

Décision n°2023.0087/DC/SEM du 9 mars 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité LENVIMA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 9 mars 2023.

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 la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0080 du 17 mars 2022 modifiée par la décision n°2022.0107 du 31 mars 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire EISAI SAS reçue le 16 décembre 2022 ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 22 décembre 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 22 décembre 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 22 décembre 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 22 février 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 17 mars 2022 à la spécialité LENVIMA du laboratoire EISAI SAS 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 » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Le collège rappelle que la doctrine d'évaluation de la HAS relative aux autorisations d'accès précoce précise que tout doit être fait pour que le taux de données manquantes soit limité à moins de dix pour cent.

Article 2

La directrice 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 9 mars 2023.

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

Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 22 février 2023

→ Cancer de l'endomètre

→ Secteur : hôpital

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

L'essentiel

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :

- en association avec le pembrolizumab 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	3
3.	Posologie et mode d'administration	3
4.	Synthèse des données	3
4.1	Analyses finales de l'étude 309/KEYNOTE-775	3
4.2	Données issues du PUT-RD (17/03/2022-26/08/2022)	6
5.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	6
5.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	6
5.2	Existence de traitements appropriés	7
5.3	Mise en œuvre du traitement	7
5.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	7
5.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
6.	Conclusions de la Commission	8
7.	Recommandation de la Commission	8
8.	Informations administratives et réglementaires	9

1. Contexte

Il s'agit d'une demande de renouvellement d'accès précoce post-AMM pour la spécialité LENVIMA (lenvatinib) 4 mg et 10 mg, gélule, délivrée le 17/03/2022, 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 »¹.

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

Le laboratoire a déposé 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, dans l'indication considérée. La Commission de la Transparence a rendu le 30/03/2022 un avis favorable au remboursement (SMR important, et ASMR III par rapport à une monochimiothérapie par doxorubicine ou paclitaxel dans le traitement de deuxième ligne) dans le périmètre de l'AMM.²

2. Indication

➔ **Indication concernée par la demande de renouvellement 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 »

3. Posologie et mode d'administration

cf. RCP

4. Synthèse des données

A l'appui de cette demande de renouvellement d'AP post-AMM, le laboratoire a fourni :

- Les résultats des analyses finales de l'étude 309/KEYNOTE-775 ;
- Un rapport de synthèse des données recueillies dans le PUT-RD couvrant la période du 17/03/2022 au 26/08/2022 ;

4.1 Analyses finales de l'étude 309/KEYNOTE-775

L'étude 309/KEYNOTE-775 est une étude de phase III, randomisée, en ouverte, comparant l'efficacité et la tolérance de l'association pembrolizumab + lenvatinib par rapport à une chimiothérapie au choix de l'investigateur (paclitaxel ou doxorubicine), chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre à un stade avancé ayant reçu au moins une précédente chimiothérapie à base de platine.

¹ Décision du collège de la HAS du 17/03/2022 relatif à LENVIMA. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/lenvima_ap30_decisions_et_avis_ct.pdf

² Avis de la CT du 30/03/2022 relatif à LENVIMA. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evaluation/CT-19557_LENVIMA_Endomètre_PIC_AvisDef_CT19557.pdf

Les données analysées lors de l'octroi de l'accès précoce étaient issues du gel de données du 26/10/2020. La supériorité de l'association pembrolizumab + lenvatinib avait été mise en évidence en termes de survie sans progression (co-critère de jugement principal) en population pMMR et en population totale, en termes de survie globale (co-critère de jugement principal) en population pMMR et en population totale, et en termes de taux de réponse objective (critère secondaire hiérarchisé) en population pMMR et en population totale.

A l'appui de cette demande de réévaluation, le laboratoire a fourni des données de suivi, issues du gel de données du 01/03/2022. Il s'agissait d'analyses exploratoires de suivi pour la survie sans progression et le taux de réponse objective, et de l'analyse finale de la survie globale. La durée médiane de suivi était 18,7 mois (min-max : 0,3-43,0) en population pMMR et en population ITT.

4.1.1 Efficacité

Survie sans progression (évaluée par un comité indépendant) :

	Analyse principale (26/10/2020)		Analyse de suivi (01/03/2022)	
	Pembrolizumab + lenvatinib (N=411)	Chimiothérapie (N=416)	Pembrolizumab + lenvatinib (N=411)	Chimiothérapie (N=416)
Population pMMR				
Nombre d'événements (%)	247 (71,4)	238 (67,8)	278 (80,3)	249 (70,9)
Médiane en mois* (IC 95%)	6,6 (5,6 ; 7,4)	3,8 (3,6 ; 5,0)	6,7 (5,6 ; 7,4)	3,8 (3,6 ; 5,0)
HR** [IC 95%]	0,60 (0,50 ; 0,72) p<0,0001		0,60 (0,50 ; 0,72)	
Population totale				
Nombre d'événements	281 (68,4)	286 (68,8)	320 (77,9)	298 (71,6)
Médiane en mois* [IC 95%]	7,2 (5,7 ; 7,6)	3,8 (3,6 ; 4,2)	7,3 (5,7 ; 7,6)	3,8 (3,6 ; 4,2)
HR** [IC 95%]	0,56 (0,47 ; 0,66) p<0,0001		0,56 (0,48 ; 0,66)	

Survie globale :

	Analyse principale (26/10/2020)		Analyse de suivi (01/03/2022)	
	Pembrolizumab + lenvatinib (N=411)	Chimiothérapie (N=416)	Pembrolizumab + lenvatinib (N=411)	Chimiothérapie (N=416)
Population pMMR				
Nombre d'événements (%)	165 (47,7)	203 (57,8)	242 (69,9)	280 (79,8)
Médiane en mois (IC 95%)	17,4 (14,2 ; 19,9)	12,0 (10,8 ; 13,3)	18,0 (14,9 ; 20,5)	12,2 (11,0 ; 14,1)

	Analyse principale (26/10/2020)		Analyse de suivi (01/03/2022)	
	Pembrolizumab + lenvatinib (N=411)	Chimiothérapie (N=416)	Pembrolizumab + lenvatinib (N=411)	Chimiothérapie (N=416)
HR [IC 95%]	0,68 (0,56 ; 0,84) p=0,0001		0,70 (0,58 ; 0,83)	
Population totale				
Nombre d'événements	188 (45,7)	245 (58,9)	276 (67,2)	329 (79,1)
Médiane en mois [IC 95%]	18,3 (15,2 ; 20,5)	11,4 (10,5 ; 12,9)	18,7 (15,6 ; 21,3)	11,9 (10,7 ; 13,3)
HR [IC 95%]	0,62 (0,51 ; 0,75) p<0,0001		0,65 (0,55 ; 0,77)	

Concernant le critère de jugement secondaire hiérarchisé, le taux de réponse objective, on observe que :

- Dans la population totale, le taux de réponse objective évaluée par un comité de relecture indépendant est de 33,8% [29,3 ; 38,6] dans le groupe pembrolizumab + lenvatinib versus 14,7% [11,4 ; 18,4] dans le groupe chimiothérapie ;
- Dans la population pMMR : le taux de réponse objective évaluée par un comité de relecture indépendant est de 32,4% [27,5 ; 37,6] dans le groupe pembrolizumab + lenvatinib versus 15,1% [11,5 ; 19,3] dans le groupe chimiothérapie ;

Au total, ces données sont cohérentes à celles analysées lors de l'octroi de l'accès précoce.

4.1.2 Tolérance

Les principales données de tolérance en population totale sont présentées dans le tableau ci-dessous :

	Analyse principale (26/10/2020)		Analyse de suivi (01/03/2022)	
	Pembrolizumab + lenvatinib (N=411)	Chimiothérapie (N=416)	Pembrolizumab + lenvatinib (N=411)	Chimiothérapie (N=416)
Population totale				
EI de grades 3-5	88%	73%	90%	74%
EI graves	53%	30%	57%	31%
EI ayant conduit à une modification de dose	94%	42%	94%	43%
EI d'intérêt pembrolizumab				
-hypothyroïdie	58%		59%	
-hyperthyroïdie	12%		12%	
-colite	5%		5%	
EI d'intérêt lenvatinib				

	Analyse principale (26/10/2020)		Analyse de suivi (01/03/2022)	
	Pembrolizumab + lenvatinib (N=411)	Chimiothérapie (N=416)	Pembrolizumab + lenvatinib (N=411)	Chimiothérapie (N=416)
-hypothyroïdie	68%		69%	
-hypertension	65%		66%	
-hépatotoxicité	34%		35%	
-protéinurie	30%		31%	
-hémorragie	24%		27%	
-syndrome main-pied	22%		22%	
-EI rénaux	18%		19%	

Au total, ces données sont cohérentes à celles analysées lors de l'octroi de l'accès précoce.

4.2 Données issues du PUT-RD (17/03/2022-26/08/2022)

Ce rapport couvre la période du 17/03/2022 au 26/08/2022, et ne concerne que la spécialité LENVIMA (lenvatinib).

Au cours de cette période, 436 demandes d'accès au lenvatinib ont été reçues. Trois demandes étaient encore en cours d'étude lors de la remise du rapport, et 433 demandes d'accès ont été acceptées.

Parmi ces 433 patientes, l'âge médian des patientes était de 71 ans (min-max :32-89), et la majorité des patientes 95%) avaient un cancer de l'endomètre de stade IV FIGO au moment de la demande d'accès. Les principales localisations métastatiques étaient : ganglions lymphatiques (58%), périto- néales (52%) et pulmonaires (42%).

Aucune donnée d'efficacité (dont la qualité de vie) n'était collectée dans le PUT-RD.

Les données de pharmacovigilance étaient issues de la base internationale de pharmacovigilance du laboratoire. Au total, 27 cas ont été considérés comme liés au lenvatinib, dont 12 graves et 1 d'évolu- tion vers le décès.

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

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

Aucune nouvelle donnée n'est susceptible de modifier les conclusions précédentes (décision du Col- lège de la HAS du 17/03/2022).

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

5.2 Existence de traitements appropriés

5.2.1 Stratégie thérapeutique

Depuis la décision de la HAS en date du 17/03/2022, la stratégie thérapeutique de prise en charge de la maladie, dans laquelle la spécialité LENVIMA (lenvatinib) est indiquée en accès précoce, n'a pas été modifiée.

5.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Depuis la décision de la HAS en date du 17/03/2022, les comparateurs cliniquement pertinents n'ont pas été modifiés.

➔ Conclusion

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

5.2.3 Traitements appropriés

Depuis la décision de la HAS en date du 17/03/2022, la Commission de la Transparence considère qu'il n'y a pas lieu eu de modifier sa précédente conclusion.

➔ Conclusion

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

5.3 Mise en œuvre du traitement

Depuis la décision de la HAS en date du 17/03/2022, l'appréciation de la mise en œuvre du traitement n'a pas été modifiée.

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 toujours pas être différée.

5.4 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 ou de sa sécurité.

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

Depuis la décision de la HAS en date du 17/03/2022, le laboratoire a fourni les nouvelles données décrites au chapitre 4.

5.5.1 Plan de développement

Depuis la décision d'octroi d'AP en date du 17/03/2022, aucune nouvelle étude dans l'indication n'a été débutée par le laboratoire.

5.5.2 Conclusion

La Commission considère que ces nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier le caractère présumé innovant de la spécialité LENVIMA (lenvatinib) dans l'indication concernée.

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes de changement substantiel aux patients en termes d'efficacité.
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
- ☒ Le médicament comble un besoin médical non ou insuffisamment couvert

Au regard de l'ensemble de ces éléments, LENVIMA (lenvatinib) demeure présumé innovant.

6. 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 et invalidante.
- ➔ Il n'existe toujours pas de traitement approprié dans l'indication considérée.
- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut toujours pas être différée.
- ➔ LENVIMA (lenvatinib), dans l'indication considérée, reste susceptible d'être innovant

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de LENVIMA (lenvatinib) dans l'indication considérée.

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

7. Recommandation de la Commission

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

8. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de la demande de renouvellement complète : 22/12/2022 Date d'examen et d'adoption : 22/02/2023
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	LENVIMA4 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)
Exploitant et le cas échéant mandataire	EISAI
AMM	Date de l'indication AMM concernée par la demande (procédure d'octroi) : 26/11/2021 Engagement dans le cadre de l'AMM : L'AMM est associée à un PGR européen. PGR version (v14.1
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	L01EX08 lenvatinib

LENVIMA 4 mg et 10 mg, 22 février 2023

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