,9)	73 (22,3)	147 (22,6)
Intermédiaire (1-2)	189 (58,5)	186 (56,7)	375 (57,6)
Défavorable (3-6)	60 (18,6)	68 (20,7)	128 (19,7)
Non rapporté	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Statut PD-L1, n (%)			
≥1%	81 (25,1)	81 (24,7)	162 (24,9)
<1%	232 (71,8)	240 (73,2)	472 (72,5)
Non rapporté	10 (3,1)	7 (2,1)	17 (2,6)
Sites des métastases, n (%)			
Poumon	238 (73,7)	249 (75,9)	487 (74,8)
Ganglion lymphatique	130 (40,2)	131 (39,9)	261 (40,1)
Os	78 (24,1)	72 (22,0)	150 (23,0)
Foie	73 (22,6)	53 (16,2)	126 (19,4)
Glande surrénale	36 (11,1)	36 (11,0)	72 (11,1)
Nombre de sites présentant au moins une lésion, n (%)			
1	63 (19,5)	69 (21,0)	132 (20,3)
2	94 (29,1)	93 (28,4)	187 (28,7)
3	84 (26,0)	87(26,5)	171 (26,3)
4	47 (14,6)	51 (15,5)	98 (15,1)
≥ 5	34 (10,5)	25 (7,6)	59 (9,1)
Contingent sarcomatoïde, n (%)			
Oui	34 (10,5)	41 (12,5)	75 (11,5)
Non	279 (86,4)	278 (84,8)	557 (85,6)
Non rapporté	10 (3,1)	9 (2,7)	19 (2,9)
Délai entre le diagnostic et la randomisation n (%)			
< 1 an	210 (65,0)	214 (65,2)	424 (65,1)
≥ 1 an	112 (34,7)	111 (33,8)	223 (34,3)
Non rapporté	1 (0,3)	3 (0,9)	4 (0,6)
Stade du carcinome rénal au diagnostic, n (%)			
Stade IV	167 (51,7)	173 (52,7)	340 (52,2)
Hors stade IV	150 (46,4)	148 (45,1)	298 (45,8)
Non rapporté	6 (1,9)	7 (2,1)	13 (2,0)
Antécédents de traitements non pharmacologiques, n (%)			

Néphrectomie	222 (68,7)	233 (71,0)	455 (69,9)
Radiothérapie	46 (14,2)	45 (13,7)	91 (14,0)

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

A la date de l'analyse principale de la SSP (30 mars 2020), avec une durée médiane de suivi de 15,70 mois dans le bras cabozantinib + nivolumab et de 14,59 mois dans le bras sunitinib, 335 événements (progression ou décès) ont été observés. La médiane de SSP a été de 16,59 mois IC_{95%} [12,45 ; 24,94] dans le groupe cabozantinib + nivolumab versus 8,31 mois IC_{95%} [6,97 ; 9,69] dans le groupe sunitinib, soit un gain absolu de + 8,28 mois en faveur du groupe cabozantinib + nivolumab, HR = 0,51 ; IC_{95%} [0,41 ; 0,64] ; p<0,0001

Figure 1 : Survie sans progression évaluée par un CRI (population ITT) – Etude CheckMate 9ER



Les analyses de sensibilité sur la SSP évaluées par le CRI ont été cohérentes avec celles de l'analyse principale (non détaillées dans ce document).

Analyses en sous-groupes

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses en fonction des sous-groupes à l'exception du sous-groupe des sujets ≥85 ans et des sujets asiatiques.

Ces 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 suggèrent une amélioration de la SSP dans le groupe du cabozantinib en association avec le nivolumab par rapport au groupe du sunitinib, quel que soit le pronostic (HR<1 cf. Annexe).

Ces résultats exploratoires suggèrent également une amélioration de la SSP quelle que soit l'expression tumorale du PD-L1 (HR <1 cf. Annexe).

► **Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses (hiérarchisation)**

1- Survie globale (population ITT)

A la date du 30 mars 2020, 1^{ère} analyse intermédiaire de la survie globale, les durées minimum de suivi et médiane de suivi de la survie globale étaient respectivement de 10,6 mois et 18,1

mois. Au total, 166 décès ont été observés dont 67 dans le groupe cabozantinib + nivolumab et 99 dans le groupe sunitinib. La médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des deux groupes. Une amélioration statistiquement significative de la survie globale a été démontrée dans le groupe cabozantinib + nivolumab par rapport au groupe sunitinib, HR = 0,60 ; IC 98,89% [0,40 ; 0,89] ; p=0,001 (inférieur au seuil prévu p=0,011)

Cette analyse intermédiaire étant significative, elle a été considérée comme l'analyse principale de la survie globale conformément au plan d'analyse statistique de l'étude et le critère suivant (taux de réponse objective) a été analysé selon la procédure de hiérarchisation prédéfinie.

2- Taux de réponse objective (ORR) évalué par un CRI

A la date de la l'analyse principale (30 mars 2020), le taux de réponse objective évalué par le CRI a été dans le groupe cabozantinib + nivolumab de 55,7 % IC 95 % [50,1- 61,2] dont 8% de réponse complète et dans le groupe sunitinib de 27,1 % IC 95 % [22,4-32,3] dont 4,6% de réponse complète (p <0,0001).

► Critères de jugement secondaires exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires :

▪ Délai d'obtention de la réponse

Chez les patients répondeurs, le délai médian d'obtention de la réponse tumorale a été respectivement de 2,83 mois dans le groupe cabozantinib + nivolumab et de 4,17mois dans le groupe sunitinib.

▪ Durée de la réponse

La durée médiane de réponse observée a été de 20,17 mois dans le groupe cabozantinib + nivolumab et de 11,47 mois dans le groupe sunitinib.

► Traitements ultérieurs

A la date de l'analyse principale (30 mars 2020), 61/323 (18,9%) patients du groupe cabozantinib + nivolumab et 108/328 patients (32,9%) du groupe sunitinib ont reçu un traitement anticancéreux ultérieur (radiothérapie, chirurgie et/ou traitement systémique).

Un traitement systémique ultérieur a été administré chez 36/323 patients (11,1%) du groupe cabozantinib + nivolumab et 91/328 patients (27,7%) du groupe sunitinib. Il s'agissait d'un traitement par anti-PD1/anti-PD-L1 dans 2,8 % des cas dans le groupe cabozantinib + nivolumab et dans 20,4% des cas dans le groupe sunitinib. Le pourcentage de patients ayant reçu un traitement antiangiogénique était similaire dans les groupes cabozantinib + nivolumab et sunitinib (9,6% contre 10,7%).

Analyse de suivi additionnelle

A la demande de l'EMA une analyse additionnelle a été effectuée avec un plus long suivi. Les résultats d'efficacité issus de cette analyse de suivi réalisée avec une date d'extraction des données au 10 septembre 2020 (soit un suivi additionnel de 5,4 mois correspondant à un suivi médian pour la survie globale de 23,5 mois) sont rapportés sur la SG et la SSP à titre informatif :

Les résultats suggèrent un HR de la SSP de 0,52 (IC 95 % : 0,43 ; 0,64) et un HR de la SG de 0,66 (IC 95 % : 0,50 ; 0,87). Les données de survie globale restent immatures avec une médiane de SG non atteinte dans le groupe cabozantinib + nivolumab et de 29,5 mois dans le groupe sunitinib. Les données d'efficacité actualisée (SSP et SG) dans les sous-groupes de catégories de risque IMDC et des niveaux d'expression de PD-L1 ont confirmé les résultats initiaux.

8.1.2 Autres données : méta-analyse en réseau

En l'absence de comparaison directe liée au développement concomitant des associations comportant une immunothérapie, une comparaison indirecte (méta-analyse en réseau) non publiée a été fournie. Cette méta-analyse compare l'association cabozantinib + nivolumab à d'autres alternatives de traitement de 1^{ère} ligne du carcinome à cellules rénales en termes de survie sans progression et survie globale.

Une revue systématique de la littérature a été réalisée sur les bases MEDLINE, EMBASE, et Cochrane et a été complétée par une recherche manuelle sur les bases d'essais cliniques (clinicaltrials.gov).

Une sélection des études avec des comparateurs utilisés en France a été effectuée.

Au total, 6 études comparatives ont été retenues pour être intégrées dans le réseau : VEG105192, SUTENT, CheckMate 214, COMPARZ, KEYNOTE 426, CheckMate 9ER.

Un modèle à effet fixe et aléatoire a été utilisé pour la comparaison des HR et un modèle à effet aléatoire a été utilisé pour la comparaison des courbes de survie (survie globale et sans progression).

Concernant la réalisation de la cette méta-analyse en réseau, les réserves suivantes peuvent être émises :

- le choix des comparateurs est discutable. Pour les patients en première ligne de traitement du CCR dans l'indication revendiquée, l'exclusion des études incluant notamment les comparateurs bevacizumab, interféron et temsirolimus est discutable.
- 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.
- une hétérogénéité en termes de caractéristiques (risques, facteurs pronostics, âge des patients, score de performance) des patients inclus dans les études ou des différences de doses et régimes dans les études ne peut être écartée,
- la qualité des études sélectionnées n'a pas été analysée de façon détaillée dans le rapport, et en particulier le degré de complétude (le pourcentage de données manquantes) et/ou comment la gestion ou le remplacement de ce type de données ont été effectués,
- le critère de jugement de survie sans progression a pu différer lors des analyses principales dans les études (évaluée par l'investigateur ou par un comité de relecture indépendant, fréquence des évaluations différente par imagerie) et de nombreux essais comportaient des données immatures dans lesquels les durées médianes, en particulier de SG, n'étaient pas atteintes ou indisponibles.
- aucune mise en perspective en termes de tolérance pour ces traitements n'a été proposée dans cette comparaison indirecte.

Au total, les résultats disponibles sont empreints d'incertitudes et ne permettent pas de hiérarchiser les traitements entre eux ni de quantifier l'apport de l'association cabozantinib + nivolumab par rapport aux alternatives disponibles dans l'indication revendiquée.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude CHECKMATE 9ER dans des analyses exploratoires à l'aide de l'échelle FCSI-19 (Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index), échelle d'évaluation spécifique de la qualité de vie dans le cancer du rein et les questionnaires de l'échelle EQ-5D-3L, échelle générique de qualité de vie.

La qualité de vie a été un critère exploratoire dans cette étude réalisée en ouvert. De ce fait aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats et ces résultats ne seront pas présentés.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Etude CHECKMATE 9ER

► **A la date d'extraction de base du 30/03/2020 (analyse principale)**

La durée minimale de suivi des patients a été de 10,6 mois (médiane de suivi de 18,1 mois).

La tolérance a été évaluée chez la population de patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement, soit 320 patients dans chaque groupe de traitement.

La proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) a été de 99,7% dans le groupe nivolumab + cabozantinib et de 99,1% dans le groupe sunitinib)

Evènements indésirables (EI) les plus fréquents

Les EI les plus fréquents ($\geq 30\%$ dans l'un des groupes) ont été : diarrhée (63,8% dans le groupe cabozantinib + nivolumab et 47,2% dans le groupe sunitinib), érythrodysesthésie palmo-plantaire (40,0% vs. 40,6%), hypertension artérielle (34,7% vs. 37,2%), hypothyroïdie (34,1% vs. 29,4%), fatigue (32,2% vs. 34,7%), nausées (26,6% vs. 30,6%).

Les EI suivants ont été rapportés avec une fréquence plus élevée sous l'association cabozantinib + nivolumab que sous chacun de ces traitements administrés en monothérapie, suggérant un possible effet additif : diarrhée, augmentation des ALAT/ASAT, hypothyroïdie et éruption cutanée.

Evènements indésirables (EI) de grades 3-4

La proportion de patients ayant présenté un EI de grade 3-4 a été de 70,3% (n=225) dans le groupe nivolumab + cabozantinib et de 65,3% (n=209) dans le groupe sunitinib.

Les EI de grade 3-4 les plus fréquents ($\geq 5\%$ dans l'un des groupes) ont été : hypertension artérielle (12,5% dans le groupe cabozantinib + nivolumab vs. 13,1% dans le groupe sunitinib), hyponatrémie (9,4% vs. 5,9%), érythrodysesthésie palmo-plantaire (7,5% vs. 7,5%), diarrhée (6,9% vs. 4,4%), augmentation de la lipase (6,3% contre 4,7%), hypophosphatémie (5,9% contre 1,3%), élévation des ALAT (5,3% vs. 2,2%) et neutropénie (0,3% vs. 5,0 %).

Evènements indésirables (EI) graves

La proportion de patients ayant présenté un EI grave a été de 46,3% (n=148) dans le groupe nivolumab + cabozantinib et de 39,7% (n=127) dans le groupe sunitinib.

Evènements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

La proportion de patients ayant présenté un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement a été de 19,7% (n=63) dans le groupe nivolumab + cabozantinib et de 16,9% (n=54) dans le groupe sunitinib.

Les EI les plus fréquents ont été :

-dans le groupe cabozantinib + nivolumab : augmentation des ALAT (1,9 %), augmentation des ASAT (1,6 %), protéinurie (1,6 %), insuffisance surrénale (0,9 %), progression de tumeur maligne (0,9 %) et pneumonie (0,9 %) ;

-dans le groupe sunitinib : progression de tumeur maligne (2,2%), protéinurie (1,9%), augmentation des ALAT (0,9%), augmentation des ASAT (0,9%), augmentation de la bilirubine sanguine (0,9%) et érythrodysesthésie palmo-plantaire (0,9%).

Décès

Dans le groupe nivolumab + cabozantinib, un décès (un cas de perforation intestinale) a été considéré comme lié à la toxicité du traitement et deux décès (un cas de détresse respiratoire et un cas de pneumonie avec insuffisance respiratoires aiguë) dans le groupe sunitinib.

Evènements indésirables d'origine immunologique

Les événements indésirables d'origine immunologique ont été définis comme les événements indésirables survenus au cours des 100 jours suivant la dernière administration du traitement

étudié (indépendamment du lien de causalité) et ayant nécessité une prise en charge par traitement immunomodulateur (sauf pour les EI endocriniens), en présence d'une composante de nature immunitaire ou en l'absence d'une étiologie alternative claire.

La majorité de ces EI ont été de grade 1-2 ; les plus fréquemment rapportés étaient :

- Dans le groupe cabozantinib + nivolumab : hypothyroïdie/thyroïdite (25,3%), hépatite (10,0%) et éruption cutanée (10,0%)
- Dans le groupe sunitinib : hypothyroïdie/thyroïdite (9,7%) et hépatite (2,2%)

Événements indésirables d'intérêt particulier

Les événements indésirables d'intérêt particulier ont été rapportés dans les proportions suivantes :

- EI endocriniens : 142 (44,4%) dans le groupe nivolumab + cabozantinib et 113 (35,3%) dans le groupe sunitinib, dont respectivement 8 (2,5%) et 1 (0,3%) de grades 3-4
- EI gastro-intestinaux : 206 (64,4%) dans le groupe nivolumab + cabozantinib et 151 (47,2%) dans le groupe sunitinib, dont respectivement 23 (7,2%) et 14 (4,4%) de grades 3-4
- EI hépatiques : 141 (44,1%) dans le groupe nivolumab + cabozantinib et 83 (25,9%) dans le groupe sunitinib, dont respectivement 36 (11,3%) et 17 (5,3%) de grades 3-4
- EI pulmonaires : 17 (5,3%) dans le groupe nivolumab + cabozantinib et 2 (0,6%) dans le groupe sunitinib, dont respectivement 5 (1,6%) et 2 (0,6%) de grades 3-4
- EI rénaux : 59 (18,4%) dans le groupe nivolumab + cabozantinib et 52 (16,3) dans le groupe sunitinib, dont respectivement 7 (2,2%) et 4 (3%) de grades 3-4
- EI cutanés : 216 (67,5%) dans le groupe nivolumab + cabozantinib et 159 (49,7) dans le groupe sunitinib, dont respectivement 35 (10,9%) et 24 (7,5%) de grades 3-4
- EI d'hypersensibilité/ réactions à la perfusion : 11 (3,4%) dans le groupe nivolumab + cabozantinib et 6 (1,9%) dans le groupe sunitinib dont respectivement 0 et 2 (0,6%) de grades 3-4.

► **Extraction de base du 10/09/2020 (analyse de suivi)**

A cette date d'extraction, la durée minimale de suivi des patients était de 16,0 mois (médiane de suivi de 23,5 mois).

Les proportions de patients rapportées avec des EI ont été de 99,7% vs. 99,1%, avec des EI de grade 3-4 de 78,4% vs. 73,1%, et avec des EI graves de 48,4% vs. 40,9%. Parmi les nouveaux décès rapportés trois décès dans le groupe nivolumab + cabozantinib ont été attribués à une cause « autre » et 10 décès dans le groupe sunitinib avaient une cause inconnue. Aucun nouveau décès n'a été considéré lié à la toxicité du traitement.

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

► **CABOMETRYX (cabozantinib)**

Le résumé des risques du PGR de CABOMETRYX (cabozantinib) version 5.1 du 22/02/2021 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> -Perforation gastro-intestinale - Fistule gastro-intestinale et non gastro-intestinale - Événements thromboemboliques - Hémorragie (grades ≥3) - Complications des plaies - Syndrome d'encéphalopathie réversible postérieure - Ostéonécrose
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale - Hépatotoxicité - Embryotoxicité - Carcinogénicité
Informations manquantes	Aucune

Une étude additionnelle est incluse dans le cadre du PGR et présentée dans le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** avec les dates prévisionnelles de mise à disposition :

Tableau 2 : Etudes additionnelles de Pharmacovigilance planifiées/en cours dans le cadre du PGR

Études / activité (type et numéro d'étude)	Objectifs	Préoccupations de Tolérance/Efficacité adressées	Dates prévisionnelles de soumission de rapport final
Etude prospective non interventionnelle du cabozantinib chez les patients adultes après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).	Objectif principal est de décrire les interruptions, réductions, ou modifications de doses, liées aux événements indésirables en pratique clinique lors d'une utilisation en seconde, troisième ou lignes ultérieures de traitement	Evaluation de la balance bénéfique/risque des risques identifiées ou potentiels.	Q3 2022

► OPDIVO (nivolumab)

Le résumé des risques du PGR de OPDIVO (nivolumab) version 17.2 du 11/03/2021 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique - Colite d'origine immunologique - Hépatite d'origine immunologique - Néphrite ou dysfonction rénale d'origine immunologique - Endocrinopathie d'origine immunologique - Evénements indésirables cutanés d'origine immunologique - Autres effets indésirables d'origine immunologique - Réactions sévères à la perfusion
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité embryo-fœtale - Immunogénicité - Complications d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) après une exposition antérieure au nivolumab - Risque de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) avec nivolumab après allogreffe
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Patients avec insuffisance hépatique sévère et/ou insuffisance rénale sévère - Patients avec maladie auto-immune - Patients recevant déjà un traitement immunosuppresseur systémique avant le début du traitement par nivolumab

Deux études additionnelles sont incluses dans le cadre du PGR et présentées dans le tableau 3 avec les dates prévisionnelles de mise à disposition :

Tableau 3 : Etudes additionnelles de Pharmacovigilance planifiées/en cours dans le cadre du PGR

Études / activité (type et numéro d'étude)	Objectifs	Préoccupations de Tolérance/Efficacité adressées	Dates prévisionnelles de soumission de rapport final
--	-----------	--	--

<p>CA209835 : Registre de patients qui ont reçu une greffe allogénique de GCSH après une exposition antérieure au nivolumab</p>	<p>Évaluer les complications liées à la greffe après une exposition au nivolumab</p>	<p>Évaluation en vie réelle de l'évolution de la greffe allogénique de GCSH après une exposition antérieure au nivolumab</p>	<p>Q4 2022</p>
<p>CA209234 : Conditions d'utilisation, tolérance et efficacité du nivolumab en pratique de routine en oncologie</p>	<p>Évaluer les conditions d'utilisation, de tolérance et d'efficacité du nivolumab, et la prise en charge des risques importants identifiés de nivolumab chez des patients atteints de cancer bronchique ou de mélanome, en pratique de routine en oncologie</p>	<p>Profil de tolérance d'utilisation en vie réelle, prise en charge et détection d'événements indésirables de type immunologique, pneumonie interstitielle, colite, hépatite, néphrite ou anomalie rénale, endocrinopathie, éruption cutanée, et autres réactions immunologiques (uvéite, pancréatite, démyélinisation, syndrome de Guillain-Barré, syndrome myasthénique, encéphalite, myosite, myocardite, rhabdomyolyse, rejet de greffe d'organe solide et syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada) et réactions au site d'injection</p>	<p>Q4 2024</p>

8.3.3 Données issues des PSUR

▮ CABOMETRYX (cabozantinib)

Aucun PSUR/PBRER n'a été fourni pour CABOMETRYX (cabozantinib).

▮ OPDIVO (nivolumab)

Le laboratoire a fourni les données de tolérance du PBRER n°10 de OPDIVO (nivolumab) couvrant la période du 04/07/2019 au 03/07/2020.

Au cours de cette période, cinq signaux ont été identifiés et clôturés : lymphohistiocytose hémophagocytaire, anémie hémolytique auto-immune, péricardite, lichen scléreux et thromboses veineuses. Un signal n'a pas été clôturé et est en cours d'évaluation : fasciites à éosinophiles.

Le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque du nivolumab restait inchangé dans les indications approuvées.

8.3.4 Données issues du RCP

▮ CABOMETRYX (cabozantinib)

Le paragraphe 4.8 (Effets indésirables) du RCP du CABOMETRYX (Cabozantinib) indique :
« Résumé du profil de sécurité

Lorsque le cabozantinib est administré en association avec le nivolumab, se référer au RCP du nivolumab avant l'initiation du traitement. Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du nivolumab en monothérapie, se référer au RCP du nivolumab.

Dans l'ensemble des données relatives au cabozantinib administré à la dose de 40 mg une fois par jour en association avec le nivolumab 240 mg toutes les deux semaines dans le traitement d'un CCR (n = 320), avec un suivi minimal de 16 mois, les effets indésirables graves les plus fréquents (incidence ≥ 1 %) sont : diarrhée, pneumopathie inflammatoire, embolie pulmonaire, pneumonie, hyponatrémie, fièvre, insuffisance surrénalienne, vomissement, déshydratation.

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 25 %) étaient : diarrhée, fatigue, érythrodysesthésie palmo-plantaire, stomatite, douleur musculosquelettique, hypertension, éruption cutanée,

hypothyroïdie, appétit diminué, nausée, douleur abdominale. La majorité des effets indésirables étaient légers à modérés (grade 1 ou 2). [...] »

Le paragraphe 4.4 (mises en garde spéciales et précautions d'emploi) du RCP du CABOMETYX (Cabozantinib) indique :

« Lorsque le cabozantinib est administré en association avec le nivolumab chez les patients atteints de CCR avancé, des augmentations des ALAT et ASAT de grades 3 et 4 ont été plus fréquemment rapportées comparativement au cabozantinib en monothérapie (voir rubrique 4.8). Les enzymes hépatiques doivent être surveillées avant le début du traitement et régulièrement tout au long du traitement. Les recommandations de prise en charge médicale pour les deux médicaments doivent être suivies (voir rubrique 4.2 et consulter le RCP du nivolumab). »

► OPDIVO (nivolumab)

Le paragraphe 4.8 (Effets indésirables) du RCP de OPDIVO (nivolumab) indique :

« *Résumé du profil de sécurité*

Lorsque nivolumab est administré en association au cabozantinib, se référer au RCP du cabozantinib avant l'initiation du traitement. Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.

CCR

Dans l'ensemble des données concernant nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines en association au cabozantinib 40 mg une fois par jour dans le CCR (n = 320), avec un suivi minimum de 16,0 mois les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10%) ont été : diarrhée (64,7%), fatigue (51,3%), syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (40,0%), stomatite (38,8%), douleurs musculo-squelettiques (37,5%), hypertension (37,2%), éruption cutanée (36,3%), hypothyroïdie (35,6%), diminution de l'appétit (30,3%), nausée (28,8%), douleurs abdominales (25,0%), dysgueusie (23,8%), infection des voies respiratoires supérieures (20,6%), toux (20,6%), prurit (20,6%), arthralgie (19,4%), vomissement (18,4%), dysphonie (17,8%), céphalées (16,3%), dyspepsie (15,9%), vertiges (14,1%), constipation (14,1%), fièvre (14,1%), œdème (13,4%), spasmes musculaires (12,2%), dyspnée (11,6%), protéinurie (10,9%) et hyperthyroïdie (10,0%). La majorité des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée (Grade 1 ou 2). [...]»

Le paragraphe 4.4 (mises en garde spéciales et précautions d'emploi) du RCP du OPDIVO (nivolumab) indique :

« Lorsque nivolumab est administré en association au cabozantinib, des fréquences plus élevées d'augmentations des taux d'ALAT et d'ASAT de Grades 3 et 4 ont été rapportées comparé au nivolumab administré en monothérapie chez les patients atteints de CCR avancé (voir rubrique 4.8). Les enzymes hépatiques doivent être surveillées avant l'initiation du traitement et de façon régulière pendant le traitement. Les recommandations de surveillance médicale pour les deux médicaments doivent être respectées (voir rubrique 4.2 et se référer au RCP du cabozantinib). [...] »

08.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de l'association CABOMETYX/OPDIVO (cabozantinib/nivolumab), , repose sur les résultats de l'analyse intermédiaire, considérée comme l'analyse principale, de l'étude CHECKMATE 9ER.

L'étude CHECKMATE 9ER est une étude contrôlée, randomisée, en ouvert, ayant comparé l'association cabozantinib + nivolumab au sunitinib réalisée chez 1 096 patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires (au stade avancé ou métastatique) et non traités au préalable. Les patients inclus avaient un bon pronostic pour 22,6 % des patients, un pronostic intermédiaire pour 57,6 % et un mauvais pronostic pour 19,7%. L'âge médian de la population incluse était de 61 ans et il s'agissait principalement de patients de sexe masculin (73,9%). A l'inclusion, 72,5 % des patients avaient une expression de PD-L1 <1 % ou indéterminée et 24,9 % des patients

avaient une expression de PD-L1 ≥ 1 %. A noter que 11,5 % des patients avaient des tumeurs avec une composante sarcomatoïde (tumeur autorisée par les critères d'inclusion).

Au final (après un amendement au protocole), les patients ont été répartis en deux groupes pour recevoir, selon un ratio 1 :1, soit du cabozantinib par voie orale à la dose de 40 mg une fois par jour en association avec du nivolumab 240 mg administré par voie intraveineuse toutes les 2 semaines (n = 323), soit du sunitinib à la dose de 50 mg par jour par voie orale, pendant 4 semaines suivi de 2 semaines sans traitement (n = 328). Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou tolérance inacceptable, avec une durée maximale d'administration de 2 ans pour le nivolumab.

Efficacité (dont qualité de vie)

Lors de l'analyse prévue au protocole du 30 mars 2020 (analyse principale), les résultats d'efficacité rapportés sont les suivants :

- Avec un suivi médian de 15,70 mois dans le bras cabozantinib + nivolumab et de 14,59 mois dans le bras sunitinib, la médiane de SSP évaluée par un CRI (critère principal de jugement) a été de 16,59 mois IC_{95%} [12,45 ;24,94] dans le groupe cabozantinib + nivolumab versus 8,31 mois IC_{95%} [6,97 ; 9,69] dans le groupe sunitinib, soit un gain absolu de + 8,28 mois en faveur du groupe cabozantinib + nivolumab, HR = 0,51 ; IC_{95%} [0,41 ; 0,64] ; p<0,0001
- A cette même date, la médiane de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) n'a été atteinte dans aucun des deux groupes. La supériorité de l'association cabozantinib + nivolumab a été démontrée par rapport au sunitinib : HR = 0,60 ; IC 98,89% [0,40 ; 0,89] ; p=0,001 (inférieur au seuil prévu p=0,011).
- Le taux de réponse objective (critère de jugement secondaire hiérarchisé) le taux de réponse objective évalué par le CRI a été dans le groupe cabozantinib + nivolumab de 55,7 % IC_{95%} [50,1- 61,2] dont 8% de réponse complète et dans le groupe sunitinib de 27,1 % IC_{95%} [22,4- 32,3] dont 4,6% de réponse complète (p <0,0001).
- Aucune conclusion ne peut être retenue en termes de qualité de vie 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 sur ce critère.

Tolérance

A la date d'analyse du 30/03/2020, la durée minimale de suivi des patients était de 10,6 mois (médiane de suivi de 18,1 mois). La proportion d'événements indésirables (EI) graves a été de 46,3% dans le groupe nivolumab + cabozantinib et de 39,7% dans le groupe sunitinib. La proportion de patients ayant présenté un EI de grade 3-4 a été de 70,3% dans le groupe nivolumab + cabozantinib et de 65,3% dans le groupe sunitinib.

La proportion de patients ayant eu un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement a été de 19,7% dans le groupe nivolumab + cabozantinib et de 16,9% dans le groupe sunitinib.

Lors de l'analyse de suivi du 10/09/2020, la durée minimale de suivi des patients était de 16,0 mois (médiane de suivi de 23,5 mois). Les proportions d'EI ont été de 99,7% vs. 99,1%, d'EI graves de 48,4% vs. 40,9% et d'EI de grade 3-4 de 78,4% vs. 73,1%.

Par ailleurs, de nombreuses atteintes d'origines immunologiques (notamment la pneumopathie inflammatoire, la colite inflammatoire et l'hépatite) ont été retenus comme des risques importants dans le PGR.

Discussion

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

- L'étude a été réalisée en ouvert et bien que le critère principal de jugement (SSP) ait été évalué par un CRI, le caractère ouvert peut être un biais notamment dans l'évaluation de la qualité de vie,
- Le comparateur (sunitinib) est considéré comme acceptable au moment de la réalisation de l'étude (2017) mais au regard de la pratique actuelle l'association KEYTRUDA/INLYTA (pembrolizumab/axitinib) est le comparateur le plus pertinent dans l'indication évaluée. Aucune donnée de comparaison directe visant à documenter l'efficacité de l'association nivolumab/ipilimumab versus pembrolizumab/axitinib n'est disponible.

- Cette étude n'a inclus que 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).
- L'absence de donnée permettant de distinguer la part attribuable (efficacité et toxicité) à chaque molécule (cabozantinib/nivolumab), et donc de l'intérêt propre de la combinaison de ces deux molécules par rapport à une monothérapie (cabozantinib ou nivolumab) et ce d'autant que le cabozantinib en monothérapie sur la base de l'étude CABOSUN (étude de phase II) a obtenu un SMR insuffisant (avis CT du 29/02/2021)¹.
- Les événements indésirables graves, et les événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été plus fréquents dans le groupe cabozantinib/nivolumab que dans le groupe sunitinib (46,3% versus 39,7%, et 19,7% versus 16,9% respectivement)
- Les EI de grades ≥ 3 ont été retrouvés plus fréquemment dans le groupe cabozantinib/nivolumab que dans le groupe sunitinib (70,3% versus 65,3%). Les effets indésirables hépatiques (augmentation des ASAT/ALAT) ont été retrouvés avec une incidence plus élevée qu'attendue en association cabozantinib + nivolumab par rapport aux monothérapies.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de l'association cabozantinib + nivolumab sur la morbi-mortalité. L'impact sur la qualité de vie n'est en revanche pas démontré.

En conséquence, l'association cabozantinib + nivolumab apporte une réponse partielle supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

08.5 Programme d'études

8.5.1 Dans d'autres indications

► CABOMETYX (cabozantinib)

D'autres études réalisées avec CABOMETYX (cabozantinib) dans d'autres indications que celle faisant l'objet de la présente demande sont en cours et sont mentionnées ci-après :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Carcinome hépatocellulaire		
COSMIC 312	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert comparant l'efficacité et la sécurité du cabozantinib administré en association avec l'atezolizumab au sorafenib chez des adultes atteints de carcinome hépatocellulaire avancé n'ayant pas reçu de traitement anticancéreux systémique antérieur.	Q3/Q4 2021
Cancer de la prostate		
CONTACT 02	Étude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, comparant l'efficacité et la sécurité du cabozantinib administré en association avec l'atezolizumab par rapport à une 2 ^{ème} hormonothérapie de seconde génération chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration ayant précédemment reçu une première hormonothérapie de seconde génération.	Q4 2022
Cancer du poumon non à petites cellules		
CONTACT 01	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, évaluant l'efficacité et la sécurité de l'atezolizumab administré en association au cabozantinib par rapport à une monothérapie par docétaxel chez	Q4 2022

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à CABOMETYX (cabozantinib) en date du 29 février 2019.

	les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules métastatique, sans mutation de l'EGFR ou translocation de l'ALK, ayant progressé après un traitement à base de platine et d'anticorps anti-PD-L1/PD-1, administrés simultanément ou de façon séquentielle.	
--	---	--

► OPDIVO (nivolumab)

Des études sont en cours avec OPDIVO (nivolumab) dans le carcinome à cellules rénales à différents stades de la prise en charge thérapeutique et/ou en combinaison avec d'autres médicaments que le cabozantinib. Elles sont mentionnées ci-après :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CA2098Y8	Phase IIIb évaluant nivolumab en association à l'ipilimumab versus nivolumab en monothérapie dans le carcinome rénal avancé non prétraité de pronostic intermédiaire/défavorable.	Calendrier en cours de révision
CA209914	Phase III évaluant un traitement adjuvant par nivolumab en monothérapie ou en association à l'ipilimumab versus placebo après une néphrectomie dans le carcinome rénal à haut risque de rechute.	Avril 2023*
CA045011	Phase I/II évaluant le Bempegaldesleukin (NKTR-214) associé au nivolumab et à un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) versus nivolumab et ITK seuls dans le carcinome rénal avancé ou métastatique non prétraité.	Octobre 2024*
WITNESS (CA2099GY)	Etude nationale, prospective, non-interventionnelle, évaluant nivolumab en association à l'ipilimumab (cohorte 2) dans le carcinome rénal avancé en vie réelle.	Mai 2023

*date prévue pour laquelle le dernier patient devrait être examiné pour collecter les données du critère de jugement principal (source : clinical trial.gov).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

Jusqu'en 2005, la prise en charge des patients atteints d'un cancer du rein métastatique reposait essentiellement sur l'utilisation des cytokines. Les thérapies ciblées agissant sur la voie du VEGF ou la voie PI3K/AKT/mTOR se sont par la suite imposées de 2005 à 2018, comme les traitements de référence en 1^{ère} ligne du CCR avancé avec notamment les spécialités SUTENT (sunitinib), VOTRIENT (pazopanib) ainsi que TORISEL (temsirolimus, inhibiteur de mTOR), qui étaient alors les options à privilégier selon le risque pronostic.

Aujourd'hui, avec l'introduction des traitements par immunothérapie, les recommandations européennes (EAU 2021¹³, ESMO 2021¹⁴) et américaines (NCCN 2021¹⁵) préconisent en 1^{ère} ligne, chez les patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires, à un stade avancé, les traitements suivants en fonction du risque pronostic :

- en situation de bon pronostic :

L'immunothérapie avec l'association KEYTRUDA/INLYTA (pembrolizumab/axitinib) ou CABOMETYX/OPDIVO (cabozantinib/ nivolumab) [1A/1B] (niveau de preuve 1 et grade de la recommandation A ou B) est préconisée.

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).

- en situation de pronostic intermédiaire ou mauvais sont :

L'immunothérapie avec les mêmes associations que celles précitées l'association KEYTRUDA/INLYTA (pembrolizumab/axitinib) ou CABOMETYX/OPDIVO (cabozantinib/ nivolumab) ainsi que l'association de OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) sont préconisées en catégorie [1A/1B] (niveau de preuve 1 et grade de la recommandation A ou B). La supériorité de l'association OPDIVO/YERVOY a été établie vis-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 une alternative de traitement dans ces nouvelles recommandations et ce quel que soit le pronostic ;

L'AVASTIN (bevacizumab) **en association à l'interféron**, et l'utilisation **de l'interleukine-2** (IL-2) peuvent encore être utilisés comme option de traitement dans certaines situations cliniques. De la même façon, chez les patients en situation de mauvais pronostic uniquement, **TORISEL** (temsirolimus), est désormais considéré comme une option de traitement chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé et présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique.

Place de l'association CABOMETYX/OPDIVO (cabozantinib/nivolumab) dans la stratégie thérapeutique :

OPDIVO (nivolumab) en association au cabozantinib est une nouvelle option thérapeutique dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires. Les données disponibles ne permettent pas de définir la

¹³ Bedke J, Albiges L, Capitanio U, Giles RH, Hora M, Lam TB, et al. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Nivolumab plus Cabozantinib Joins Immune Checkpoint Inhibition Combination Therapies for Treatment-naïve Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. mars 2021;79(3):339-42.

¹⁴ 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.

¹⁵ NCCN guidelines. Kidney cancer. V4.2021 - 19/04/2021

place de l'association de CABOMETYX (cabozantinib) et OPDIVO (nivolumab) vis-à-vis des autres associations disponibles :

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

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

En l'absence de données disponibles, la place de OPDIVO (nivolumab) en association au cabozantinib, 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 que à cellules claires.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer du rein à cellules claires est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ 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 CABOMETYX (cabozantinib)/OPDIVO (nivolumab) est important uniquement dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires. Dans le traitement du carcinome rénal à cellules non claires, compte tenu de l'absence de données disponibles, son rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi.
- ▶ 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 identifié apportée par l'association CABOMETYX (cabozantinib)/OPDIVO (nivolumab) en raison :
 - d'un impact démontré sur la morbi-mortalité à court terme par rapport au sunitinib, mais sans données de comparaison versus pembrolizumab + axitinib 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'impact de l'administration de OPDIVO (nivolumab) par voie injectable associé à CABOMETYX (cabozantinib) par voie orale non évalué sur l'organisation des soins,

l'association CABOMETYX (cabozantinib) / OPDIVO (nivolumab) 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 l'association CABOMETRYX/OPDIVO (cabozantinib/nivolumab) est :

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

La Commission donne :

- un avis favorable à l'inscription pour les deux spécialités CABOMETRYX et OPDIVO sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et uniquement pour la spécialité CABOMETRYX sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans : le traitement de 1^{ère} ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires et aux posologies de l'AMM.
- un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de 1^{ère} ligne, au stade avancé, du carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 100%

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'association OPDIVO (nivolumab) au cabozantinib par rapport au sunitinib, considéré comme un comparateur acceptable à la date de réalisation de l'étude CHECKMATE 9ER, avec une durée médiane de suivi de 15,70 mois dans le bras cabozantinib + nivolumab et de 14,59 mois dans le bras sunitinib sur :
 - la survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant (critère de jugement principal) : 16,59 mois vs 8,31 mois en médiane ; HR=0,51 IC95% [0,41 ; 0,64], p<0,0001,
 - la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : la médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes HR=0,60 IC_{98,89%} [0,40 ; 0,89] ; p=0,001,

malgré :

- un surcroît de toxicité de cette association par rapport au sunitinib en termes notamment d'événements indésirables graves (46,3% vs 39,7%), de grades 3-4 (70,3% vs 65,3%) ou entraînant l'arrêt du traitement (19,7% vs 16,9%),
- des données de qualité de vie exploratoires,

la Commission considère que l'association de OPDIVO (nivolumab) au 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.

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

Sans objet

010.3 Population cible

La population cible de l'association CABOMETYX/OPDIVO (cabozantinib/nivolumab) 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 2018¹ ;
- Le carcinome rénal à cellules claires représente 70 à 85% des cancers du rein^{Erreur ! Signet non défini.}, 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%^{16,17,18}. La valeur moyenne d'un tiers sera retenue pour le calcul (soit entre 3 572 et 4 337 patients). Environ 30¹⁷ à 40%¹⁹ 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 l'association CABOMETYX/OPDIVO (cabozantinib/nivolumab) dans le traitement de 1^{ère} ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires est estimée entre 5 500 et 8 000 patients par an.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁶ 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

¹⁷ M. Gross-Goupil, B. Escudier Thérapies ciblées : traitements séquentiels et combinés *Bull Cancer* 2010 ; 97 supplément2

¹⁸ Avis de la commission de la Transparence du 13/01/2010 relatif à AFINITOR

¹⁹ Thuret R et al. Traitement du carcinome rénal métastatique. *Progrès en Urologie* 2011 ; 21 : 233–44

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 04/05/2021 Date d'examen et d'adoption : 22/09/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion Boite de 1 Flacon de 4 ml (CIP : 34009 550 057 9 7) Boite de 1 Flacon de 10 ml (CIP : 34009 550 058 0 3) Boite de 1 Flacon de 24 ml (CIP : 34009 550 555 7 0)
Demandeurs	Bristol Myers Squibb
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p>19/06/2015 (procédure centralisée) AMM initiale : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).</p> <p>20/07/2015 - extension d'indication (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non-à-petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.</p> <p>04/04/2016 (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur ; en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.</p> <p>11/05/2016 (EI) : en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).</p> <p>21/11/2016 (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.</p> <p>28/04/2017 (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.</p> <p>02/06/2017 (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résecable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.</p> <p>30/07/2018 (EI) : en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.</p> <p>11/01/2019 (EI) : en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable.</p> <p>05/11/2020 (EI) : en association à l'ipilimumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.</p> <p>20/11/2020 (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) avancé non résecable, récurrent ou métastatique, après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.</p> <p>13/04/2021 (EI) : en association au cabozantinib, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.</p>

	Engagement dans le cadre de l'AMM : L'AMM est associée à un PGR européen. PGR version (v17.2)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Liste en sus Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) Spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01XC17 nivolumab

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

ANNEXES

Analyses en sous-groupes de l'étude CHECKMATE 9ER

Figure 3.31.2:

Forest Plot of Treatment Effect on Progression Free Survival per BICR in Pre-Defined Subsets - , Primary Definition
- All Randomized Subjects

