
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce Lenvima® (lenvatinib)

Rapport final (n°3) du 17/03/2022 au 31/12/2023

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.

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

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 17 mars 2022 et l'autorisation a été renouvelée le 17 mars 2023.

Ce troisième rapport présente les données issues de l'accès précoce sur la période du 28 avril 2023 au 31 décembre 2023 (Population d'Analyse Intermédiaire – PAI3) ainsi que les données cumulatives sur la durée entière de l'accès précoce du 17 mars 2022 au 31 décembre 2023 (Population Totale – PT).

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patientes / prescripteurs

Suivi des patientes

Depuis le début de l'AAP, le laboratoire EISAI a reçu des demandes d'accès au lenvatinib pour 1 597 patientes.

Parmi ces demandes, 1 592 demandes ont été approuvées, et 5 demandes ont été refusées.

Parmi les 1 592 patientes qui bénéficiaient d'une demande approuvée, 48 patientes n'ont jamais initié le traitement (PAI3 : n=7 ; PT : n=41). Les principales raisons de non-initiation du traitement rapportées étaient :

- Raison non précisée (PAI3 : n=3 ; PT : n=20)
- Décès (PAI3 : n=2 ; PT : n=9)
- Altération de l'état général (PT : n=6)
- Refus du traitement par la patiente (PAI3 : n=1 ; PT : n=5)

Pour les 1 544 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 porte sur un total de 1 592 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 patients inclus sont des femmes.

La population était âgée de 25 à 93 ans, avec une moyenne de $70 \pm 8,5$ ans, une médiane de 71 ans et un interquartile de 65 à 76 ans (PT).

Le poids moyen des patientes de la PAI3 était de $71,0 \pm 18,1$ kg pour une taille moyenne de $160,6 \pm 6,0$ cm (PT : $69,9 \pm 17,2$ kg et $160,6 \pm 6,4$ cm).

L'Indice de Masse Corporelle (IMC) moyen des patientes de la PAI3 était de $27,6 \pm 6,9$ kg/m² (PT : $27,1 \pm 6,5$ kg/m²). La répartition de ces patientes selon les classes d'IMC montrait que 181 patientes, soit 39,4%, patientes (PT : 617, soit 38,8%) avaient un IMC normal¹, 108 patientes, soit 23,5%, (PT : 451, soit 28,3%) étaient en surpoids² et 146 patientes, soit 31,8%, (PT : 450, soit 28,3%) étaient obèses³. Une petite fraction des patientes étaient en sous-poids (PAI3 : 24, soit 5,2% ; PT : 74, soit 4,8%).

Caractéristiques de la maladie

Conformément aux 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 ;

¹ IMC normal : $[18.5 ; 25[$ kg/m²

² IMC surpoids : $[25 ; 30]$ kg/m²

³ IMC obésité : > 30 kg/m²

- La majorité des patientes (PAI3 : n=426, soit 92,8% ; PT : n=1 495, soit 93,9%) présentaient un cancer de l'endomètre de stade IV (FIGO).

Les métastases étaient majoritairement localisées dans les ganglions lymphatiques (PAI3 : n=229, soit 57,3% ; PT : n=826, soit 57,5%), dans le péritoine (PAI3 : n=204, soit 51,0% ; PT : n=724, soit 50,4%), ainsi que dans les poumons (PAI3 : n=161, soit 40,3% ; PT : n=598, soit 41,6%).

Caractéristiques des prescripteurs

Sur les 641 prescripteurs qui ont inclus au moins une patiente depuis le début de l'accès précoce, la grande majorité était des oncologues (PAI3 : n=87, soit 91,6% ; PT : n=598, soit 93,3%). Le lieu d'exercice des prescripteurs de la PAI3 se répartissait ainsi⁴ :

- 32,6% d'hôpitaux ou établissements privés (PT : 34,9%) ;
- 34,7% de centres hospitaliers généraux (CHG) (PT : 32,0%) ;
- 16,8% de centres de lutte contre le cancer (CLCC) (PT : 17,6%) ;
- 15,8% de centres hospitalo-universitaires (CHU) (PT : 15,4%).

Au total, les régions les plus représentées en termes de nombre de prescripteurs impliqués dans l'accès précoce étaient : l'Île-de-France (15,9%), l'Auvergne-Rhône-Alpes (14,5%), le Grand Est (9,0%) et la Provence-Alpes-Côte-d'Azur (9,0%). A l'inverse, les régions les moins représentées étaient : la Bourgogne-Franche-Comté (4,1%), le Centre-Val de Loire (4,1%), les territoires d'outre-mer (1,6%) et la Corse (0,9%).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Parmi les 1 592 patientes pour lesquelles une demande d'accès au traitement a été acceptée, 48 patientes n'ont pas initié le traitement. Conformément aux recommandations de la HAS, l'analyse réalisée porte sur les 1 544 patientes restantes.

Pour les 1 544 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 (PAI3 : n=314, soit 69,5% ; PT : n=1 169, soit 75,7%).

⁴ Dénomination issue du ministère des Solidarités et de la Santé : <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/finess-extraction-du-fichier-des-etablissements/>.

- Plus d'un tiers des patientes (PAI3 : n=208, soit 46,0% ; PT : n=669, soit 43,3%) ont reçu un traitement concomitant en supplément du lenvatinib (quel qu'il soit).

Arrêts de traitement

Du 28 avril au 31 décembre 2023 (PAI3), 62 patientes avaient arrêté définitivement leur traitement, d'après les fiches d'arrêt de traitement collectées (signées par au moins un des deux professionnels de santé). Au total, du 13 mars 2022 au 31 décembre 2023 (PT), 465 patientes avaient arrêté définitivement leur traitement.

Au moment de l'arrêt du traitement, 34,4% des patientes (PAI3 : n=21) étaient traitées à la dose de 20 mg de lenvatinib (PT : n=180, soit 39,3%), 42,6% des patientes (PAI3 : n=26) à la dose de 10 mg (PT : n=144, soit 31,4%), 19,7% des patientes (PAI3 : n=12) à la dose de 14 mg (PT : n=106, soit 23,1%), 3,3% des patientes (PAI3 : n=2) à la dose de 8 mg (PT : n=27, soit 5,9%) et aucune patiente à la dose de 18 mg (PT : n=1, soit 0,2%).

Les raisons d'arrêt du traitement étaient :

- Progression de la maladie (PAI3 : n=23, 37,1% ; PT : n=214, 46,0%) ;
- Événement indésirable suspecté d'être lié au traitement (PAI3 : n=21, 33,9% ; PT : n=128, 27,5%) ;
- Décès (PAI3 : n=9, 14,5% ; PT : n=63, 13,5%)
 - Décès dû à la progression de la maladie (PAI3 : n=8, 88,9% ; PT : n=54, 85,7%)
 - Décès dû à un événement indésirable suspecté d'être lié au traitement (PAI3 : n=1, 11,1% ; PT : n=3, 4,8%)
 - Autre raison : événement indésirable non relié au traitement (PAI3 : n=0 ; PT : n=6, 9,5%)
- Souhait de la patiente (PAI3 : n=4, 6,5%, PT : n=20, 4,3%) ;
- Effet thérapeutique insatisfaisant (PAI3 : n=1, 1,6% ; PT : n=8, 1,7%) ;
- Ne remplit plus les critères d'éligibilité (PAI3 : n=0 ; PT : n=2, 0,4%) ;
- Patiente perdue de vue (PAI3 : n=1, 1,6% ; PT : n=5, 1,1%) ;
- Autres (PAI3 : n=2, 3,2% ; PT : n=22, 4,7%).

c. Données d'efficacité

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

e. Données nationales de pharmacovigilance

Informations générales sur la période du rapport (02/06/2023 au 31/12/2023)

Au cours de la période couverte par ce rapport (du 02/06/2023 au 31/12/2023), un total de 134 cas valides a été enregistré par le laboratoire Eisai, correspondant à 285 événements indésirables reliés au traitement.

Parmi les 285 événements indésirables reliés au traitement, 64 étaient inattendus (dont 25 graves).

Parmi les 25 événements indésirables graves reliés au traitement, 7 étaient d'évolution fatale (correspondant à 5 cas).

Les 3 événements indésirables reliés au traitement les plus représentés (dans les 134 cas reçus par Eisai sur la période) asthénie, hypertension et diarrhées étaient tous attendus.

Au total, 57 patientes ont présenté des effets indésirables ayant conduit à une réduction de la dose de lenvatinib et 61 patientes ont présenté des effets indésirables ayant conduit à un arrêt définitif du traitement. L'effet indésirable le plus fréquent ayant conduit à une réduction de dose ou un arrêt définitif du traitement était l'asthénie.

Informations générales sur la période cumulée (17/03/2022 au 31/12/2023)

Au cours de la période totale de l'accès précoce (du 17/03/2022 au 01/06/2023), un total de 287 cas valides a été enregistré par le laboratoire Eisai, correspondant à 632 événements indésirables suspectés d'être liés au traitement.

Parmi les 632 événements indésirables suspectés d'être liés au traitement, 170 étaient inattendus (dont 77 graves).

Parmi les 77 événements indésirables graves suspectés d'être liés au traitement, 15 étaient d'évolution fatale (correspondant à 12 cas).

Les 3 événements indésirables reliés au traitement les plus représentés : asthénie, diarrhées et hypertension étaient tous attendus.

Au total, 97 patientes ont présenté des effets indésirables ayant conduit à une réduction de la dose de lenvatinib et 143 patientes ont présenté des effets indésirables ayant conduit à un

arrêt définitif du traitement. L'effet indésirable le plus fréquent ayant conduit à une réduction de dose ou un arrêt définitif du traitement était l'asthénie.

3- Conclusion

Dans le cadre de l'accès précoce et au cours de la période concernée (du 17 mars 2022 au 31 décembre 2023), 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 le cadre de l'accès précoce est représentative de l'ensemble des patientes atteintes du cancer de l'endomètre avancé ou récidivant. A l'initiation, les métastases sont réparties majoritairement dans les ganglions lymphatiques, le péritoine 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.

Aucune nouvelle donnée de tolérance n'a été identifiée lors de l'évaluation des données de pharmacovigilance enregistrées pendant la période du rapport. Les données de pharmacovigilance recueillies sont en accord avec le profil de sécurité connu du lenvatinib en association avec le pembrolizumab dans l'indication de l'AP.