
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce Lenvima® (lenvatinib)

Rapport n° 1 Période du 17/03/2022 au 26/08/2022

1- Introduction

Le 17/03/2022, la Haute Autorité de Santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP) post-AMM, pour le médicament LENVIMA®, 4 et 10 mg gélule dans l'indication : en association au pembrolizumab, dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 30 mars 2022.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe le 26 novembre 2021.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patientes / prescripteurs

Suivi des patientes

Sur la période concernée, le laboratoire Eisai a reçu des demandes d'accès au lenvatinib pour 436 patientes.

Parmi ces demandes, 433 demandes ont été approuvées, et 3 demandes étaient en attente d'approbation à la date buttoir de fin de période du rapport.

Parmi les 433 patientes qui bénéficiaient d'une demande approuvée, quatre patientes n'ont jamais initié le traitement. Les raisons de non-initiation du traitement rapportées étaient le refus de traitement de la patiente (n=1), une altération de l'état général (n=2) et le décès (n=1).

Pour les 429 patientes qui ont initié le traitement, aucune donnée manquante n'est à déplorer à l'inclusion, et ce, quelle que soit la variable considérée.

Caractéristiques générales des patientes

L'analyse des caractéristiques générales des patientes et de la maladie porte sur un total de 433 patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie et pour lesquelles une demande d'accès au traitement a été autorisée. Du fait de la nature de la pathologie (cancer de l'endomètre), la totalité des patientes incluses sont des femmes.

Au total,

- La population était âgée de 32 à 89 ans, avec une moyenne de $70,1 \pm 8,1$ ans, une médiane de 71 ans et un interquartile de 65 à 75 ans. Aucune patiente pédiatrique n'a été incluse.
- Le poids moyen des patientes était de 69,6 kg pour une taille moyenne de 161 cm.
- L'Indice de Masse Corporelle (IMC) moyen des patientes était de $26,8 \pm 6,3$ kg/m². La répartition des patientes selon les classes d'IMC montrait que 170 patientes (39,3 %) avaient un IMC normal, 127 (29,3 %) étaient en surpoids et 116 (26,8 %) étaient obèses.

Caractéristiques de la maladie

- Comme attendu vis-à-vis des critères d'inclusion, toutes les patientes présentaient un cancer de l'endomètre récidivant ou avancé, avec une maladie évolutive, et n'étaient pas éligibles à la chirurgie ou à la radiothérapie.
- De même, conformément aux critères d'inclusion, la majorité des patientes (94,5 %) présentaient un cancer de l'endomètre de stade IV.
- Les métastases étaient majoritairement localisées dans les ganglions lymphatiques et le péritoine (57,8 % et 52,1 % respectivement), ainsi que dans les poumons (41,4 %).

Caractéristiques des prescripteurs

Sur les 293 prescripteurs qui ont inclus au moins une patiente dans l'accès précoce sur la période considérée, la grande majorité était des oncologues (95,2 % ; n=279).

Leur lieu d'exercice se répartit ainsi¹ :

- 34,8 % d'hôpitaux ou établissements privés ;
- 28,0 % d'hôpitaux publics généraux (CHG) ;
- 20,5 % de centres de lutte contre le cancer (CLCC) ;
- 16,7 % d'hôpitaux universitaires (CHU).

Les régions de France les plus représentées en nombre d'établissements dans cet accès précoce sont l'Île-de-France (15,0 %) suivies de l'Auvergne-Rhône-Alpes (13,7 %), et la Provence-Alpes-Côte-d'Azur (11,6 %). A l'inverse, les régions les moins représentées sont le Centre-Val de Loire (3,8 %), les DROM-COM (1,0 %) et la Corse (0,3 %).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Parmi les 433 patientes pour lesquelles une demande d'accès au traitement a été acceptée, 4 patientes n'ont pas initié le traitement. Conformément aux recommandations de la HAS, l'analyse réalisée porte sur les 429 patientes restantes.

Pour les 429 patientes pour lesquelles un formulaire d'accès au traitement a été complété :

- La totalité des patientes ont reçu lenvatinib en association au pembrolizumab, ce qui est cohérent avec le PUT-RD.
- A l'initiation, la posologie de lenvatinib prescrite était majoritairement 20 mg (84,6 %). 9,3 % des patientes (n=40) ont eu une prescription initiale de 14 mg, 5,6 % ont reçu 10 mg (n=24) et enfin seulement 0,5 % ont reçu une prescription pour 8 mg de lenvatinib (n=2).
- 48,3 % des patientes ont reçu un traitement concomitant en supplément du lenvatinib (quel qu'il soit).

Arrêts de traitement définitifs (selon les fiches d'arrêt de traitement collectées)

Au total, 22 patientes ont arrêté définitivement leur traitement à la date buttoir de fin de période du rapport, d'après les fiches d'arrêt de traitement collectées.

Au moment de l'arrêt du traitement, 54,5 % des patientes étaient traitées à la dose de 20 mg de lenvatinib (n=12), 36,4 % à la dose de 10 mg (n=8) et 9,1 % à la dose de 14 mg (n=2).

¹ Dénomination issue du ministère des Solidarités et de la Santé : <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/finess-extraction-du-fichier-des-etablissements/>.

Les raisons d'arrêt du traitement étaient :

- La progression de la maladie (n=9),
- Le décès de la patiente (n=4), sachant que la moitié des décès étaient dus à la progression de la maladie. Les autres décès étaient dus à un accident vasculaire cérébral ischémique (n=1), considéré en lien avec le lenvatinib et à une hémorragie sous-arachnoïdienne (n=1), évaluée comme non reliée au lenvatinib,
- Le souhait de la patiente (n=1).

c. Données d'efficacité

Conformément au PUT-RD approuvé par la HAS, aucune donnée d'efficacité n'est collectée dans le cadre de cet accès précoce.

d. Données de qualité de vie

Conformément au PUT-RD approuvé par la HAS, aucune donnée de qualité de vie des patientes n'est collectée dans le cadre de cet accès précoce.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Informations générales

Sur la période concernée (17/03/2022 au 26/08/2022), 27 cas évalués comme reliés au lenvatinib ont été enregistrées dans le cadre de l'accès précoce, incluant 12 cas graves et 1 cas d'évolution fatale.

Pour garantir l'exhaustivité des données, les cas collectés via EudraVigilance correspondant à l'utilisation du lenvatinib dans le cancer de l'endomètre (CE) ont été inclus, ainsi que les cas spontanés signalés directement à EISAI pour les patientes traitées par lenvatinib pour un CE.

Nombre de patientes ayant présenté au moins un effet indésirable :

	Période 1 (17/03/2022 au 26/08/2022)
Nombre total	27
Nombre de patientes ayant présentés au moins un effet indésirable non graves	15
Nombre de patientes ayant présentés au moins un effet indésirable graves	12

Nombre total d'effets indésirables rapportés et nombre d'effets indésirables attendus/inattendus :

	Période 1 (17/03/2022 au 26/08/2022)
Nombre d'effets indésirables graves	
Attendus	17
Inattendus	9
Nombre d'effets indésirables non graves	
Attendus	21
Inattendus	7
Nombre total d'effets indésirables	
Attendus	38
Inattendus	16

Les PT (preferred terms) pour les effets indésirables graves ou non graves inattendus sont les suivants :

PT effets indésirables non graves inattendus	PT effets indésirables graves inattendus
Trouble cardiaque	Anémie
Colite ulcéreuse	Hémorroïdes
Cytolyse hépatique	Détérioration générale de la santé physique
Chute	Récidive des symptômes
Sensation de brûlure	Vulvite
Incontinence urinaire	Hyponatrémie
Toux	Trouble de la peau
	Purpura vasculaire

Nombre d'effets indésirables d'issue fatale ou avec mise en jeu du pronostic vital :

	Période 1 (17/03/2022 au 26/08/2022)
Nombre d'effets indésirables d'issue fatale	1
Nombre d'effets indésirables avec mise en jeu du pronostic vital	0

Nombre d'effets indésirables ayant conduit à une modification/interruption/arrêt de traitement :

	Période 1 (17/03/2022 au 26/08/2022)
Nombre d'effets indésirables ayant conduit à une modification du traitement	6
Nombre d'effets indésirables ayant conduit à une interruption du traitement	0
Nombre d'effets indésirables ayant conduit à un arrêt du traitement	19

Les effets ayant conduit à un arrêt du traitement sont les suivants :

- Maux de tête
- Détérioration de l'état de santé physique
- Accident vasculaire cérébral
- Colite ulcéreuse
- Récidive des symptômes
- Hépatotoxicité
- Hématotoxicité
- Augmentation de la fonction hépatique
- Cytolyse hépatique
- Asthénie
- Anémie
- Trouble de la peau
- Purpura vasculaire
- Thrombocytopénie (x2)
- Hyponatrémie
- Hypertension
- Insuffisance rénale
- Trouble cardiaque

Aucune information importante concernant la sécurité du lenvatinib en association avec pembrolizumab n'est apparue au cours de la période concernée dans le cadre de l'utilisation de l'accès précoce.

Situations particulières avec ou sans EI

Aucune situation particulière (erreur médicamenteuse, abus, surdosage, mésusage, interactions médicamenteuses, etc.) n'a été rapportée avec ou sans EI.

3- Conclusion

Dans le cadre de l'accès précoce et au cours de la période concernée (du 17 mars 2022 au 26 août 2022), LENVIMA® en association au pembrolizumab est prescrit dans l'indication concernée conformément à la posologie, le mode d'administration et les contre-indications énoncées dans le Résumé des caractéristiques du produit. Les données recueillies montrent que lenvatinib est très majoritairement prescrit à la dose recommandée de 20 mg.

La population de patientes incluses dans l'AP est représentative de l'ensemble des patientes atteintes du cancer de l'endomètre avancé ou récidivant. Aucune patiente n'a présenté de déviation concernant les critères d'éligibilité. A l'initiation, les métastases sont réparties majoritairement dans les ganglions lymphatiques et les poumons ce qui corrobore avec les localisations les plus fréquemment observées dans le cancer de l'endomètre avancé ou récidivant.

Les centres participants couvrent toutes les régions françaises (à l'exception de certains départements d'outre-mer) et sont bien répartis géographiquement à travers le pays. La diversité et la répartition des centres participants sont à l'image de la prise en charge en France autorisant ainsi une confiance accrue dans les résultats observés.

Aucune donnée d'efficacité ou de qualité de vie n'a été collectée au cours de cette période, comme prévu par le présent PUT-RD, validé par la HAS.

Aucun nouveau problème de tolérance n'a été identifié lors de l'évaluation des données de pharmacovigilance enregistrées pendant la période du rapport. Les données de pharmacovigilance recueillies sont en accord avec pas le profil de sécurité connu du lenvatinib en association avec le pembrolizumab dans l'indication de l'AP.

Ces résultats seront complétés lors du prochain rapport qui sera soumis à la HAS.