

Décision n° 2022.0080/DC/SEM du 17 mars 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité LENVIMA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 17 mars 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité LENVIMA ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire EISAI SAS pour la spécialité LENVIMA, reçue le 18 octobre 2021 ;
Vu la demande d'inscription sur les listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 9 mars 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament LENVIMA dans l'indication « en association avec le pembrolizumab dans le traitement des patientes adultes atteintes de carcinome endométrial avancé ou récidivant présentant une progression de la maladie pendant ou suite au traitement ayant comporté une thérapie à base de platine quelle qu'en soit la ligne et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à la radiothérapie »,

ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire EISAI SAS a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, non rare et invalidante. En effet les taux de survie à 5 ans du carcinome endométrial varient de 80% au stade I à 5% au stade IV.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée. En effet, les monothérapies par doxorubicine et paclitaxel ne sont pas considérées comme des traitements appropriés en raison de données d'efficacité et de tolérance mettant en évidence une perte de chance pour les patientes, par rapport à l'apport de LENVIMA (lenvatinib), en association au pembrolizumab. Concernant les autres comparateurs cliniquement pertinents identifiés (bichimiothérapie à base de platine, oxaliplatine, ifosfamide et hormonothérapie), la Commission estime, en l'absence de standard de traitement validé pour la prise en charge en 2ème ligne et plus et sur avis d'experts, qu'ils ne sont pas des traitements appropriés.
- Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

- Ce médicament est présumé innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge avec une efficacité cliniquement pertinente (gain absolu de 3,4 mois sur la survie sans progression, gain absolu de 6,9 mois sur la survie globale par rapport à une monochimiothérapie par doxorubicine ou paclitaxel dans l'étude 309/KEYNOTE-775. Le plan de développement reposant sur une étude de phase III est adapté par ailleurs. Son profil de tolérance est jugé acceptable.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

LENVIMA 4 mg, gélule

Boîte de 30 gélules (CIP : 34009 300 189 4 1)

LENVIMA 10 mg, gélule

Boîte de 30 gélules (CIP : 34009 300 189 5 8)

du laboratoire EISAI SAS

dans l'indication « en association avec le pembrolizumab dans le traitement des patientes adultes atteintes de carcinome endométrial avancé ou récidivant présentant une progression de la maladie pendant ou suite au traitement ayant comporté une thérapie à base de platine quelle qu'en soit la ligne et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à la radiothérapie. »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La secrétaire générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 17 mars 2022.

Pour le collège :
La présidente,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

Décision n° 2022.0107/DC/SEM du 31 mars 2022 du collège de la Haute Autorité de santé modifiant la décision n° 2022.0080/DC/SEM du 17 mars 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité LENVIMA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 31 mars 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;

Vu l'erreur matérielle figurant dans la décision n°2022.0080/DC/SEM du 17 mars 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité LENVIMA ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

A l'article 1^{er} de la décision n°2022.0080/DC/SEM du 17 mars 2022, les mots « *en association avec le pembrolizumab dans le traitement des patientes adultes atteintes de carcinome endométrial avancé ou récidivant présentant une progression de la maladie pendant ou suite au traitement ayant comporté une thérapie à base de platine quelle qu'en soit la ligne et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à la radiothérapie* » sont remplacés par les mots « *en association au pembrolizumab, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou suite à une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine reçue quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie* ».

Article 2

La secrétaire générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 31 mars 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Lenvatinib****LENVIMA 4 mg et 10 mg****Gélule****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 9 mars 2022**

- **Cancer de l'endomètre**
- **Secteur : hôpital**

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : en association au pembrolizumab, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou suite à une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine reçue quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication(s)	3
3.	Posologie et mode d'administration	3
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2	Existence de traitements appropriés	4
4.3	Mise en œuvre du traitement	6
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	7
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
5.	Conclusions de la Commission	10
6.	Recommandation de la Commission	11
7.	Informations administratives et réglementaires	12

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de LENVIMA (lenvatinib) dans l'indication « en association au pembrolizumab, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, **dont la maladie progresse pendant ou suite à une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine reçue quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie** », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament LENVIMA (lenvatinib) a obtenu une AMM dans la même indication le 26 novembre 2021.

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence¹, elle est en cours d'évaluation.

LENVIMA (lenvatinib) n'a pas fait l'objet d'une autorisation d'accès dérogatoire dans l'indication faisant l'objet de la présente demande.

2. Indications

→ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« LENVIMA, en association au pembrolizumab, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, **dont la maladie progresse pendant ou suite à une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine reçue quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.** »

→ Autres indications ayant l'AMM non concernées par la demande d'autorisation d'accès précoce

« LENVIMA en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (papillaire, folliculaire, à cellules de Hürthle) localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif (IRA) et progressif.

LENVIMA en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable qui n'ont pas reçu de traitement systémique antérieur. »

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP

¹ Pour rappel, le laboratoire doit effectuer cette demande de prise en charge de droit commun dans le mois qui suit l'AMM.

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de LENVIMA (lenvatinib) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Avec en 2018, 8 224 nouveaux cas estimés et 2 415 décès, le cancer de l'endomètre (ou cancer du corps de l'utérus) se situe au 4^{ème} rang des cancers les plus fréquents en France chez la femme².

Les taux de survie à 5 ans varient de 80% au stade I à 5% au stade IV (métastatique). Environ 20% des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique (stade III/IV)³.

Les symptômes du cancer de l'endomètre, non spécifiques, peuvent être à type de métrorragies, ménorragies, leucorrhées ou cystites. En cas de métastases, les symptômes sont liés à leurs localisations (pulmonaire, hépatique, cérébrale ou osseuse).

Comme pour tous cancers, la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre peut être altérée⁴.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, non rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

La prise en charge du cancer de l'endomètre dépend notamment du stade de la maladie et du niveau de risque⁵ :

- Stades localisés (stades I/II) : chirurgie ± un traitement adjuvant par radiothérapie, curiethérapie et/ou une chimiothérapie à base de platine
- Stades avancé (stade III) : chirurgie si résection optimale possible (discutée au cas par cas), radiothérapie/curiethérapie et chimiothérapie à base de platine
- Stade métastatiques (stade IV) ou récurrents : chimiothérapie à base de carboplatine + paclitaxel ou hormonothérapie. Il n'existe pas de donnée de comparaison directe entre la chimiothérapie et l'hormonothérapie. Les recommandations d'experts (faible niveau de preuve) positionnent l'hormonothérapie chez certaines patientes sélectionnées uniquement (RH+, maladie non rapidement évolutive ...).

² Santé Publique France – Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 1 : Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim – Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud> (consulté le 17/01/2022)

³ JEMPERLI – Avis CT du 06/10/2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19308_JEMPERLI_PIC_AVIS%20Def_CT19308.pdf (consulté le 17/01/2022)

⁴ INCa – Qualité de vie. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie> (consulté le 20/01/2022)

⁵ Concin N et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2021

Chez les patientes en stade avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou suite à une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine reçue quel que soit le stade, il n'existe pas de traitement/protocole considéré comme le standard. Les options de traitements sont^{5,6} :

- Une bi-chimiothérapie à base de platine, à privilégier chez les patientes ayant un intervalle sans platine supérieur à 6 mois,
- Une monochimiothérapie par doxorubicine, paclitaxel, oxaliplatine ou ifosfamide

Aucune donnée solide ne permet de hiérarchiser ces protocoles en cas de progression suite à une chimiothérapie à base de platine. Le choix doit prendre en compte l'état général des patientes, les traitements antérieurs, l'intervalle libre sans platine et les éventuelles toxicités.

L'hormonothérapie peut également être utilisée chez les patientes ayant un carcinome de bas grade sans progression rapide.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de LENVIMA (lenvatinib), en association au pembrolizumab, sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, **dont la maladie progresse pendant ou suite à une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine reçue quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.**

4.2.2.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
DEPO- PRODASONE (médroxypro- gestérone) Pfizer	Non	Cancer de l'endomètre de type endométrioïde récidi- vant ou métastatique (500 mg) Traitement des cancers de l'endomètre métasta- tiques après chirurgie lorsque la chimiothérapie n'est pas applicable ou en cas de maladie lentement évolutive avec récepteurs hormonaux positifs ou en cas de sarcome du stroma endométrial de stade I à IV (250 mg/ml)	11/10/2017 (Réévalua- tion)	Faible	-	Oui

⁶ Alexandre J et al. Prise en charge du cancer de l'endomètre métastatique et/ou en rechute. Recommandations 2020 pour la pratique clinique (Colloque de Nice-Saint Paul de Vence). Bull Cancer 2020

Bien que disposant d'une AMM « en monothérapie pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, qui présente une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), en progression après ou pendant une chimiothérapie à base de platine », JEMPERLI (dostarlimab) n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 06/10/2021).

Les spécialités suivantes, utilisées hors AMM chez les patientes en stade avancé ou récidivant et qui progressent pendant ou suite à une chimiothérapie à base de platine et recommandées^{5,6} sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents :

- Bi-chimiothérapie à base de platine, chez les patientes ayant un intervalle sans platine supérieur à 6 mois,
- Monochimiothérapie par doxorubicine, paclitaxel, oxaliplatine ou ifosfamide,

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Soins de support.

→ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à LENVIMA (lenvatinib), en association au pembrolizumab, au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

Les comparateurs cliniquement pertinents cités au paragraphe précédent sont recommandés au même niveau de la stratégie thérapeutique (recommandations ESMO et Saint Paul de Vence, citées précédemment en référence) ou bénéficie d'une AMM (hormonothérapie).

Pour la monothérapie par doxorubicine et par paclitaxel, les données d'efficacité et de tolérance détaillées dans la suite de ce rapport, mettent en évidence une perte de chance pour les patientes, par rapport à l'apport de LENVIMA (lenvatinib), en association au pembrolizumab. **Par conséquent, les monothérapies par doxorubicine et paclitaxel ne sont pas considérées comme des traitements appropriés.**

Concernant les autres comparateurs cliniquement pertinents (bichimiothérapie à base de platine, monochimiothérapie par oxaliplatine ou ifosfamide et hormonothérapie), il n'a pas été retrouvé de donnée permettant de les comparer et de les positionner au regard de l'apport prévisible de LENVIMA (lenvatinib), en association au pembrolizumab. La Commission estime, en l'absence de standard de traitement validé pour la prise en charge en 2^{ème} ligne et plus, que ces autres comparateurs cliniquement pertinents ne sont pas des traitements appropriés (**avis d'experts**).

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

LENVIMA (lenvatinib) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

LENVIMA (lenvatinib), en association au pembrolizumab, constitue une nouvelle option de traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou suite à une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine reçue quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie

4.5.2 Données disponibles

Les données d'efficacité et de tolérance reposent principalement sur les résultats de l'étude 309/KEYNOTE-775 : étude de phase III, ouverte, randomisée versus traitement au choix de l'investigateur (monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel).

4.5.2.1 Efficacité

Méthode

Les objectifs principaux de l'étude étaient de démontrer la supériorité de l'association lenvatinib + pembrolizumab, en termes de survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de relecture indépendant et de survie globale (SG), critères de jugement principaux, en population pMMR (*proficient Mismatch Repair* : sans déficience du MMR) et en population totale (quel que soit le statut MMR : pMMR + dMMR).

Trois critères de jugement ont été hiérarchisés : la SSP, la SG et le taux de réponse objective (ORR), en population pMMR et en population totale. Le risque α a été maintenu à 0,025 (unilatéral) grâce à une analyse hiérarchique (graphique de type Maurer et Bretz) planifiée *a priori*. Deux analyses intermédiaires de survie globale ont également été planifiées *a priori*, en utilisant la méthode de Lan-DeMets + O'Brien-Fleming, pour la définition des seuils. L'analyse principale (unique) de la survie sans progression a été planifiée, *a priori*, lors de la 1^{ère} analyse intermédiaire de survie globale.

Les résultats détaillés ci-dessous sont ceux de cette 1^{ère} analyse intermédiaire de survie globale + analyse principale de la survie sans progression (gel de base de données du 26/10/2020).

Résultats

Au total, 827 patientes ont été randomisées : 411 dans le groupe lenvatinib + pembrolizumab et 416 dans le groupe doxorubicine ou paclitaxel (population ITT). Parmi les 827 patientes, 697 (84%) avaient un statut pMMR.

En population totale (n=827), l'âge médian était de 65 ans (min-max : 30-86), 59% des patientes avaient un stade ECOG 0 et 41% un stade ECOG 1. Le délai médian depuis le diagnostic initial était de 1,9 ans (min-max : 0-26). Les principales histologies étaient endométrioïde (23%), endométrioïde de haut-grade (22%), séreux de haut-grade (16%), endométrioïde de bas-grade (14%) et séreux (11%). Au diagnostic, 30% des patientes étaient FIGO I, 7% FIGO II, 30% FIGO III et 33% FIGO IV. Les sites métastatiques les plus fréquents étaient lymphatiques (54%), abdominaux (40%), pulmonaires (38%) et hépatiques (24%). Au total, **69% des patientes avaient reçu une seule ligne**

systemique antérieure, et 28% deux lignes systemiques antérieures. Près de 78% des patientes ont reçu une seule ligne antérieure de chimiothérapie à base de platine ; et 57% des patientes ont reçu une chimiothérapie dans un contexte adjuvant. Le délai médian depuis la fin de la dernière chimiothérapie était de 8 mois (min-max : 0-100).

A noter que 34% des patients du groupe monothérapie avaient un intervalle libre sans platine ≥ 6 mois. Chez ces patientes, les recommandations préconisent l'utilisation d'une bichimiothérapie à base de platine. Compte tenu des critères d'inclusion (ECOG 0-1, bilan de fonction rénale et hématologique), une contre-indication à une bichimiothérapie à base de platine chez l'ensemble de ces patientes est peu probable. **Par conséquent, le caractère infra-thérapeutique du traitement contrôle proposé chez ces patientes (monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel) peut être discuté. Il ne peut cependant ni être affirmé, ni être écarté.**

Au 26/10/2020, le suivi médian était de 11,8 mois (min-max : 0,3-26,9) en population totale. Les résultats suivants ont été mis en évidence :

Survie sans progression (critère de jugement principal, analyse principale)

- ➔ **Population pMMR : supériorité de l'association lenvatinib + pembrolizumab par rapport à une monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel, en termes de survie sans progression** évaluée par un comité de relecture indépendant : médiane de 6,6 mois (min-max : 5,6-7,4) versus 3,8 mois (min-max : 3,6-5,0), soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 2,8 mois, HR=0,60 [IC95% : 0,50-0,72), $p < 0,0001$ inférieur au seuil prédéfini ;
- ➔ **Population totale : supériorité de l'association lenvatinib + pembrolizumab par rapport à une monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel, en termes de survie sans progression** évaluée par un comité de relecture indépendant : médiane de 7,2 mois (min-max : 5,7-7,6) versus 3,8 mois (min-max : 3,6-4,2), soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 3,4 mois, HR=0,56 [IC95% : 0,47-0,66), $p < 0,0001$ inférieur au seuil prédéfini ;

Survie globale (critère de jugement principal, 1^{ère} analyse intermédiaire devenue analyse principale)

- ➔ **Population pMMR : supériorité de l'association lenvatinib + pembrolizumab par rapport à une monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel, en termes de survie globale** : médiane de 17,4 mois (min-max : 14,2-19,9) versus 12,0 mois (min-max : 10,8-13,3), soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 5,4 mois, HR=0,68 [IC95% : 0,56-0,84), $p = 0,0001$ inférieur au seuil prédéfini ;
- ➔ **Population totale : supériorité de l'association lenvatinib + pembrolizumab par rapport à une monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel, en termes de survie globale** : médiane de 18,3 mois (min-max : 15,2-20,5) versus 11,4 mois (min-max : 10,5-12,9), soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 6,9 mois, HR=0,62 [IC95% : 0,51-0,75), $p < 0,0001$ inférieur au seuil prédéfini ;

Taux de réponse objective (critère secondaire hiérarchisé)

- ➔ **Population pMMR : supériorité de l'association lenvatinib + pembrolizumab par rapport à une monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel, en termes de taux de réponse objective** évaluée par un comité de relecture indépendant : 30% [IC95% : 26-36] versus 15% [IC95% : 12-19], $p < 0,0001$ inférieur au seuil prédéfini ;
- ➔ **Population totale : supériorité de l'association lenvatinib + pembrolizumab par rapport à une monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel, en termes de taux de réponse objective** évaluée par un comité de relecture indépendant : 32% [IC95% : 27-37] versus 15% [IC95% : 11-18], $p < 0,0001$ inférieur au seuil prédéfini ;

Les autres critères de jugement, exploratoires, ne seront pas décrits.

Qualité de vie

Compte de la réalisation d'une étude en ouvert, et de l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples pour ce critère, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie (non décrits).

4.5.2.2 Tolérance

Au 26/10/2020, la population de tolérance comprenait 406 patientes dans le groupe lenvatinib + pembrolizumab et 388 patientes dans le groupe monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel.

Au total, la quasi-totalité (>99%) des patientes a rapporté au moins un événement indésirable (EI), dans chacun des groupes.

La proportion d'EI de grades 3-5 a été de 88% dans le groupe lenvatinib + pembrolizumab et de 73% dans le groupe monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel.

La proportion d'EI graves a été de 53% dans le groupe lenvatinib + pembrolizumab et de 30% dans le groupe monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel.

La proportion d'EI entraînant une modification de dose a été de 94% dans le groupe lenvatinib + pembrolizumab et de 42% dans le groupe monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel.

Les principaux EI d'intérêt particulier associés au pembrolizumab ont été : hypothyroïdie (58%, dont 1% de grades 3-4), hyperthyroïdie (12%, dont 1% de grade 3), colite (5%, dont 2% de grades 3-5).

Les principaux EI d'intérêt particulier associés au lenvatinib ont été : hypothyroïdie (68%, dont 1% de grades 3-4), hypertension (65%, dont 39% de grades 3-4), hépatotoxicité (34%, dont 18% de grades 3-4), protéinurie (30%, dont 6% de grades 3-4), hémorragie (24%, dont 3% de grades 3-5), syndrome main-pied (22%, dont 3% de grade 3), rénaux (18%, dont 4% de grades 3-5).

4.5.2.3 Positionnement vis-à-vis des comparateurs cliniquement pertinents

Les précédentes données ont démontré la supériorité de l'association lenvatinib + pembrolizumab, en termes de survie sans progression, survie globale et taux de réponse objective, par rapport à une monochimiothérapie par doxorubicine ou paclitaxel, chez les patientes atteintes de carcinome endométrial avancé ou récidivant ayant une progression de la maladie pendant ou suite au traitement ayant comporté une thérapie à base de platine quelle qu'en soit la ligne et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à la radiothérapie.

Aucune donnée ne permet en revanche de positionner l'association lenvatinib + pembrolizumab par rapport aux autres comparateurs cliniquement pertinents. Il est donc impossible de conclure quant à l'apport éventuel de l'association lenvatinib + pembrolizumab par rapport à une bichimiothérapie à base de platine, une monochimiothérapie par oxaliplatine ou ifosfamide, ou l'hormonothérapie.

4.5.3 Plan de développement

Compte tenu de la réalisation d'une étude de phase III randomisée versus comparateur actif, ayant permis l'obtention d'une AMM, aucune nouvelle étude n'est planifiée dans la présente indication.

4.5.4 Conclusion

Dans le cadre de la demande d'autorisation d'accès précoce dans une indication validée par l'AMM (en post -AMM) et en prenant en compte :

- la nouvelle modalité de prise en charge constituée par LENVIMA (lenvatinib) en association au pembrolizumab,
- la qualité de la démonstration de sa supériorité par rapport à une monochimiothérapie par doxorubicine ou paclitaxel en termes d'efficacité (gain absolu de 3,4 mois sur la survie sans progression, gain absolu de 6,9 mois sur la survie globale et taux de réponse objective) dans l'étude 309/KEYNOTE-775 de phase III, randomisée en double aveugle ;
- des données suggérant un profil de tolérance acceptable ;
- un plan de développement adapté.

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes de survie globale et de survie sans progression
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
- ☒ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard des critères satisfaits, LENVIMA (lenvatinib) en association au pembrolizumab est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

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

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, non rare et invalidante. En effet, les taux de survie à 5 ans varient de 80% au stade I à 5% au stade IV.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée. En effet, les monothérapies par doxorubicine et paclitaxel ne sont pas considérées comme des traitements appropriés en raison de données d'efficacité et de tolérance mettant en évidence une perte de chance pour les patientes, par rapport à l'apport de LENVIMA (lenvatinib), en association au pembrolizumab. Concernant, les autres comparateurs cliniquement pertinents identifiés (bichimiothérapie à base de platine, monochimiothérapie par oxaliplatine ou ifosfamide et hormonothérapie), la Commission estime, en l'absence de standard de traitement validé pour la prise en charge en 2^{ème} ligne et plus, qu'ils ne sont pas des traitements appropriés (avis d'experts).
- ➔ Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- ➔ LENVIMA (lenvatinib) en association au pembrolizumab, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge avec une efficacité cliniquement pertinente (gain absolu de 3,4 mois sur la survie sans progression, gain

absolu de 6,9 mois sur la survie globale par rapport à une monochimiothérapie par doxorubicine ou paclitaxel dans l'étude 309/KEYNOTE-775. Le plan de développement reposant sur une étude de phase III est adapté par ailleurs. Son profil de tolérance est jugé acceptable.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de LENVIMA (lenvatinib) dans l'indication : en association au pembrolizumab, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou suite à une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine reçue quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 17/12/2021 Date d'examen et d'adoption : 09/03/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	LENVIMA 4 mg, gélule Boîte de 30 gélules (CIP : 34009 300 189 4 1) LENVIMA 10 mg, gélule Boîte de 30 gélules (CIP : 34009 300 189 5 8)
Demandeur	EISAI
AMM	Date pour l'indication concernée (procédure d'octroi) : 26/11/2021 (AMM centralisée) AMM associée à un PGR
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01E Inhibiteurs de protéines kinases L01EX Autres inhibiteurs de protéines kinases L01EX08 lenvatinib

LENVIMA 4 mg et 10 mg, 9 mars 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr



Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social