

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr**LENVIMA**[®]

Capsules de lenvatinib

Lenvatinib à 4 mg et à 10 mg (sous forme de mésylate de lenvatinib)

Inhibiteur de multiples récepteurs à activité tyrosine kinase

Agent antinéoplasique, code ATC : L01EX08

Eisai limitée
6925 Century Avenue, bureau 701
Mississauga (Ontario)
L5N 7K2

Date de l'autorisation
initiale :
22 décembre 2015

Date de révision :
15 mai 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 290940

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	[07/2023]
1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées	[07/2023]
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	[05/2025]
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	[07/2023]

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie (< 18 ans)	4
1.2 Gériatrie (≥ 65 ans)	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	7
4.4 Administration	15
4.5 Dose oubliée	16
5 SURDOSAGE	16
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	18
7.1 Populations particulières	33
7.1.1 Femmes enceintes	36
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	36
7.1.3 Enfants	36
7.1.4 Personnes âgées	37

8	EFFETS INDÉSIRABLES	37
8.1	Aperçu des effets indésirables	37
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	38
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques ...	57
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	70
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	77
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	78
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	78
9.3	Interactions médicament-comportement	78
9.4	Interactions médicament-médicament	78
9.5	Interactions médicament-aliment.....	81
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	81
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	81
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	81
10.1	Mode d'action	81
10.2	Pharmacodynamie	82
10.3	Pharmacocinétique.....	86
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	90
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	90
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		91
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	91
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	92
14.1	Études cliniques par indication.....	92
15	MICROBIOLOGIE	112
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	112
17	MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE	113
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....		114

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

LENVIMA (capsules de lenvatinib) est indiqué :

Cancer différencié de la thyroïde

- pour le traitement du cancer différencié de la thyroïde localement récidivant ou métastatique, évolutif et réfractaire à l'iode radioactif;

Hypernéphrome

- en association avec le pembrolizumab pour le traitement de l'hypernéphrome avancé ou métastatique (qui ne peut être guéri par chirurgie ou radiothérapie) chez les patients adultes qui n'ont pas déjà reçu de traitement à action générale contre ce cancer au stade métastatique;
- en association avec l'évérolimus pour le traitement de l'hypernéphrome avancé après un traitement ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF);

Carcinome hépatocellulaire (CHC)

- pour le traitement de première intention du carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable chez les patients adultes; il n'existe pas de données sur l'efficacité et l'innocuité en cas d'insuffisance hépatique pour les classes B et C de Child-Pugh;

Cancer de l'endomètre

- en association avec le pembrolizumab pour le traitement du cancer de l'endomètre avancé chez les patientes adultes dont les tumeurs ne présentent pas d'instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ni de déficience du système de réparation des mésappariements (SRM), dont la maladie a évolué après un traitement à action générale à base de platine et qui ne sont pas candidates à une intervention chirurgicale ou à une radiothérapie curatives.

1.1 Pédiatrie (< 18 ans)

Selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'efficacité et l'innocuité de LENVIMA n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, [Enfants](#) et 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières, [Pharmacocinétique](#)). LENVIMA ne doit pas être administré à des enfants de moins de 2 ans, en raison des inquiétudes soulevées quant à son innocuité au cours des études chez les animaux (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; [Populations particulières](#) et 16 [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

1.2 Gériatrie (≥ 65 ans)

Patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde : Des 261 patients qui ont reçu LENVIMA durant l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la

thyroïde, 118 (45,2 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et 29 (11,1 %), de 75 ans ou plus. Les effets indésirables mortels ont été plus fréquents chez les sujets de 75 ans ou plus.

Comparativement aux sujets de moins de 65 ans, les sujets de 75 ans ou plus ont aussi été plus susceptibles de présenter (par ordre décroissant de fréquence) une hypertension de grade 3 ou 4, une protéinurie, une diminution de l'appétit et une déshydratation.

Patients atteints d'un hypernéphrome : Lors de l'étude CLEAR/E7080-G000-307/KEYNOTE-581 (CLEAR) sur l'utilisation en première intention de LENVIMA en association avec le pembrolizumab dans des cas d'hypernéphrome métastatique, aucune différence n'a été observée dans l'ensemble sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients âgés et les patients plus jeunes. Le taux d'abandon du traitement par LENVIMA ou d'effets indésirables de grade 3 ou plus a été plus élevé chez les patients âgés de ≥ 65 ans que chez ceux qui étaient plus jeunes (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Renseignements supplémentaires sur l'innocuité tirés de l'expérience acquise au cours de l'essai clinique sur l'association LENVIMA et pembrolizumab utilisée en première intention contre l'hypernéphrome métastatique, [Personnes âgées](#)).

Des 62 patients qui ont reçu LENVIMA en association avec l'évérolimus durant l'étude pivot 205 portant sur l'hypernéphrome, 22 (35,5 %) étaient âgés de 65 ans ou plus. Les conclusions de cette étude sont limitées en raison de la petite taille de l'échantillon. Bien qu'il ne semblait pas y avoir de différence dans l'ensemble sur le plan de l'efficacité entre ces sujets et les sujets plus jeunes, les patients âgés pourraient être plus sensibles aux effets toxiques (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; [Populations particulières](#)).

Patients atteints d'un CHC : Des 476 patients qui ont reçu LENVIMA au cours de l'étude pivot 304 portant sur le CHC, 150 (32 %) avaient 65 ans ou plus, mais moins de 75 ans et 57 (12 %) avaient 75 ans ou plus. Aucune différence sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été observée dans l'ensemble entre les patients de 65 à moins de 75 ans et les sujets plus jeunes. La tolérabilité de LENVIMA a été réduite chez les patients de 75 ans ou plus (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique, [Hépatotoxicité](#); [Populations particulières](#), [Personnes âgées](#)).

Patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre : Des 406 patientes qui ont reçu LENVIMA en association avec le pembrolizumab durant l'étude 309, 201 (50 %) étaient âgées de 65 ans et plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été notée sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité entre ces patientes et les patientes plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

LENVIMA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 [FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Le traitement par LENVIMA (lenvatinib) doit être prescrit et supervisé par un professionnel de la santé qualifié possédant de l'expérience dans l'administration d'agents antinéoplasiques.

Les réactions graves et les manifestations potentiellement mortelles qui peuvent survenir sont notamment les suivantes :

- Hypertension et complications lui étant associées, dont la dissection aortique mortelle (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS,
- [Appareil cardiovasculaire](#));
- Insuffisance cardiaque, parfois mortelle (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS,
- [Appareil cardiovasculaire](#));
- Thromboembolie artérielle, parfois mortelle (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Thromboembolie artérielle](#));
- Perforation gastro-intestinale et formation d'une fistule gastro-intestinale (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Perforation gastro-intestinale et formation d'une fistule gastro-intestinale](#));
- Hépatotoxicité/insuffisance hépatique, parfois mortelle (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS,
- [Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#));
- Insuffisance rénale et altération de la fonction rénale, parfois mortelle (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Fonction rénale](#));
- Hémorragie, parfois mortelle (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Système sanguin et lymphatique](#));
- Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Système nerveux](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Une prise en charge médicale optimale (traitement ou autres mesures) pour les nausées, les vomissements et la diarrhée doit être mise en œuvre avant toute interruption de l'administration ou réduction de la dose de LENVIMA; il faut traiter activement la toxicité gastro-intestinale en vue de réduire le risque d'apparition d'une insuffisance rénale ou d'une altération de la fonction rénale (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Insuffisance rénale et altération de la fonction rénale](#)).
- Il faut vérifier les taux d'électrolytes, d'enzymes hépatiques et de protéines dans l'urine de même que la fonction thyroïdienne et la tension artérielle avant le début du traitement par LENVIMA et les surveiller périodiquement par la suite pendant un traitement par

LENVIMA (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QT, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique, Hépatotoxicité, Fonction rénale, Protéinurie, Système endocrinien et métabolisme, Altération de la suppression de la thyroïdostimuline / dysfonctionnement thyroïdien et Appareil cardiovasculaire, Hypertension).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Le traitement par LENVIMA doit être instauré et supervisé par un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Monothérapie :

Posologie recommandée chez les patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde

La dose quotidienne recommandée de LENVIMA (lenvatinib) est de 24 mg (2 capsules à 10 mg et 1 capsule à 4 mg) par voie orale 1 fois par jour. La dose quotidienne peut être modifiée au besoin selon le plan de prise en charge établissant la dose en fonction de la toxicité. Le traitement doit se poursuivre aussi longtemps qu'il apporte des bienfaits cliniques.

Posologie recommandée pour les patients atteints d'un CHC

La dose quotidienne recommandée de LENVIMA est de 8 mg (2 capsules à 4 mg) 1 fois par jour pour les patients pesant moins de 60 kg et de 12 mg (3 capsules à 4 mg) 1 fois par jour pour les patients pesant 60 kg ou plus. Les modifications sont basées seulement sur les effets toxiques observés et non sur les variations du poids corporel pendant le traitement, sauf si un changement pondéral survient en tant qu'effet indésirable. La dose quotidienne peut être modifiée au besoin selon le plan de prise en charge établissant la dose en fonction de la toxicité.

Traitement d'association :

Posologie recommandée chez les patients atteints d'un hypernéphrome

Traitement de première intention de l'hypernéphrome avancé

- LENVIMA à 20 mg (2 capsules à 10 mg) par voie orale 1 fois par jour en association avec du pembrolizumab à 200 mg administré par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines ou à 400 mg toutes les 6 semaines, jusqu'à ce que les effets toxiques deviennent inacceptables, que la maladie évolue ou jusqu'à concurrence de 24 mois ou de 35 doses de 200 mg ou de 18 doses de 400 mg, la période la plus longue devant être celle retenue. Une fois le traitement d'association terminé, LENVIMA peut être administré seul jusqu'à ce que la maladie évolue ou que les effets toxiques deviennent inacceptables.

Se reporter à la monographie du pembrolizumab pour prendre connaissance des autres recommandations relatives à la posologie de cet agent.

Traitement de l'hypernéphrome précédemment traité

- 18 mg (1 capsule à 10 mg et 2 capsules à 4 mg) en association avec 5 mg d'évérolimus, par voie orale 1 fois par jour

La dose quotidienne peut être modifiée au besoin selon le plan de prise en charge établissant la dose en fonction de la toxicité. Le traitement doit se poursuivre aussi longtemps qu'il apporte des bienfaits cliniques.

Posologie recommandée chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre

La dose recommandée de LENVIMA est de 20 mg par voie orale 1 fois par jour en association avec le pembrolizumab à 200 mg administré par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines, ou à 400 mg toutes les 6 semaines pour une durée maximale de 24 mois, ou jusqu'à la survenue d'un effet toxique inacceptable ou l'évolution de la maladie.

Veuillez consulter la monographie du pembrolizumab pour obtenir les recommandations posologiques complètes.

Modifications de la dose ou arrêt du traitement chez les patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde, d'un hypernéphrome, d'un CHC ou d'un cancer de l'endomètre

La prise en charge de certains effets indésirables peut exiger un arrêt temporaire du traitement par LENVIMA (voir le [tableau 1](#) et 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Lorsqu'un effet indésirable est résolu ou atténué, le traitement doit être repris à une dose réduite, comme l'indique le [tableau 2](#) pour le cancer différencié de la thyroïde, le [tableau 3](#) pour l'hypernéphrome et le cancer de l'endomètre ou le [tableau 4](#) pour le CHC.

Remarque : Les grades sont basés sur les critères terminologiques courants du National Cancer Institute pour les effets indésirables (NCI-CTCAE).

Tableau 1 Effets indésirables exigeant une modification de la dose de LENVIMA chez les patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde, d'un hypernéphrome, d'un carcinome hépatocellulaire ou d'un cancer de l'endomètre

Effet indésirable	Grade CTCAE	Mesure	Réduction de la dose de LENVIMA et reprise du traitement
Hypertension	Grade 3 ¹	Interrompre	Régression au grade 0, 1 ou 2
	Grade 4	Arrêter	Ne pas reprendre
Dysfonctionnement cardiaque	Grade 3	Interrompre	Régression au grade 0 ou 1 ou à l'état initial
	Grade 4	Arrêter	Ne pas reprendre
Thromboembolie artérielle	Tous les grades	Arrêter	Ne pas reprendre
Hépatotoxicité	Grade 3	Interrompre	Envisager de reprendre à une dose réduite s'il y a régression au grade 0 ou 1 ou à l'état initial

Effet indésirable	Grade CTCAE	Mesure	Réduction de la dose de LENVIMA et reprise du traitement
	Grade 4 ³	Arrêter	Ne pas reprendre
Insuffisance hépatique	Grade 3 ou 4	Arrêter	Ne pas reprendre
Protéinurie	≥ 2 g/ 24 heures	Interrompre	Régression à moins de 2 g/24 h
Syndrome néphrotique	-----	Arrêter	Ne pas reprendre
Nausées, vomissements et diarrhée ²	Grade 3	Interrompre	Régression au grade 0 ou 1 ou à l'état initial
	Grade 4	Arrêter	Ne pas reprendre
Insuffisance rénale ou altération de la fonction rénale	Grade 3	Interrompre	Envisager de reprendre à une dose réduite s'il y a régression au grade 0 ou 1 ou à l'état initial
	Grade 4	Arrêter	Ne pas reprendre
Perforation gastro-intestinale	Tous les grades	Arrêter	Ne pas reprendre
Fistule	Grade 3 ou 4	Arrêter	Ne pas reprendre
Allongement de l'intervalle QTc	> 500 ms	Interrompre	Régression à moins de 480 ms ou à la valeur initiale
SEPR/SLPR	Grades 2-3	Interrompre	Envisager de reprendre à une dose réduite s'il y a régression au grade 0 ou 1 ou arrêter définitivement en fonction de la gravité et de la persistance des symptômes neurologiques
	Grade 4	Arrêter	Ne pas reprendre
Hémorragie	Grade 3	Interrompre	Régression au grade 0 ou 1
	Grade 4	Arrêter	Ne pas reprendre

- Grade 3 malgré un traitement antihypertenseur optimal
- En cas de nausées, de vomissements ou de diarrhée, instaurer rapidement des mesures de prise en charge médicale. Cesser définitivement l'administration en cas de vomissements et de diarrhée de grade 4 malgré une prise en charge médicale.
- Les anomalies de grade 4 des résultats de laboratoire jugées non potentiellement mortelles peuvent être prises en charge comme des effets indésirables graves (p. ex., grade 3).

QTc : intervalle QT corrigé; SEPR/SLPR : syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible ou syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible

Patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde

Les autres effets indésirables doivent être pris en charge conformément aux directives indiquées au [tableau 2](#) pour les patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde. En raison de l'absence d'expérience clinique, il n'y a pas de recommandations sur la reprise du traitement après des effets indésirables cliniques de grade 4 qui se résolvent.

Tableau 2 Modifications de la dose de LENVIMA recommandées lors d'effets indésirables de grade 2 ou 3 persistants et intolérables ou d'anomalies de grade 4 des résultats des épreuves de laboratoire chez les patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde^a

Effet indésirable	Prise en charge	Dose modifiée^b
Première occurrence	Interruption jusqu'à la régression au grade 0-1 ou à l'état initial	20 mg (2 capsules à 10 mg) par voie orale, 1 fois par jour
Deuxième occurrence ^c	Interruption jusqu'à la régression au grade 0-1 ou à l'état initial	14 mg (1 capsule à 10 mg plus 1 capsule de 4 mg) par voie orale, 1 fois par jour
Troisième occurrence ^c	Interruption jusqu'à la régression au grade 0-1 ou à l'état initial	10 mg (1 capsule à 10 mg) par voie orale, 1 fois par jour

^a En cas de nausées, de vomissements ou de diarrhée, instaurer des mesures de prise en charge médicale avant d'interrompre le traitement de LENVIMA ou d'en réduire la dose.

^b Procéder à des réductions successives, basées sur la dose précédente (24, 20 ou 14 mg par jour). Une fois qu'elle a été réduite, la dose ne doit pas être augmentée à nouveau.

^c Occurrence de l'effet indésirable qui a déjà nécessité une modification posologique ou d'un autre effet indésirable.

Patients atteints d'un hypernéphrome ou d'un cancer de l'endomètre

Les autres effets indésirables doivent être pris en charge conformément aux directives indiquées au [tableau 3](#) pour les patients atteints d'un hypernéphrome ou d'un cancer de l'endomètre. En raison de l'absence d'expérience clinique, il n'y a pas de recommandations sur la reprise du traitement après des effets indésirables cliniques de grade 4 qui se résolvent.

Tableau 3 Modifications de la dose de LENVIMA recommandées lors d'effets indésirables de grade 2 ou 3 persistants et intolérables ou d'anomalies de grade 4 des résultats des épreuves de laboratoire chez les patients atteints d'un hypernéphrome ou d'un cancer de l'endomètre^a

Effet indésirable	Prise en charge	Dose modifiée ^b
Première occurrence	Interruption jusqu'à la régression au grade 0-1 ou à l'état initial	14 mg (1 capsule à 10 mg et 1 capsule à 4 mg) par voie orale, 1 fois par jour
Deuxième occurrence ^c	Interruption jusqu'à la régression au grade 0-1 ou à l'état initial	10 mg (1 capsule à 10 mg) par voie orale, 1 fois par jour
Troisième occurrence ^c	Interruption jusqu'à la régression au grade 0-1 ou à l'état initial	8 mg (2 capsules à 4 mg) par voie orale, 1 fois par jour

- ^a En cas de nausées, de vomissements ou de diarrhée, instaurer des mesures de prise en charge médicale avant d'interrompre le traitement par LENVIMA ou d'en réduire la dose.
- ^b Procéder à des réductions successives, basées sur la dose précédente (14 mg, 10 mg ou 8 mg par jour). Une fois qu'elle a été réduite, la dose ne doit pas être augmentée à nouveau.
- ^c Occurrence de l'effet indésirable qui a déjà nécessité une modification posologique ou d'un autre effet indésirable.

Lorsque LENVIMA est administré en association avec le pembrolizumab, l'administration d'un des médicaments ou des deux peut être interrompue, la dose de LENVIMA peut être réduite ou le traitement par LENVIMA peut être cessé, en cas de besoin. Voir le [tableau 3](#) pour connaître les modifications à apporter à la dose de LENVIMA. Le traitement par le pembrolizumab doit être interrompu ou arrêté conformément aux renseignements posologiques sur le pembrolizumab. Il n'est pas recommandé de réduire la dose de pembrolizumab.

Lors du traitement par LENVIMA en association avec l'évérolimus, commencer par interrompre l'administration de LENVIMA ou par en réduire la dose, puis réduire la dose d'évérolimus en cas d'effets indésirables causés à la fois par LENVIMA et par l'évérolimus. Consulter les renseignements posologiques sur l'évérolimus pour de plus amples renseignements sur l'ajustement de la dose de ce médicament.

Patients atteints d'un CHC

Les autres effets indésirables doivent être pris en charge conformément aux directives indiquées au [tableau 4](#) pour les patients atteints d'un CHC. En raison de l'absence d'expérience clinique, il n'y a pas de recommandations sur la reprise du traitement après des effets indésirables cliniques de grade 4 qui se résolvent.

Tableau 4 Modification posologique selon la dose quotidienne recommandée (CHC)

Dose initiale		Poids ≥ 60 kg 12 mg (3 capsules à 4 mg par voie orale, 1 fois par jour)	Poids < 60 kg 8 mg (2 capsules à 4 mg par voie orale, 1 fois par jour)
Effets toxiques de grade 2 persistants et intolérables ou effets toxiques de grade 3^a			
Effet indésirable	Modification	Dose modifiée ^b (poids ≥ 60 kg)	Dose modifiée ^b (poids < 60 kg)
Première occurrence ^c	Interruption jusqu'à la régression au grade 0-1 ou à l'état initial ^d	8 mg (2 capsules à 4 mg) par voie orale, 1 fois par jour	4 mg (1 capsule à 4 mg) par voie orale, 1 fois par jour
Deuxième occurrence (même effet ou nouvel effet)	Interruption jusqu'à la régression au grade 0-1 ou à l'état initial ^d	4 mg (1 capsule à 4 mg) par voie orale, 1 fois par jour	4 mg (1 capsule à 4 mg) par voie orale, 1 fois tous les 2 jours
Troisième occurrence (même effet ou nouvel effet)	Interruption jusqu'à la régression au grade 0-1 ou à l'état initial ^d	4 mg (1 capsule à 4 mg) par voie orale, 1 fois tous les 2 jours	Arrêter
Effets toxiques mettant la vie en danger (grade 4) : arrêter^e			

a Instaurer des mesures de prise en charge médicale pour les nausées, les vomissements ou la diarrhée avant d'interrompre le traitement ou de réduire la dose

b Réduire la dose de façon successive à partir de la dose précédente (de 12 mg, 8 mg, 4 mg ou de 8 mg à 4 mg, 4 mg 1 fois tous les 2 jours)

c Toxicité hématologique ou protéinurie : aucune modification posologique requise pour la première occurrence

d Toxicité hématologique ou protéinurie : le traitement peut être repris après une régression au grade 2

e Exception : anomalies des résultats des épreuves de laboratoire jugées non potentiellement mortelles, qui doivent être prises en charge comme un des effets de grade 3.

Arrêt

Le traitement doit être arrêté en cas d'effets indésirables qui mettent la vie en danger (p. ex., de grade 4) sauf les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire jugées non potentiellement mortelles, qui doivent être prises en charge comme des effets graves (p. ex., de grade 3).

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde, d'un hypernéphrome ou d'un cancer de l'endomètre

L'association formée de LENVIMA et de pembrolizumab n'a pas fait l'objet d'études chez des patients atteints d'insuffisance hépatique de classe B ou C de Child-Pugh. Aucune modification de la dose basée sur la fonction hépatique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), la dose recommandée de LENVIMA est de 14 mg (1 capsule de 10 mg et 1 capsule de 4 mg) pour le traitement du cancer différencié de la thyroïde et de 10 mg pour le traitement de l'hypernéphrome ou du cancer de l'endomètre, à prendre par voie orale 1 fois par jour dans les deux cas (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, [Insuffisance hépatique](#)). D'autres modifications posologiques peuvent être nécessaires, selon la tolérabilité.

Se reporter à la monographie du pembrolizumab pour connaître la posologie de cet agent chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Patients atteints d'un CHC

LENVIMA n'a pas été étudié chez les patients atteints d'un CHC qui présentaient une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). Aucune modification de la dose basée sur la fonction hépatique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). Chez les patients ayant au départ un score de Child-Pugh de 6 (environ 20 % des patients de l'étude REFLECT), la fréquence de diminution de l'appétit, de fatigue, de protéinurie, d'encéphalopathie hépatique et d'insuffisance hépatique a été plus élevée que chez les patients ayant un score de Child-Pugh initial de 5. Les manifestations d'hépatotoxicité et les hémorragies ont aussi été plus fréquentes si le score de Child-Pugh était de 6 que s'il était de 5. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, il faut assurer une surveillance supplémentaire afin de déceler les effets indésirables nécessitant des modifications posologiques. Une surveillance étroite de l'innocuité globale est recommandée chez ces patients. D'autres modifications posologiques peuvent être nécessaires, selon la tolérance de chaque patient (voir 7 MISES EN GARDE PRÉCAUTIONS, Populations particulières, [Patients atteints d'insuffisance hépatique](#)).

L'association formée de LENVIMA et de pembrolizumab n'a pas fait l'objet d'études chez des patients atteints d'insuffisance hépatique de classe B ou C de Child-Pugh. Se reporter à la monographie du pembrolizumab pour prendre connaissance de la posologie de cet agent.

Insuffisance rénale

Patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde, d'un hypernéphrome ou d'un cancer de l'endomètre

L'association formée de LENVIMA et de pembrolizumab n'a pas fait l'objet d'études chez des patients atteints d'un hypernéphrome métastatique qui présentaient une insuffisance rénale grave. Aucune modification de la dose basée sur la fonction rénale n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 mL/min) ou modérée (ClCr de 30 à 49 mL/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min), la dose recommandée de LENVIMA est de 14 mg (1 capsule de 10 mg et 1 capsule de 4 mg) pour le traitement du cancer différencié de la thyroïde et de 10 mg pour le traitement de l'hypernéphrome ou du cancer de l'endomètre. D'autres modifications posologiques peuvent être nécessaires, selon la tolérabilité. Comme les patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde, d'un hypernéphrome ou d'un cancer de l'endomètre et de néphropathie terminale n'ont pas fait l'objet d'études, l'utilisation du LENVIMA chez ces patients n'est pas recommandée (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, [Insuffisance rénale](#)). Se reporter à la monographie du pembrolizumab pour prendre connaissance de la posologie de cet agent.

Patients atteints d'un CHC

Aucune modification de la dose basée sur la fonction rénale n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Les données existantes sur les patients atteints d'un CHC ne permettent pas d'établir une dose recommandée pour les patients présentant un CHC et une insuffisance rénale grave.

Personnes âgées

Aucune modification de la dose basée sur l'âge n'est nécessaire. Les données existantes sur l'utilisation chez les patients de 75 ans ou plus sont limitées. La tolérabilité a été réduite chez les patients âgés de 75 ans ou plus.

Enfants

LENVIMA ne doit pas être administré à des enfants de moins de 2 ans, en raison des inquiétudes soulevées quant à son innocuité au cours des études chez les animaux. L'innocuité et l'efficacité du lenvatinib chez les enfants de 2 à moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Il n'existe aucune donnée.

Poids

Patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde ou d'un hypernéphrome

Aucune modification de la dose initiale en fonction du poids corporel n'est nécessaire chez les patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde ou d'un hypernéphrome. La tolérabilité de LENVIMA semble être réduite chez les patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde ou d'un hypernéphrome qui pèsent moins de 60 kg.

Patients atteints d'un CHC

La dose quotidienne recommandée de LENVIMA est de 8 mg (2 capsules à 4 mg) 1 fois par jour chez les patients pesant moins de 60 kg et de 12 mg (3 capsules à 4 mg) 1 fois par jour pour les patients pesant 60 kg ou plus. La dose quotidienne peut être modifiée au besoin selon le plan de prise en charge établissant la dose en fonction de la toxicité.

Race

Patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde, d'un hypernéphrome ou d'un cancer de l'endomètre

Aucune modification de la dose initiale en fonction de la race n'est nécessaire. La tolérabilité semble réduite chez les personnes d'origine asiatique atteintes d'un cancer différencié de la thyroïde ou d'un hypernéphrome. Les données sont limitées pour les personnes de race autre que blanche atteintes d'un cancer de l'endomètre.

Patients atteints d'un CHC

Aucune modification de la dose initiale en fonction de la race n'est nécessaire. La tolérabilité a été réduite chez les personnes de race blanche.

Sexe

Aucune modification de la dose initiale en fonction du sexe n'est nécessaire. Dans le cas des patients atteints d'un CHC, la tolérabilité de LENVIMA semble réduite chez les femmes.

Modification de la dose d'évérolimus recommandée

En vue d'une administration concomitante avec l'évérolimus, consulter la monographie du produit publiée par le fabricant afin d'obtenir les directives de modification posologique en cas d'effet toxique ainsi que d'autres renseignements importants concernant l'innocuité et les contre-indications. En cas d'effets toxiques considérés comme étant liés uniquement à l'évérolimus, cesser ou interrompre l'administration de ce dernier ou l'administrer un jour sur deux. En cas d'effets toxiques considérés comme étant liés à la fois à LENVIMA et à l'évérolimus, réduire d'abord la dose de LENVIMA puis celle de l'évérolimus.

Modification de la dose de pembrolizumab recommandée

Lorsque LENVIMA est administré en association avec le pembrolizumab, l'administration d'un des médicaments ou des deux peut être interrompue, la dose de LENVIMA peut être réduite ou le traitement par LENVIMA peut être cessé, en cas de besoin. Interrompre ou cesser définitivement l'administration du pembrolizumab conformément aux directives données dans la monographie du pembrolizumab. Il n'est pas recommandé de réduire la dose de pembrolizumab.

4.4 Administration

LENVIMA doit être pris à la même heure tous les jours, avec ou sans nourriture. Les capsules LENVIMA doivent être avalées entières avec de l'eau. Les fournisseurs de soins ne doivent pas ouvrir la capsule, car l'exposition répétée au contenu de celle-ci doit être évitée.

Les capsules LENVIMA peuvent aussi être ajoutées, sans être brisées ni écrasées, à une cuillerée à soupe d'eau ou de jus de pommes dans un petit verre pour être mises en suspension. Elles doivent être laissées dans le liquide pendant au moins 10 minutes et brassées pendant au moins 3 minutes pour que leur enveloppe puisse se dissoudre. La suspension doit être avalée. Après l'ingestion, la même quantité d'eau ou de jus de pommes (une cuillerée à soupe) doit être ajoutée dans le verre et agitée quelques fois. Cette quantité additionnelle de liquide doit être avalée.

4.5 Dose oubliée

Si une dose de LENVIMA est oubliée et ne peut être prise dans les 12 heures suivantes, elle doit être omise et la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle de son administration.

5 SURDOSAGE

Des cas de surdose de LENVIMA (lenvatinib) ont été signalés, dont l'administration unique de 144 mg, soit 6, 8, 18 ou 7,2 fois la dose quotidienne recommandée chez les patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde, d'un hypernéphrome, d'un CHC ou d'un cancer de l'endomètre, respectivement. Certains de ces cas ont été associés à des effets indésirables qui concordent avec le profil d'innocuité connu de LENVIMA (insuffisance rénale et cardiaque), et d'autres n'ont donné lieu à aucun effet indésirable. Les plus fortes doses de LENVIMA ayant fait l'objet d'études cliniques étaient de 32 mg et de 40 mg par jour. Par suite d'erreurs de médication involontaires, des doses uniques de 40 à 48 mg ont été administrées au cours des essais cliniques. Les effets indésirables du médicament observés le plus souvent à ces doses ont été l'hypertension, les nausées, la diarrhée, la fatigue, la stomatite, la protéinurie, les céphalées et l'aggravation de l'érythrodysesthésie palmo-plantaire.

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour une surdose de lenvatinib. En cas de surdose présumée, il faut interrompre le traitement par LENVIMA et instaurer des soins de soutien.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 5 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques/ teneurs/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Chaque capsule contient l'équivalent d'une dose de 4 mg ou de 10 mg de lenvatinib sous forme de mésylate de lenvatinib	Carbonate de calcium, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose à faible substitution, mannitol, talc. Capsules : dioxyde de titane (E171), hypromellose, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172). Encre d'impression : gomme laque, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir (E172) et propylèneglycol.

Capsule dure de 4 mg : capsule dure d'hypromellose contenant 4 mg de lenvatinib sous forme de mésylate de lenvatinib, à corps jaunâtre-rouge et à coiffe jaunâtre-rouge, d'une longueur d'environ 14,3 mm, avec marquage à l'encre noire des mentions « E » sur la coiffe et « LENV 4 mg » sur le corps.

Capsule dure de 10 mg : capsule dure d'hypromellose contenant 10 mg de lenvatinib sous forme de mésylate de lenvatinib, à corps jaune et à coiffe jaunâtre-rouge, d'une longueur d'environ 14,3 mm, avec marquage à l'encre noire des mentions « E » sur la coiffe et « LENV 10 mg » sur le corps.

Conditionnement : Les capsules LENVIMA (lenvatinib) sont offertes en plaquettes alvéolées de PA/aluminium/PVC à opercules d'aluminium enfonçables, dans les configurations suivantes d'emballage favorisant l'observance :

- boîte contenant 6 plaquettes alvéolées de doses quotidiennes de 24 mg (chaque plaquette de 5 jours contient dix capsules à 10 mg et cinq capsules à 4 mg);
- boîte contenant 6 plaquettes alvéolées de doses quotidiennes de 20 mg (chaque plaquette de 5 jours contient dix capsules à 10 mg);
- boîte contenant 6 plaquettes alvéolées de doses quotidiennes de 18 mg (chaque plaquette de 5 jours contient cinq capsules à 10 mg et dix capsules à 4 mg);
- boîte contenant 6 plaquettes alvéolées de doses quotidiennes de 14 mg (chaque plaquette de 5 jours contient cinq capsules à 10 mg et cinq capsules à 4 mg);
- boîte contenant 6 plaquettes alvéolées de doses quotidiennes de 12 mg (chaque plaquette de 5 jours contient quinze capsules à 4 mg);

- boîte contenant 6 plaquettes alvéolées de doses quotidiennes de 10 mg (chaque plaquette de 5 jours contient cinq capsules à 10 mg);
- boîte contenant 6 plaquettes alvéolées de doses quotidiennes de 8 mg (chaque plaquette de 5 jours contient dix capsules à 4 mg);
- boîte contenant 6 plaquettes alvéolées de doses quotidiennes de 4 mg (chaque plaquette de 5 jours contient cinq capsules à 4 mg).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 [ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) au début de la Partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé.

Généralités

Lorsque LENVIMA doit être administré en association avec le pembrolizumab, consulter la monographie du pembrolizumab avant d'instaurer le traitement.

Traitements anticancéreux antérieurs

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de LENVIMA immédiatement après un traitement par le sorafenib ou d'autres agents anticancéreux à action générale. Par conséquent, il peut y avoir un risque potentiel d'effets toxiques additifs en l'absence de période adéquate de repos thérapeutique entre les traitements. La période minimale de repos thérapeutique durant les essais cliniques sur le cancer différencié de la thyroïde et sur l'hypernéphrome a été de 3 semaines. La période de repos thérapeutique après des traitements locorégionaux pour le CHC a été de 4 semaines. La période de repos thérapeutique durant l'étude clinique portant sur le cancer de l'endomètre a été de 4 semaines.

Appareil cardiovasculaire

Hypertension

Durant l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, l'hypertension a été signalée chez 73 % des patients sous LENVIMA et 16 % des patients sous placebo (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques [tableau 6](#)). Le délai médian d'apparition a été de 16 jours chez les patients traités par LENVIMA. L'incidence d'hypertension de grade 3 a été de 44 % dans le groupe LENVIMA contre 4 % dans le groupe placebo, tandis que l'incidence d'hypertension de grade 4 a été inférieure à 1 % dans le groupe LENVIMA et de 0 % dans le groupe placebo.

Lors de l'étude de phase III CLEAR/E7080-G000-307/KEYNOTE-581 (CLEAR) sur l'hypernéphrome, une hypertension artérielle a été rapportée chez 56 % des patients du groupe traité par l'association LENVIMA et pembrolizumab; une hypertension artérielle de grade 3 ou plus a été signalée chez 29 % des patients (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Renseignements supplémentaires sur l'innocuité tirés de l'expérience acquise au cours de

l'essai clinique sur l'association LENVIMA et pembrolizumab utilisée en première intention contre l'hypernéphrome métastatique, [Hypertension](#)).

Durant l'étude 205 de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome, l'hypertension a été signalée chez 42 % des patients sous LENVIMA + évérolimus et 10 % des patients sous évérolimus. Le délai médian d'apparition ou d'aggravation de l'hypertension a été de 35 jours chez les patients sous LENVIMA + évérolimus. L'incidence d'hypertension de grade 3 a été de 13 % dans le groupe LENVIMA + évérolimus contre 2 % dans le groupe évérolimus. Parmi les patients du groupe LENVIMA + évérolimus, 29 % ont eu une tension artérielle systolique ≥ 160 mm Hg et 21 % avaient une tension artérielle diastolique ≥ 100 mm Hg.

Durant l'étude 304 de phase III REFLECT sur le CHC, l'hypertension a été signalée chez 45 % (n = 212) des patients du groupe traité par LENVIMA et a été de grade 3 chez 24 % (n = 112) d'entre eux. Le délai médian d'apparition ou d'aggravation de l'hypertension a été de 26 jours chez les patients recevant LENVIMA (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Renseignements supplémentaires sur l'innocuité tirés de l'expérience acquise au cours de l'essai clinique sur le CHC, Effets cardiovasculaires, [Hypertension](#)).

Durant l'étude 309/KEYNOTE-775 de phase III portant sur le cancer de l'endomètre, l'hypertension a été signalée chez 66,7 % des patientes traitées par LENVIMA en association avec le pembrolizumab dont les tumeurs ne présentaient pas d'instabilité MSI-H ni de déficience du SRM.

Des cas graves de dissection artérielle, dont certains se sont avérés mortels, ont été signalés chez des patients atteints ou non d'hypertension qui prenaient des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), dont LENVIMA (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, [Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

La tension artérielle doit être bien maîtrisée avant le début du traitement par LENVIMA. Il est important que l'hypertension soit décelée tôt et prise en charge efficacement afin de réduire au minimum le besoin d'interrompre l'administration de LENVIMA ou d'en réduire la dose.

La tension artérielle doit être vérifiée après la première semaine de traitement par LENVIMA, toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois, puis tous les mois par la suite. Si un patient présente une tension artérielle systolique ≥ 140 mm Hg ou une tension artérielle diastolique ≥ 90 mm Hg, une prise en charge active est recommandée. Interrompre l'administration de LENVIMA en cas d'hypertension de grade 3 persistant malgré un traitement antihypertenseur optimal; reprendre le traitement à une dose réduite une fois l'hypertension maîtrisée à un grade 2 ou moins. Mettre fin au traitement par LENVIMA en cas d'hypertension menaçant le pronostic vital (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; [Surveillance et essais de laboratoire](#) et 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Insuffisance cardiaque

Durant l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, une insuffisance cardiaque a été notée chez moins de 1 % des patients sous LENVIMA et chez 0 % des patients sous placebo, et une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche a été observée chez 5 % des patients sous LENVIMA et chez moins de 1 % des patients sous placebo.

Durant l'étude 205 de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome, une diminution de la fraction d'éjection et une insuffisance cardiaque ont été signalées chez 10 % des patients sous LENVIMA + évérolimus et 6 % des patients sous évérolimus. Des manifestations de grade 3 sont survenues chez 3 % des patients sous LENVIMA + évérolimus et 2 % des patients sous évérolimus. Dans le groupe LENVIMA + évérolimus, deux patients ont présenté une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), qui est passée du grade 2 au grade 4 selon une évaluation par ventriculographie isotopique à l'équilibre (test MUGA).

Durant l'étude 304 de phase III REFLECT portant sur le CHC, des manifestations de dysfonctionnement cardiaque, définies comme une défaillance cardiorespiratoire, l'insuffisance cardiaque congestive, le choc cardiogène et l'insuffisance cardiaque, ont été signalées chez 0,6 % (n = 3) des patients du groupe LENVIMA, dont des cas de grade 3 ou plus (0,4 % [n = 2]). Une aggravation de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) en présence d'une fonction initiale normale a été signalée chez 0,4 % (n = 1) des patients (dysfonctionnement modéré) du groupe LENVIMA, selon une évaluation par échocardiographie ou par test MUGA.

Il faut surveiller l'apparition d'éventuels symptômes et signes cliniques de décompensation cardiaque chez les patients. Interrompre l'administration de LENVIMA en cas de dysfonctionnement cardiaque de grade 3, et ce, jusqu'à une régression au grade 0 ou 1 ou à l'état initial. Reprendre le traitement par LENVIMA à une dose réduite ou y mettre fin selon la gravité et la persistance du dysfonctionnement cardiaque. Mettre fin au traitement par LENVIMA en cas de dysfonctionnement cardiaque de grade 4 (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Surveillance et essais de laboratoire](#), 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#) et 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Thromboembolie artérielle

Durant l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, 5 % des patients sous LENVIMA et 2 % des patients sous placebo ont subi une thromboembolie artérielle. L'incidence des thromboembolies artérielles de grade 3 ou plus a été de 3 % dans le groupe LENVIMA et de 1 % dans le groupe placebo. Des manifestations ont été mortelles chez 2 patients traités par LENVIMA (infarctus du myocarde chez l'un et accident vasculaire cérébral [AVC] hémorragique chez l'autre) et 1 patient recevant le placebo (infarctus du myocarde).

Lors de l'étude CLEAR, une étude de phase III menée sur l'hypernéphrome, des cas de thromboembolie artérielle de grade 3 ou plus ont été rapportés chez 5 % et 4 % des patients

traités par l'association formée de LENVIMA et de pembrolizumab, respectivement (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Renseignements supplémentaires sur l'innocuité tirés de l'expérience acquise au cours de l'essai clinique sur l'association LENVIMA et pembrolizumab utilisée en première intention contre l'hypernéphrome métastatique, [Thromboembolie artérielle](#)).

Durant l'étude 205 de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome, 2 % des patients sous LENVIMA + évérolimus et 6 % des patients sous évérolimus ont subi une thromboembolie artérielle. L'incidence des thromboembolies artérielles de grade 3 ou plus a été de 2 % dans le groupe LENVIMA + évérolimus et de 4 % dans le groupe évérolimus.

Durant l'étude 304 de phase III REFLECT portant sur le CHC, une thromboembolie artérielle de grade 3 ou plus est survenue chez 2 % (n = 9) des patients du groupe LENVIMA.

Durant l'étude 309/KEYNOTE-775 de phase III portant sur le cancer de l'endomètre, des cas de thromboembolie artérielle ont été signalés chez 3,5 % des patientes traitées par LENVIMA en association avec le pembrolizumab dont les tumeurs ne présentaient pas d'instabilité MSI-H ni de déficience du SRM. Il y a eu un cas mortel (infarctus du myocarde aigu).

LENVIMA doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des risques ou ayant des antécédents de telles manifestations. LENVIMA n'a pas été étudié chez des patients qui avaient subi une thromboembolie artérielle dans les 6 mois précédents. La décision d'administrer ou non LENVIMA doit être basée sur l'évaluation des risques et des bienfaits pour chaque patient. Mettre fin au traitement par LENVIMA à la suite d'une thromboembolie artérielle (voir 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Allongement de l'intervalle QT

LENVIMA peut causer un allongement de l'intervalle QTc (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, [Électrophysiologie cardiaque et hémodynamie](#)).

Durant l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, un allongement de l'intervalle QT a été observé chez 9 % des patients sous LENVIMA et 2 % des patients sous placebo, l'incidence des cas de grade 3 ou plus étant de 2 % dans le groupe LENVIMA et de 0 % dans le groupe placebo.

Dans le cadre de l'étude de phase III CLEAR sur l'hypernéphrome, 7 % des patients du groupe traité par l'association LENVIMA et pembrolizumab affichaient des valeurs d'intervalle QTcF supérieures à 500 ms; ces valeurs avaient augmenté de plus de 60 ms depuis le début de l'étude chez 16 % des patients (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Renseignements supplémentaires sur l'innocuité tirés de l'expérience acquise au cours de l'essai clinique sur l'association LENVIMA et pembrolizumab utilisée en première intention contre l'hypernéphrome métastatique, [Allongement de l'intervalle QT](#)).

Durant l'étude 205 de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome, la proportion de sujets ayant eu des valeurs d'intervalle QT corrigé au moyen de la formule de Fridericia (QTcF) > 500 ms a été de 4/62 (6 %) dans le groupe LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg et de 0/50 dans le groupe évérolimus à 10 mg. La proportion de sujets ayant eu un allongement > 60 ms de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs initiales était de 7/62 (11 %) dans le groupe LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg et de 0/50 dans le groupe évérolimus à 10 mg.

Durant l'étude 304 de phase III REFLECT portant sur le CHC, un allongement > 60 ms de l'intervalle QTc a été signalé chez 8 % (n = 37) des patients du groupe traité par LENVIMA. L'incidence d'intervalle QTc > 500 ms a été de 2 % (n = 11) chez les patients du groupe LENVIMA (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Renseignements supplémentaires sur l'innocuité tirés de l'expérience acquise au cours de l'essai clinique sur le CHC, Effets cardiovasculaires, [Électrocardiographie](#)).

Durant l'étude 309/KEYNOTE-775 de phase III portant sur le cancer de l'endomètre, dans l'ensemble, un allongement de l'intervalle QT a été signalé chez 4,1 % des patientes traitées par LENVIMA en association avec le pembrolizumab dont les tumeurs ne présentaient pas d'instabilité MSI-H ni de déficience du SRM.

Un allongement de l'intervalle QTc peut entraîner un risque accru d'arythmies ventriculaires, notamment de torsades de pointes. Une torsade de pointes est une tachyarythmie ventriculaire polymorphe. En général, le risque de torsades de pointes augmente avec le degré d'allongement de l'intervalle QTc produit par le médicament. Les torsades de pointes peuvent être asymptomatiques ou se manifester sous forme d'étourdissements, de palpitations, de syncope ou de convulsions. Si elles sont soutenues, les torsades de pointes peuvent évoluer vers la fibrillation ventriculaire et la mort subite d'origine cardiaque. Le traitement par LENVIMA n'est pas recommandé chez les patients qui sont atteints du syndrome du QT long congénital ou qui prennent des médicaments ayant l'effet connu d'allonger l'intervalle QTc (voir 9 [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). L'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie doivent être corrigées avant l'administration de LENVIMA.

Les facteurs de risque pour les torsades de pointes dans la population générale sont, notamment, les suivants : sexe féminin; âge de 65 ans ou plus; intervalle QT/QTc allongé au départ; présence de variantes génétiques modifiant les canaux ioniques cardiaques ou les protéines régulatrices, en particulier des syndromes du QT long congénitaux; antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque avant l'âge de 50 ans; cardiopathie (p. ex., ischémie myocardique ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, maladie du système de conduction); antécédents d'arythmies; déséquilibres électrolytiques (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ou affections menant à des déséquilibres électrolytiques (p. ex., vomissements persistants, troubles de l'alimentation); bradycardie; manifestations neurologiques aiguës (p. ex., hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, AVC, traumatisme intracrânien); diabète et neuropathie autonome.

Lorsque des médicaments qui allongent l'intervalle QTc sont prescrits, les professionnels de la santé doivent informer leurs patients concernant la nature et les conséquences des variations à l'électrocardiogramme (ECG), les maladies et troubles sous-jacents considérés comme étant des facteurs de risque, les interactions médicamenteuses établies et prévues, les symptômes évoquant l'arythmie et les stratégies de prise en charge des risques, et leur fournir d'autres renseignements pertinents sur l'utilisation du médicament. Les patients doivent être avertis de communiquer immédiatement avec leur professionnel de la santé pour signaler toute nouvelle douleur ou gêne thoracique, tout changement de leur fréquence cardiaque, toute survenue de palpitations, d'étourdissements, de vertiges ou d'évanouissement, toute modification de la dose ou nouvelle utilisation d'autres médicaments. Il faut surveiller régulièrement le tracé ECG et les électrolytes, et corriger les anomalies électrolytiques chez tous les patients (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Surveillance et essais de laboratoire](#)).

Système endocrinien et métabolisme

Hypocalcémie

Durant l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, 9 % (n = 23) des patients du groupe LENVIMA ont présenté une hypocalcémie de grade 3 ou plus, contre 2 % (n = 2) dans le groupe placebo (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, [Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)). Dans la plupart des cas, l'hypocalcémie a répondu à une supplémentation en calcium et à une interruption de l'administration/réduction de la dose de LENVIMA.

Durant l'étude 205 de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome, 6 % (n = 3) des patients du groupe LENVIMA + évérolimus et 2 % (n = 1) des patients du groupe évérolimus ont présenté une hypocalcémie de grade 3 ou plus. Il n'y a eu aucun abandon dû à une hypocalcémie.

Durant l'étude 304 de phase III REFLECT sur le CHC, 0,4 % (n = 2) des patients du groupe LENVIMA ont présenté une hypocalcémie de grade 3 (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, [Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)).

Durant l'étude 309/KEYNOTE-775 de phase III portant sur le cancer de l'endomètre, des épisodes d'hypocalcémie ont été signalés chez 4,1 % des patientes traitées par LENVIMA en association avec le pembrolizumab dont les tumeurs ne présentaient pas d'instabilité MSI-H ni de déficience du SRM. L'incidence d'hypocalcémie de grade 3 était de 1,2 % (n = 4) chez les patientes traitées par LENVIMA en association avec le pembrolizumab. Aucun épisode d'hypocalcémie de grade 4 n'a été observé.

Surveiller la calcémie au moins une fois par mois et recourir à une supplémentation en calcium au besoin pendant le traitement par LENVIMA. Interrompre l'administration et ajuster la posologie de LENVIMA au besoin selon la gravité, la présence de changements à l'ECG et la persistance de l'hypocalcémie.

Altération de la suppression de la thyroïdostimuline / dysfonctionnement thyroïdien

LENVIMA altère la suppression thyroïdienne exogène. Au début de l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, 88 % des patients avaient un taux de thyroïdostimuline (TSH) inférieur ou égal à 0,5 mU/L. Plus tard au cours de l'essai, une élévation au-delà de 0,5 mU/L a été observée chez 61 % des patients du groupe LENVIMA et 14 % des patients du groupe placebo qui avaient initialement un taux de TSH normal.

Pendant l'étude de phase III CLEAR sur l'hypernéphrome, 57 % des patients du groupe traité par l'association LENVIMA et pembrolizumab ont présenté une hypothyroïdie (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Renseignements supplémentaires sur l'innocuité tirés de l'expérience acquise au cours de l'essai clinique sur l'association LENVIMA et pembrolizumab utilisée en première intention contre l'hypernéphrome métastatique, [Altération de la suppression de la thyroïdostimuline / dysfonctionnement thyroïdien](#)).

Durant l'étude 205 de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome, une hypothyroïdie de grade 1 ou 2 est survenue chez 24 % des patients sous LENVIMA + évérolimus et 2 % des patients sous évérolimus. Plus tard au cours de l'essai, une élévation du taux de TSH a été observée chez 60 % des patients du groupe LENVIMA + évérolimus et 3 % des patients du groupe évérolimus en monothérapie qui avaient initialement un taux de TSH normal ou faible.

Durant l'étude 304 de phase III REFLECT portant sur le CHC, une hypothyroïdie de grade 1 ou 2 est survenue chez 21 % (n = 100) des patients du groupe LENVIMA. Une élévation du taux de TSH a été observée après le début de l'étude chez 70 % (n = 316) des patients traités par LENVIMA (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Renseignements supplémentaires sur l'innocuité tirés de l'expérience acquise au cours de l'essai clinique sur le CHC, Effets endocriniens ou sur le métabolisme,

[Altération de la suppression de la thyroïdostimuline / dysfonctionnement thyroïdien](#)).

Durant l'étude 309/KEYNOTE-775 de phase III portant sur le cancer de l'endomètre, des cas d'hypothyroïdie ont été observés chez 66,4 % des patientes traitées par LENVIMA en association avec le pembrolizumab dont les tumeurs ne présentaient pas d'instabilité MSI-H ni de déficience du SRM, comparativement à 0,9 % des patientes du groupe de traitement choisi par le médecin. Des cas de grade 3 ou 4 sont survenus chez 0,9 % (n = 3) des patientes, comparativement à aucun cas dans le groupe de traitement choisi par le médecin.

Une évaluation du taux de TSH doit être effectuée avant le début du traitement par LENVIMA, puis chaque mois durant le traitement. Il faut modifier au besoin la dose d'hormones thyroïdiennes de substitution. Il convient de traiter l'hypothyroïdie conformément à la pratique médicale habituelle afin de maintenir les patients en euthyroïdie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Surveillance et essais de laboratoire](#)).

Appareil digestif

Diarrhée

Pendant l'étude de phase III CLEAR sur l'hypernéphrome, une diarrhée a été rapportée chez 62 % des patients du groupe traité par l'association LENVIMA et pembrolizumab (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Renseignements supplémentaires sur l'innocuité tirés de l'expérience acquise au cours de l'essai clinique sur l'association LENVIMA et pembrolizumab utilisée en première intention contre l'hypernéphrome métastatique, Appareil digestif, [Diarrhée](#)).

Durant l'étude 205 de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome, une diarrhée a été signalée chez 81 % des patients sous LENVIMA + évérolimus et 34 % des patients sous évérolimus. Des cas de grade 3 ou 4 sont survenus chez 19 % des patients sous LENVIMA + évérolimus et 2 % des patients sous évérolimus. La diarrhée a été la cause la plus fréquente d'interruption de l'administration ou de réduction de la dose, et a récidivé malgré une réduction de la dose. Elle a entraîné l'abandon du traitement par un patient (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables survenus lors des essais cliniques portant sur l'hypernéphrome, [tableau 9](#)).

En cas de diarrhée, instaurer rapidement des mesures de prise en charge médicale. Rester à l'affût de la déshydratation. Interrompre l'administration de LENVIMA en cas de diarrhée de grade 3 et reprendre le traitement à une dose réduite une fois que la diarrhée a régressé au grade 1 ou à son niveau initial. Cesser définitivement l'administration de LENVIMA en cas de diarrhée de grade 4 malgré une prise en charge médicale.

Perforation gastro-intestinale et formation d'une fistule gastro-intestinale

Des cas graves de perforation gastro-intestinale ou de formation d'une fistule gastro-intestinale et leurs séquelles ont été signalés fréquemment au cours des essais cliniques sur LENVIMA, y compris des réactions mortelles. Des fistules (p. ex., gastro-intestinales, bronchopleurales, trachéo-œsophagiennes, œsophagiennes, cutanées, pharyngées et de l'appareil génital féminin) ont été signalées dans le cadre d'essais cliniques sur LENVIMA et dans la pratique après la commercialisation, y compris des réactions mortelles. Des fistules touchant des parties du corps autres que l'estomac ou les intestins ont été observées pour l'ensemble des indications. Des réactions ont été signalées à différents moments allant de 2 semaines à plus de 1 an après le début du traitement par LENVIMA, la période de latence médiane étant d'environ 3 mois. De plus, des cas de pneumothorax ont été signalés avec ou sans signe évident de fistule bronchopleurale. Certains signalements de perforation gastro-intestinale, de fistule et de pneumothorax ont été faits en association avec une régression ou une nécrose tumorales. Dans la plupart des cas, la perforation gastro-intestinale et la formation d'une fistule gastro-intestinale sont survenues chez des sujets qui avaient des facteurs de risque tels qu'une intervention chirurgicale ou une radiothérapie antérieure (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, [Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Durant l'essai pivot portant sur le cancer différencié de la thyroïde, des cas de perforation ou de fistule gastro-intestinale ont été signalés chez 2 % des patients sous LENVIMA et 0,8 % des patients sous placebo.

Durant l'étude 205 de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome, des cas de perforation, de fistule ou d'abcès gastro-intestinaux, de grade 3 ou plus, ont été signalés chez 2 % des patients sous LENVIMA + évérolimus et 0 % des patients sous évérolimus. Ces manifestations se sont résorbées chez tous les patients.

Durant l'étude 304 de phase III REFLECT portant sur le CHC, des cas de perforation ou de fistule gastro-intestinale ont été signalés chez 2 % (n = 9) des patients du groupe LENVIMA. Une perforation ou fistule gastro-intestinale de grade 3 ou plus a été observée chez 1 % (n = 5) des patients dans le groupe traité par LENVIMA.

Durant l'étude 309/KEYNOTE-775 de phase III portant sur le cancer de l'endomètre, une formation de fistule a été signalée chez 1,8 % des patientes traitées par LENVIMA en association avec le pembrolizumab dont les tumeurs ne présentaient pas d'instabilité MSI-H ni de déficience du SRM. Des cas de perforation gastro-intestinale ont été signalés chez 2,9 % des patientes. Un cas de perforation gastro-intestinale (perforation intestinale) a été mortel.

Cesser l'administration de LENVIMA en cas de perforation ou de fistule gastro-intestinales (voir 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Système sanguin et lymphatique

Hémorragie

Durant l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, des épisodes hémorragiques ont été rapportés chez 35 % des patients traités par LENVIMA et 18 % des patients recevant le placebo. Le type d'épisode hémorragique le plus fréquent a été l'épistaxis (grade 1 : 11 %; grade 2 : 1 %). Toutefois, l'incidence d'hémorragie de grade 3 à 5 a été similaire dans les groupes, soit de 2 % et de 3 %, respectivement.

Pendant l'étude de phase III CLEAR sur l'hypernéphrome, des épisodes hémorragiques ont été rapportés chez 27 % des patients du groupe traité par l'association LENVIMA et pembrolizumab. Des épisodes hémorragiques de grade 3 ou plus ont été signalés chez 5 % des patients et deux d'entre eux se sont révélés fatals (rupture d'anévrisme et hémorragie sous-arachnoïdienne) (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#), Renseignements supplémentaires sur l'innocuité tirés de l'expérience acquise au cours de l'essai clinique sur l'association LENVIMA et pembrolizumab utilisée en première intention contre l'hypernéphrome métastatique, Effets hématologiques, [Hémorragie](#)).

Durant l'étude 205 de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome, des épisodes hémorragiques sont survenus chez 34 % des patients sous LENVIMA + évérolimus et 26 % des patients sous évérolimus. Le type d'épisode hémorragique le plus fréquent a été l'épistaxis (LENVIMA + évérolimus : 23 %; évérolimus : 24 %). Des épisodes de grade 3 ou plus sont survenus chez 8 % des patients sous LENVIMA + évérolimus et 2 % des patients sous évérolimus. Parmi ces épisodes, un cas d'hémorragie cérébrale d'issue fatale est survenu dans le groupe LENVIMA + évérolimus; le traitement a été arrêté en raison d'un épisode hémorragique chez 3 % des patients de ce groupe.

Durant l'étude 304 de phase III REFLECT portant sur le CHC, des épisodes hémorragiques sont survenus chez 23 % (n = 110) des patients du groupe LENVIMA. Les types d'épisodes hémorragiques les plus fréquents ont été l'épistaxis (7 %; n = 34), l'hématurie (5 %; n = 25) et le saignement gingival (4 %; n = 18). Des épisodes de grade 3 ou plus sont survenus chez 5 % (n = 24) des patients traités par LENVIMA. Dans le groupe LENVIMA, 1,5 % (n = 7) des patients ont eu une hémorragie mortelle. Un épisode hémorragique a entraîné l'abandon du traitement chez 2 % (n = 8) des patients du groupe LENVIMA (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Renseignements supplémentaires sur l'innocuité tirés de l'expérience acquise au cours de l'essai clinique sur le CHC, Effets hématologiques,

Hémorragie).

De graves saignements liés aux tumeurs, dont des cas d'hémorragie intracrânienne d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients du groupe LENVIMA atteints de métastases au cerveau (dans le cadre d'études sur le cancer différencié de la thyroïde et d'autres études). Le degré d'invasion ou d'infiltration tumorale dans les principaux vaisseaux sanguins (p. ex., l'artère carotide) doit être pris en considération avant le début du traitement par LENVIMA étant donné le risque d'hémorragie grave pouvant résulter de la réduction ou de la nécrose de la tumeur à la suite du traitement par LENVIMA.

Durant l'étude 309/KEYNOTE-775 de phase III portant sur le cancer de l'endomètre, des épisodes d'hémorragie ont été signalés chez 25,1 % des patientes traitées par LENVIMA en association avec le pembrolizumab dont les tumeurs ne présentaient pas d'instabilité MSI-H ni de déficience du SRM. Un épisode hémorragique (hémorragie gastro-intestinale basse) a été mortel.

Interrompre l'administration de LENVIMA en cas d'hémorragie de grade 3, et ce, jusqu'à ce que celle-ci régresse au grade 0 ou 1. Reprendre le traitement par LENVIMA à une dose réduite ou y mettre fin selon la gravité ou la persistance de l'hémorragie. Mettre fin au traitement par LENVIMA en cas d'hémorragie de grade 4 (voir 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Hépatotoxicité

Le lenvatinib est principalement métabolisé dans le foie.

Dans l'ensemble des études cliniques durant lesquelles 1327 patients ont reçu LENVIMA en monothérapie pour des indications autres qu'un CHC, une insuffisance hépatique (parfois mortelle) a été signalée chez 0,3 % (n = 4) des patients, une atteinte hépatique chez 0,2 % (n = 2) des patients, une hépatite aiguë chez 0,2 % (n = 2) des patients et une atteinte hépatocellulaire chez 0,1 % (n = 1) des patients (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

L'hépatotoxicité, notamment une encéphalopathie hépatique et une insuffisance hépatique (réactions parfois mortelles), a été plus fréquente chez les patients traités par LENVIMA ayant un CHC que chez ceux ayant un cancer différencié de la thyroïde ou un hypernéphrome. Dans le groupe atteint d'un CHC, une encéphalopathie hépatique est survenue chez 8 % (n = 38) des patients traités par LENVIMA. Une encéphalopathie hépatique et une insuffisance hépatique ont été des motifs d'abandon chez 2 % (n = 7) et 1 %, respectivement, des patients traités par LENVIMA. Une encéphalopathie hépatique de grade 3 ou plus est survenue chez 5 % (n = 23) des patients traités par LENVIMA. Une insuffisance hépatique de grade 3 ou plus est survenue chez 3 % (n = 15) des patients du groupe LENVIMA. Les patients ayant un dysfonctionnement hépatique plus grave et/ou une charge tumorale hépatique plus forte au départ couraient un risque accru d'encéphalopathie hépatique et d'insuffisance hépatique. L'encéphalopathie hépatique a aussi été plus fréquente chez les patients de 75 ans ou plus. Environ la moitié des cas d'insuffisance hépatique ont été signalés chez des patients atteints d'une maladie évolutive.

Durant l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, 4 % des patients traités par LENVIMA ont présenté une élévation de grade 3 ou plus du taux d'alanine aminotransférase (ALT) et 5 %, une élévation de grade 3 ou plus du taux d'aspartate aminotransférase (AST). Aucun patient du groupe placebo n'a eu d'élévations de grade 3 ou plus des taux d'ALT ou d'AST.

Pendant l'étude de phase III CLEAR sur l'hypernéphrome, des anomalies hépatiques de grade 3 ou 4, dont des hausses des taux d'enzymes hépatiques, se sont produites chez 9 % des patients traités par l'association LENVIMA et pembrolizumab. (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Renseignements supplémentaires sur l'innocuité tirés de l'expérience acquise au cours de l'essai clinique sur l'association LENVIMA et pembrolizumab utilisée en première intention contre l'hypernéphrome métastatique, Effets hépatiques, [Hépatotoxicité](#)).

Durant l'étude 205 de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome, 3 % des patients sous LENVIMA + évérolimus ont présenté une élévation du taux d'ALT et 3 %, une élévation du taux d'AST de grade 3 ou plus. Dans le groupe évérolimus, 2 % des patients ont présenté une élévation du taux d'ALT, et aucun n'a présenté d'élévation du taux d'AST de grade 3 ou plus.

Durant l'étude 309/KEYNOTE-775 de phase III portant sur le cancer de l'endomètre, des cas d'hépatotoxicité ont été observés chez 34,5 % des patientes traitées par LENVIMA en association avec le pembrolizumab dont les tumeurs ne présentaient pas d'instabilité MSI-H ni de déficience du SRM. Au total, 45 patientes ont signalé une hépatotoxicité de grade 3 ou 4, dont 4 étaient de grade 4.

Une évaluation de la fonction hépatique doit être effectuée avant le début du traitement par LENVIMA et être répétée toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois, puis tous les mois jusqu'à la fin du traitement. Chez les patients atteints d'un CHC traités par LENVIMA, il faut surveiller les signes de détérioration de la fonction hépatique, y compris d'apparition d'une encéphalopathie hépatique. En cas d'atteinte hépatique de grade 3 ou plus, il faut interrompre

le traitement par LENVIMA jusqu'à une régression au grade 0 ou 1 ou à l'état initial. Par la suite, on peut reprendre le traitement par LENVIMA à une dose réduite ou y mettre fin, selon la gravité et la persistance de l'hépatotoxicité. Il faut mettre fin au traitement par LENVIMA en présence d'insuffisance hépatique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Surveillance et essais de laboratoire](#) et 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Système nerveux

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible / syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SEPR / SLPR)

Au cours des études cliniques menées sur LENVIMA en monothérapie, un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), aussi appelé syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR), est survenu chez moins de 1 % des patients traités par LENVIMA.

Pendant l'étude de phase III CLEAR sur l'hypernéphrome, une forme grave de SEPR de grade 3 ou plus est apparue chez 2 patients (1 %) du groupe traité par l'association LENVIMA et pembrolizumab (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Renseignements supplémentaires sur l'innocuité tirés de l'expérience acquise au cours de l'essai clinique sur l'association LENVIMA et pembrolizumab utilisée en première intention contre l'hypernéphrome métastatique, Effets neurologiques, [Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible / syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible \(SEPR/SLPR\)](#)).

Durant l'étude 205 de phase II portant sur l'hypernéphrome, un SEPR est survenu chez un patient qui recevait LENVIMA en monothérapie.

Durant l'étude 304 de phase III REFLECT portant sur le CHC, un SEPR est survenu chez 0,2 % (n = 1) des patients recevant LENVIMA en monothérapie.

| Durant les études portant sur le cancer de l'endomètre, 1 cas de SEPR de grade 3 a été signalé.

Le SEPR est une affection neurologique qui peut se manifester par des céphalées, des convulsions, une léthargie, une confusion, une altération des fonctions mentales, la cécité et d'autres troubles visuels ou neurologiques. Il peut s'accompagner d'une hypertension légère à grave. Une imagerie par résonance magnétique est requise pour confirmer le diagnostic de SEPR. Des mesures appropriées doivent être prises pour maîtriser la tension artérielle. Chez les patients présentant des signes ou des symptômes de SEPR de grade 1 à 3, interrompre le traitement par LENVIMA. Lorsque les signes ou les symptômes de SERP sont revenus au grade 0 ou 1, reprendre le traitement par LENVIMA à une dose réduite ou y mettre fin de façon définitive selon la gravité et la persistance des symptômes neurologiques. Si le patient présente des signes ou des symptômes de SERP de grade 4, arrêter définitivement le traitement par LENVIMA (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, [Hypertension](#) et 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), Modifications de la dose ou arrêt du

traitement chez les patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde, d'un hypernéphrome, d'un CHC ou d'un cancer de l'endomètre, [tableau 1](#)).

Considérations périopératoires

Ostéonécrose de la mâchoire (ONM)

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) ont été observés chez des patients traités par LENVIMA (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, [Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Les interventions dentaires effractives constituent un facteur de risque connu d'ONM. Le patient doit envisager de passer un examen dentaire complet et de faire effectuer toutes les interventions préventives nécessaires avant de commencer le traitement par LENVIMA. On doit sensibiliser le patient à l'importance de passer des examens dentaires périodiques et de maintenir une bonne hygiène buccale durant le traitement par LENVIMA. Il faut éviter le plus possible les interventions dentaires effractives durant le traitement par LENVIMA. La prudence est de mise chez les patients recevant des agents associés à une ONM, comme les bisphosphonates et le denosumab.

Complications liées à la cicatrisation des plaies

Des complications liées à la cicatrisation des plaies, entre autres la formation d'une fistule et une déhiscence de la plaie, peuvent survenir avec LENVIMA. Interrompre l'administration de LENVIMA pendant au moins 6 jours avant une intervention chirurgicale planifiée.

Reprendre le traitement par LENVIMA après l'intervention chirurgicale si la cicatrisation de la plaie est adéquate, selon le jugement clinique d'un médecin. Arrêter définitivement le traitement par LENVIMA chez les patients ayant des complications liées à la cicatrisation des plaies (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, [Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Fonction rénale

Insuffisance rénale et altération de la fonction rénale

Au cours de l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, des cas d'altération de la fonction rénale (y compris d'insuffisance rénale) ont été signalés chez 14 % des patients sous LENVIMA et 2 % des patients sous placebo. L'incidence d'insuffisance rénale ou d'altération de la fonction rénale de grade 3 ou plus a été de 3 % dans le groupe LENVIMA et de 1 % dans le groupe placebo.

Pendant l'étude de phase III CLEAR sur l'hypernéphrome, 4 % des patients ont présenté une insuffisance rénale (1 % des cas étaient de grade 3 ou plus) et 4 % des patients ont été atteints de lésions rénales aiguës (2 % des cas étaient de grade 3 ou plus), alors que 1 % des patients ont été aux prises avec une altération de leur fonction rénale (0,3 % des cas étaient de grade 3 ou plus). Une hausse de la créatinémie et une néphrite ont été incriminées dans un décès chacune (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Renseignements supplémentaires sur l'innocuité tirés de l'expérience acquise au cours de l'essai clinique sur l'association LENVIMA et pembrolizumab utilisée en première intention contre l'hypernéphrome métastatique, Effets rénaux, [Insuffisance rénale et altération de la fonction rénale](#)).

Durant l'étude 205 de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome, des cas d'altération de la fonction rénale ont été signalés chez 18 % des patients sous LENVIMA + évérolimus et 12 % des patients sous évérolimus. L'incidence d'insuffisance rénale de grade 3 ou plus a été de 10 % dans le groupe LENVIMA + évérolimus et de 2 % dans le groupe évérolimus.

Durant l'étude 304 de phase III REFLECT portant sur le CHC, une altération de la fonction rénale a été signalée chez 7 % (n = 34) des patients du groupe LENVIMA. Des cas de dysfonction ou d'insuffisance rénale de grade 3 ou plus sont survenus chez 2 % (n = 9) des patients traités par LENVIMA. Chez les patients atteints d'un CHC, une fonction rénale altérée au départ a été associée à une incidence accrue de fatigue, d'hypothyroïdie, de déshydratation, de diarrhée, de diminution de l'appétit, de protéinurie et d'encéphalopathie hépatique. Les réactions rénales et les thromboembolies artérielles ont aussi été plus fréquentes chez ces patients (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Renseignements supplémentaires sur l'innocuité tirés de l'expérience acquise au cours de l'essai clinique sur le CHC, Effets rénaux,

[Insuffisance rénale et altération de la fonction rénale](#)).

Durant l'étude 309/KEYNOTE-775 de phase III portant sur le cancer de l'endomètre, parmi les patientes traitées par LENVIMA en association avec le pembrolizumab dont les tumeurs ne présentaient pas d'instabilité MSI-H ni de déficience du SRM, 1,5 % ont présenté une insuffisance rénale (dont 0,9 % étaient de grade 3 et aucune de grade 4 ou 5), 5,3 % ont été atteintes de lésions rénales aiguës (3,2 % étaient de grade 3 ou plus, dont un cas a été mortel) et 0,9 % ont été aux prises avec une altération de leur fonction rénale (aucun cas de grade 3 ou plus).

Le principal facteur de risque défini a été la déshydratation ou l'hypovolémie due à la diarrhée et aux vomissements. Une prise en charge active de la diarrhée et de tout autre symptôme gastro-intestinal doit être instaurée dans les cas de grade 1 en vue de réduire le risque d'apparition d'une insuffisance rénale ou d'une altération de la fonction rénale. Interrompre l'administration de LENVIMA en cas d'altération de la fonction rénale ou d'insuffisance rénale de grade 3 ou 4, et ce, jusqu'à une régression au grade 0 ou 1 ou à l'état initial. Reprendre le traitement par LENVIMA à une dose réduite ou y mettre fin selon la gravité et la persistance de l'altération de la fonction rénale (voir 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Protéinurie

Durant l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, une protéinurie a été décelée chez 34 % des patients sous LENVIMA et 3 % des patients sous placebo (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). L'incidence de protéinurie de grade 3 a été de 11 % dans le groupe LENVIMA et de 0 % dans le groupe placebo.

Pendant l'étude de phase III CLEAR sur l'hypernéphrome, une protéinurie a été signalée chez 30 % des patients du groupe traité par l'association LENVIMA et pembrolizumab (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#), Renseignements supplémentaires sur l'innocuité tirés de l'expérience acquise

au cours de l'essai clinique sur l'association LENVIMA et pembrolizumab utilisée en première intention contre l'hypernéphrome métastatique, [Protéinurie](#)).

Durant l'étude 205 de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome, une protéinurie a été décelée chez 31 % des patients sous LENVIMA + évérolimus et 14 % des patients sous évérolimus. L'incidence de protéinurie de grade ≥ 3 chez les patients sous LENVIMA + évérolimus a été de 8 % contre 2 % chez les patients sous évérolimus.

Dans le groupe LENVIMA + évérolimus, le délai médian d'apparition d'une protéinurie tous grades confondus a été de 6,1 semaines et d'une protéinurie de grade ≥ 3 , de 20,1 semaines; le taux d'abandon du traitement a été de 5 %. En comparaison, chez les patients sous évérolimus, le délai médian d'apparition d'une protéinurie tous grades confondus a été de 11,9 semaines et d'une protéinurie de grade ≥ 3 , de 18,6 semaines.

Durant l'étude pivot 304 de phase III REFLECT sur le CHC, une protéinurie a été signalée chez 26 % (n = 125) des patients du groupe LENVIMA, étant de grade 3 dans 6 % (n = 28) des cas (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Renseignements supplémentaires sur l'innocuité tirés de l'expérience acquise au cours de l'essai clinique sur le CHC, Effets rénaux, [Protéinurie](#)).

Le taux urinaire de protéines doit être vérifié régulièrement. Si la protéinurie mesurée par bandelette urinaire est $\geq 2+$, procéder à une analyse du taux de protéines dans l'urine sur 24 heures. Interrompre l'administration de LENVIMA si le résultat est ≥ 2 grammes de protéines par 24 heures et reprendre le traitement à une dose réduite si le résultat est < 2 grammes de protéines par 24 heures. Cesser le traitement par LENVIMA en cas de syndrome néphrotique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Surveillance et essais de laboratoire](#) et 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Hommes

Les hommes doivent être avertis d'utiliser une méthode de contraception acceptable (définie comme une méthode barrière jumelée à un spermicide).

Femmes

Les femmes en âge de procréer doivent éviter une grossesse et utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant leur traitement par LENVIMA et pendant au moins 1 mois après la fin de ce traitement. On ignore actuellement si le lenvatinib réduit l'efficacité des contraceptifs hormonaux. C'est pourquoi les femmes qui ont recours aux contraceptifs oraux doivent y ajouter une méthode barrière.

- **Fertilité**

L'effet de LENVIMA sur la fertilité des hommes et des femmes est inconnu. D'après des données de toxicologie, LENVIMA pourrait réduire la fertilité des mâles et des femelles chez

l'animal (voir 16 [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Avant d'instaurer le traitement par LENVIMA, les médecins doivent informer et conseiller leurs patients de manière appropriée.

7.1 Populations particulières

Patients atteints d'insuffisance hépatique

L'association formée de LENVIMA et de pembrolizumab n'a pas fait l'objet d'études chez des patients atteints d'insuffisance hépatique de classe B ou C de Child-Pugh. Se reporter à la monographie du pembrolizumab pour connaître la posologie de cet agent.

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère et d'un cancer différencié de la thyroïde, d'un hypernéphrome, d'un CHC ou d'un cancer de l'endomètre, ni chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée et d'un cancer différencié de la thyroïde, d'un hypernéphrome ou d'un cancer de l'endomètre.

Chez les patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde qui présentent une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), la dose initiale est de 14 mg (1 capsule de 10 mg et 1 capsule de 4 mg), 1 fois par jour.

Chez les patients atteints d'un hypernéphrome qui présentent une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), la dose recommandée de LENVIMA est de 10 mg en association avec l'évérolimus à la dose recommandée dans la monographie de cet agent pour les patients présentant une insuffisance hépatique grave.

Chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre qui présentent une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), la dose recommandée de LENVIMA est de 10 mg en association avec le pembrolizumab à la dose recommandée dans la monographie de cet agent.

Parmi les patients atteints d'un CHC et d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), la tolérabilité de LENVIMA semblait être plus réduite chez les patients ayant un score de Child-Pugh de 6 que chez ceux qui avaient un score de Child-Pugh de 5. Une surveillance étroite de la fonction hépatique est recommandée chez les patients ayant un score de Child-Pugh de 6. D'autres modifications posologiques peuvent être nécessaires, selon la tolérance de chaque patient (voir 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [Insuffisance hépatique](#)).

Les données existantes très limitées portant sur les patients atteints d'un CHC et d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ne sont pas suffisantes pour permettre une recommandation sur la posologie. LENVIMA n'a pas été étudié chez les patients atteints d'un CHC qui présentent une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh); son emploi n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Patients atteints d'insuffisance rénale

L'association formée de LENVIMA et de pembrolizumab n'a pas fait l'objet d'études chez des patients atteints d'une insuffisance rénale grave. Se reporter à la monographie du pembrolizumab pour connaître la posologie de cet agent.

Aucune modification de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée et d'un cancer différencié de la thyroïde, d'un hypernéphrome ou d'un cancer de l'endomètre.

Chez les patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde qui présentent une insuffisance rénale grave, la dose initiale est de 14 mg, 1 fois par jour. D'autres modifications posologiques peuvent être nécessaires, selon la tolérance de chaque patient. Chez les patients atteints d'un hypernéphrome et d'une insuffisance rénale grave, la dose recommandée de LENVIMA est de 10 mg en association avec l'évérolimus à 5 mg, 1 fois par jour. Chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre qui présentent une insuffisance rénale grave, la dose recommandée de LENVIMA est de 10 mg en association avec le pembrolizumab (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, [Insuffisance rénale](#)).

Comme les patients atteints de néphropathie terminale et d'un cancer différencié de la thyroïde, d'un hypernéphrome ou d'un cancer de l'endomètre n'ont pas fait l'objet d'études, l'utilisation de LENVIMA chez ces patients n'est pas recommandée.

Chez les patients atteints d'un CHC et d'une insuffisance rénale légère ou modérée, aucune modification de la dose n'est requise. Toutefois, pour les patients ayant un CHC et une insuffisance rénale grave, les données existantes ne permettent pas d'établir une dose recommandée.

Race

Durant l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, l'incidence d'œdème périphérique, d'hypertension, de fatigue, d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, de protéinurie, de thrombocytopenie et d'élévation du taux sanguin de TSH a été plus élevée chez les patients d'origine asiatique que chez les patients de race blanche.

Chez les patients atteints d'un CHC, l'incidence de protéinurie et de syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire a été plus élevée chez les patients d'origine asiatique que chez les patients de race blanche, alors que l'incidence de fatigue, d'encéphalopathie hépatique, de lésions rénales aiguës, d'anxiété, d'asthénie, de thrombocytopenie et de vomissements a été plus élevée chez les patients de race blanche.

Sexe

Durant l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, l'incidence d'hypertension (y compris d'hypertension de grade 3 ou 4), de protéinurie et d'érythrodysesthésie palmo-plantaire a été plus élevée chez les femmes, alors que l'incidence de diminution de la fraction d'éjection, de perforation gastro-intestinale et de formation d'une

fistule gastro-intestinale a été plus élevée chez les hommes. Durant l'étude pivot de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome, l'incidence de manifestations d'ordre hépatique a été plus élevée chez les femmes, alors que l'incidence d'hémorragie, de manifestations d'ordre rénal, d'érythrodysesthésie palmo-plantaire et de protéinurie a été plus élevée chez les hommes.

Chez les patients atteints d'un CHC, l'incidence d'hypertension, de fatigue et d'allongement de l'intervalle QT à l'ECG a été plus élevée chez les femmes. Des manifestations d'insuffisance hépatique ont été observées seulement chez des hommes.

Patients pesant moins de 60 kg

Patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde : Durant l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, chez les patients de faible poids corporel (< 60 kg), l'érythrodysesthésie palmo-plantaire, la protéinurie de même que l'hypocalcémie et l'hyponatrémie de grade 3 ou 4 ont été plus fréquentes, et une tendance vers une incidence supérieure de perte d'appétit de grade 3 ou 4 a été constatée.

Patients atteints d'un CHC : La pharmacocinétique du lenvatinib a été modifiée par le corps corporel en présence d'un CHC (étude 304 de phase III REFLECT portant sur le CHC), mais pas en présence d'un cancer différencié de la thyroïde (essai pivot de phase III SELECT portant sur le carcinome différencié de la thyroïde) ni d'un hypernéphrome (étude pivot de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome). En présence d'un CHC, l'exposition au lenvatinib (étude pivot 304 de phase III REFLECT portant sur le CHC) a été comparable chez les patients pesant moins de 60 kg avec une dose initiale de 8 mg et chez les patients pesant 60 kg ou plus avec une dose initiale de 12 mg (voir 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, [Pharmacocinétique](#)).

Surveillance et essais de laboratoire

La tension artérielle doit être vérifiée après la première semaine de traitement par LENVIMA, toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois et tous les mois par la suite. Si un patient présente une tension artérielle systolique ≥ 140 mm Hg ou une tension artérielle diastolique ≥ 90 mm Hg, une prise en charge active est recommandée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Hypertension](#) et 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Il faut surveiller l'apparition d'éventuels symptômes ou signes cliniques de décompensation cardiaque chez les patients, car il peut alors être nécessaire de modifier les doses de LENVIMA ou d'en cesser temporairement ou définitivement l'administration (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; [Insuffisance cardiaque](#) et 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Il convient de surveiller les éléments du sang par une formule sanguine complète.

Les taux d'électrolytes et les électrocardiogrammes doivent aussi être vérifiés régulièrement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Allongement de l'intervalle QT](#)).

Le taux urinaire de protéines doit être vérifié régulièrement. Si la protéinurie mesurée par bandelette urinaire est $\geq 2+$, il peut être nécessaire de modifier les doses de LENVIMA ou d'en cesser temporairement ou définitivement l'administration (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Protéinurie](#) et 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Une évaluation du taux de TSH doit être effectuée avant le début du traitement par LENVIMA, puis chaque mois durant le traitement. Il faut modifier au besoin la dose d'hormones thyroïdiennes de substitution (voir 7 MISES EN GARDE PRÉCAUTIONS, [Altération de la suppression de la thyroïdostimuline / dysfonctionnement thyroïdien](#)).

Une évaluation de la fonction hépatique doit être effectuée avant le début du traitement par LENVIMA et être répétée toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois, puis tous les mois jusqu'à la fin du traitement. En cas d'atteinte hépatique de grade 3 ou plus, il faut interrompre le traitement par LENVIMA jusqu'à une régression au grade 0 ou 1 ou à l'état initial. Par la suite, on peut reprendre le traitement par LENVIMA à une dose réduite ou y mettre fin, selon la gravité et la persistance de l'hépatotoxicité. Il faut mettre fin au traitement par LENVIMA en présence d'insuffisance hépatique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Hépatotoxicité](#), et 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

7.1.1 Femmes enceintes

Malgré l'insuffisance de données sur son utilisation chez des femmes enceintes, LENVIMA pourrait se révéler néfaste pour le fœtus compte tenu de son mode d'action. Au cours des études chez les animaux, LENVIMA a causé une toxicité embryofœtale importante à des doses plus faibles que la dose clinique recommandée. Le lenvatinib a été tératogène lorsqu'il a été administré à des rats et à des lapins (voir 16 [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). LENVIMA doit être utilisé pendant la grossesse seulement en cas de nécessité absolue et après une évaluation minutieuse des besoins de la mère et des risques pour le fœtus. Les femmes enceintes doivent être averties du risque d'effet néfaste sur le fœtus. Pendant leur traitement par LENVIMA, les femmes ne doivent pas devenir enceintes et doivent utiliser une méthode de contraception efficace.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si le lenvatinib est excrété dans le lait humain. Le lenvatinib et ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates à des concentrations supérieures à celles mesurées dans le plasma maternel, d'où un possible transfert de lenvatinib par l'allaitement. Les risques pour les nouveau-nés ou les nourrissons ne peuvent être exclus; par conséquent, LENVIMA ne doit pas être utilisé par les femmes qui allaitent (voir 16 [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.3 Enfants

Selon les données examinées par Santé Canada, l'efficacité et l'innocuité de LENVIMA n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

Les résultats des études menées chez les animaux laissent croire à un effet défavorable du lenvatinib sur la croissance osseuse chez les enfants. LENVIMA ne doit pas être administré à des enfants de moins de 2 ans, en raison de ces inquiétudes soulevées quant à son innocuité au cours des études chez les animaux (voir 16 [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Durant l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, 118 (45 %) des 261 patients traités par LENVIMA avaient 65 ans ou plus. D'après la tendance observée chez les patients âgés (≥ 65 ans), les effets indésirables graves et sérieux ou ayant mené à l'abandon du traitement ont été plus fréquents (20,8 % vs 13,5 %) que chez les patients plus jeunes (< 65 ans). Chez les patients recevant le placebo, la différence entre les groupes d'âge a été moins apparente.

Au cours de l'étude de phase III CLEAR sur l'hypernéphrome, aucune différence d'efficacité n'a été observée dans l'ensemble entre les patients âgés et les patients plus jeunes. Chez les patients âgés de 65 ans ou plus, l'incidence des effets indésirables de grade 3 ou plus se chiffrait à 89 % par rapport à 77 % chez les plus jeunes (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#), Renseignements supplémentaires sur l'innocuité tirés de l'expérience acquise au cours de l'essai clinique sur l'association LENVIMA et pembrolizumab utilisée en première intention contre l'hypernéphrome métastatique, [Personnes âgées](#)).

Bien qu'aucune différence sur le plan de l'efficacité n'ait été observée dans l'ensemble entre les patients âgés et les patients plus jeunes traités par LENVIMA + évérolimus durant l'étude de phase II portant sur l'hypernéphrome, les effets indésirables courants qui suivent sont survenus plus fréquemment chez les patients de 65 ans ou plus que chez les sujets plus jeunes : toux, dyspnée, léthargie, nausées, gonflement périphérique et vomissements. Les patients âgés doivent être traités avec prudence et l'apparition de signes de toxicité doit faire l'objet d'une surveillance.

La tolérabilité de LENVIMA a semblé réduite chez les patients atteints d'un CHC âgés de 75 ans ou plus, et ces derniers ont été plus susceptibles de présenter une hypertension, une protéinurie, une diminution de l'appétit, une asthénie, une déshydratation, des étourdissements et une encéphalopathie hépatique. Les thromboembolies artérielles ont aussi été plus fréquentes dans ce groupe d'âge (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Appareil cardiovasculaire, [Thromboembolie artérielle](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les données sur l'innocuité dans le traitement du cancer différencié de la thyroïde décrites ci-dessous sont tirées de l'essai pivot de phase III SELECT, où des patients atteints d'un cancer

différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif ont été affectés de façon aléatoire (2:1) à un traitement par LENVIMA (n = 261) ou par un placebo (n = 131).

Les données sur l'innocuité de LENVIMA pour le traitement de première intention de l'hypernéphrome présentées ci-dessous sont tirées de l'étude de phase III CLEAR/E7080-G000-307/KEYNOTE-581 (CLEAR), dans laquelle des patients atteints d'un hypernéphrome avancé ont été répartis aléatoirement (1:1:1) pour recevoir LENVIMA (20 mg par voie orale 1 fois par jour) en association avec le pembrolizumab (200 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines) (n = 352) ou bien le sunitinib (50 mg par voie orale 1 fois par jour pendant 4 semaines, suivies d'un congé thérapeutique de 2 semaines) (n = 340).

Les données sur l'innocuité dans le traitement de l'hypernéphrome précédemment traité décrites ci-dessous sont tirées de l'étude 205 de phase Ib+II, où des patients atteints d'un hypernéphrome non résécable avancé ou métastatique ayant antérieurement subi un traitement ciblé par le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) ont été affectés de façon aléatoire (1:1:1) à un traitement par LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg (n = 62), par LENVIMA à 24 mg (n = 52) ou par l'évérolimus à 10 mg (n = 50), 1 fois par jour.

Les données sur l'innocuité dans le traitement du CHC décrites ci-dessous sont tirées de l'étude 304 de phase III REFLECT, où des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable ont reçu, après répartition aléatoire (1:1) soit LENVIMA (n = 476), soit le sorafenib (n = 475).

Les données présentées ci-dessous sur l'innocuité de LENVIMA (20 mg par voie orale 1 fois par jour) administré en association avec le pembrolizumab (200 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines) chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre sont issues de l'étude 309, un essai multicentrique ouvert avec répartition aléatoire (1:1) contrôlé par agent actif et mené auprès de 827 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé qui avaient reçu au moins un schéma de chimiothérapie à base de platine, toutes indications confondues, y compris pour le traitement néoadjuvant et le traitement adjuvant. Les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre sans instabilité MSI-H ni déficience du SMR ont reçu soit LENVIMA à 20 mg par voie orale 1 fois par jour en association avec le pembrolizumab à 200 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines (n = 342), soit de la doxorubicine ou du paclitaxel (n = 325).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Effets indésirables survenus lors des études cliniques portant sur le cancer différencié de la thyroïde

Le groupe de traitement par LENVIMA et le groupe placebo de l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde étaient bien équilibrés pour ce qui est des données démographiques et des caractéristiques initiales. Tous les sujets (100 %) avaient auparavant subi une intervention chirurgicale comme traitement du cancer de la thyroïde. Tous les patients (100 %) du groupe placebo et 98,6 % des sujets du groupe LENVIMA avaient une maladie métastatique (4 sujets du groupe LENVIMA avaient une maladie localement avancée qui répondait aux critères d'admission). La forme et la fréquence de la maladie métastatique étaient similaires dans les deux groupes de traitement. Tous les patients étaient atteints d'un cancer de la thyroïde réfractaire/résistant à l'iode radioactif ^{131}I documenté. La durée médiane de traitement a été de 16,1 mois pour LENVIMA et de 3,9 mois pour le placebo. Les 261 patients traités par LENVIMA au cours de l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde présentaient les caractéristiques suivantes : âge médian de 64 ans, 52 % de femmes, 80 % de patients de race blanche, 18 % de patients asiatiques, 2 % de patients noirs et 4 % de patients hispaniques ou latino-américains (origine ethnique déclarée par les patients).

Durant l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, les effets indésirables ayant touché le plus de patients traités par LENVIMA (≥ 30 %) ont été, par ordre décroissant de fréquence, les suivants : hypertension, diarrhée, diminution de l'appétit, perte de poids, nausées, fatigue, stomatite, vomissements, protéinurie, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, douleurs abdominales et dysphonie. Les effets indésirables graves signalés à la fréquence la plus élevée (au moins 2 %) ont été la pneumonie (4 %), l'hypertension (3 %), l'insuffisance rénale ou l'altération de la fonction rénale (3 %) et la déshydratation (3 %).

Des effets indésirables ont entraîné des réductions de doses chez 68 % des patients recevant LENVIMA et 5 % des patients prenant le placebo; le taux d'abandon dû à des effets indésirables a été de 18 % dans le groupe LENVIMA et de 5 % dans le groupe placebo. Les effets indésirables les plus fréquents (fréquence d'au moins 10 %) ayant mené à des réductions de la dose de LENVIMA ont été l'hypertension (13 %), la protéinurie (11 %), une diminution de l'appétit (10 %) et la diarrhée (10 %); les effets indésirables les plus fréquents (fréquence d'au moins 1 %) ayant conduit à l'abandon du traitement par LENVIMA ont été l'hypertension (1 %) et l'asthénie (1 %) (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Les effets indésirables graves cliniquement importants ont été les suivants : hypertension (3,4 %), insuffisance rénale ou altération de la fonction rénale (3,4 %), embolie pulmonaire (1,9 %), insuffisance cardiaque (0,7 %), hémorragie tumorale intracrânienne (0,7 %), syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible/syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (0,4 %), insuffisance hépatique (0,4 %), thromboembolies artérielles [AVC (0,8 %), accident ischémique transitoire (0,4 %) et infarctus du myocarde (1,1 %)], perforation gastro-intestinale (0,8 %) et fistule gastro-intestinale (0,4 %). Les effets indésirables mortels ont été les suivants : infarctus du myocarde, arrêt cardiorespiratoire, hémorragie tumorale

intracrânienne, AVC hémorragique, embolie pulmonaire, insuffisance hépatique et insuffisance rénale (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et 3 [ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)).

Tableau 6 Incidence des effets indésirables signalés à une fréquence $\geq 5\%$ chez les patients et comportant une différence entre les groupes $\geq 5\%$ (tous les grades CTCAE) ou $\geq 2\%$ (grades CTCAE 3 et 4) au cours de l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde

Classe par système et organe Terme privilégié	LENVIMA à 24 mg n = 261		Placebo n = 131	
	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Lymphopénie	7,3	1,1	1,5	0
Thrombocytopénie	13,8	1,9	2,3	0
Affections endocriniennes				
Hypothyroïdie	5,4	0	0	0
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	67,4	9,2	16,8	0
Nausées	46,7	2,3	25,2	0,8
Stomatite ^a	41,0	4,6	8,4	0
Vomissements	35,6	1,9	14,5	0
Douleurs abdominales ^b	31,4	2,3	10,7	0,8
Constipation	28,7	0,4	15,3	0,8
Douleur buccale ^c	24,9	1,1	2,3	0
Sécheresse buccale	16,9	0,4	8,4	0
Dyspepsie	13,0	0,4	3,8	0
Flatulences	6,1	0	0,8	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue	42,5	4,6	24,4	1,5
Asthénie	25,3	6,1	13,0	2,3
Œdème périphérique	20,7	0,4	7,6	0
Malaise	5,4	0	0	0
Détérioration générale de l'état physique	4,2 ^d	2,7	0,8	0
Infections et infestations				
Infection des voies urinaires	11,5	1,1	5,3	0
Investigations				
Perte de poids	51,3	13,4	14,5	0,8
Allongement de l'intervalle QT à l'ECG	8,8	1,5	1,5	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	54,4	6,9	18,3	0,8
Déshydratation	8,8	2,3	2,3	0,8
Hypoalbuminémie	9,6	0,4	1,5	0

Classe par système et organe Terme privilégié	LENVIMA à 24 mg n = 261		Placebo n = 131	
	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)
Hypocalcémie	12,6	5,0	0	0
Hypokaliémie	13,8	3,4	3,8	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Arthralgie	26,1	0,4	6,9	0,8
Myalgie	19,2	1,5	4,6	0
Dorsalgie	17,6	1,9	9,2	0
Douleur musculosquelettique	16,1	0,4	8,4	0,8
Douleur aux mains et aux pieds	15,3	1,1	6,9	1,5
Affections du système nerveux				
Céphalées	38,3	3,1	11,5	0,8
Dysgueusie	18,0	0	3,1	0
Étourdissements	15,3	0,4	9,2	0
Affections psychiatriques				
Insomnie	11,9	0	3,1	0
Affections du rein et des voies urinaires				
Protéinurie	33,7	10,7	3,1	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Dysphonie	31,4	1,1	5,3	0
Toux	23,8	0	17,6	0
Épistaxis	11,9	0	0,8	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Érythrodysesthésie palmo-plantaire	32,2	3,4	0,8	0
Éruption cutanée	18,8	0,4	1,5	0
Alopécie	12,3	0	5,3	0
Hyperkératose	6,9	0	1,5	0
Affections vasculaires				
Hypertension ^e	72,8	44,4	16,0	3,8
Hémorragie ^{d,f}	34,9	1,5	18,3	3,1
Hypotension	8,8	1,5	2,3	0

^a Terme comprenant : stomatite aphteuse, stomatite, glossite, ulcération buccale, inflammation des muqueuses

^b Terme comprenant : gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, sensibilité abdominale, gêne épigastrique, douleur gastro-intestinale

^c Terme comprenant : douleur buccale, glossodynie, douleur oropharyngée

^d Chiffre comprenant des cas de manifestations mortelles

^e Terme comprenant : hypertension, crise hypertensive, élévation de la tension artérielle diastolique, élévation de la tension artérielle

^f Terme comprenant : épistaxis, hématurie, contusion, saignement gingival, hématochézie, hémorragie pulmonaire, hémorragie vaginale, hémorragie rectale, hématome, hémorragie hémorroïdaire, hémorragie laryngée, pétéchies, hémorragie tumorale intracrânienne, AVC hémorragique, hémothorax, hémorragie splénique, hématurie, hémorragie conjonctivale, hémorragie oculaire, gastro-duodénite hémorragique, hématémèse, sensibilité accrue aux ecchymoses, rectite hémorragique, purpura, hématome rénal, hémorragie cutanée, hémorragies linéaires sous-unguéales

L'embolie pulmonaire a été un effet indésirable grave cliniquement important observé plus souvent chez les patients sous LENVIMA que chez les patients sous placebo, mais à une incidence inférieure à 5 % (3,1 % [comprenant les cas mortels] vs 1,5 %, respectivement).

Tableau 7 Incidence des effets indésirables graves survenus chez ≥ 1 % des patients traités par LENVIMA au cours de l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde

Classe par système et organe Terme privilégié	LENVIMA à 24 mg n = 261	Placebo n = 131
Affections gastro-intestinales		
Déshydratation	2,7	0
Dysphagie	1,1	2,3
Vomissements	1,5	0
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Détérioration générale de l'état physique	2,7	0
Infections et infestations		
Pneumonie	3,8	2,3
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Dyspnée	1,1	3,8
Épanchement pleural malin	1,1	0,8
Affections vasculaires		
Hypertension	3,4	0
Hypotension	1,5	0
Embolie pulmonaire	1,9	1,5

Électrocardiographie : Durant l'essai clinique de phase III portant sur le cancer différencié de la thyroïde, la proportion de sujets ayant eu des valeurs d'intervalle QT corrigé au moyen de la formule de Fridericia (QTcF) > 480 ms a été de 30/225 (11,5 %) pendant le traitement par LENVIMA et de 3/123 (2,3 %) pendant le traitement par le placebo.

La proportion de sujets ayant eu un intervalle PR > 220 ms a été de 27/251 (10,3 %) pendant le traitement par LENVIMA et de 5/125 (3,8 %) pendant le traitement par le placebo.

La proportion de sujets ayant eu une fréquence cardiaque < 50 battements par minute (bpm) a été de 28/252 (10,7 %) pendant le traitement par LENVIMA et de 2/128 (1,5 %) pendant le traitement par le placebo (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Appareil cardiovasculaire](#) et [Surveillance et essais de laboratoire](#); 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, [Électrophysiologie cardiaque et hémodynamie](#)).

Tension artérielle : Le jour 1 du cycle 2 au cours de l'essai contrôlé par placebo sur le cancer différencié de la thyroïde, LENVIMA a été associé à des élévations moyennes statistiquement

significatives ($p < 0,0001$) de la tension artérielle systolique et diastolique ajustées en fonction du placebo de 12,4 mm Hg et de 9,0 mm Hg, respectivement, par rapport aux valeurs initiales (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS,

Appareil **cardiovasculaire** et **Surveillance et essais de laboratoire**; 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, **Électrophysiologie cardiaque et hémodynamie**).

Effets indésirables survenus lors des études cliniques portant sur l'hypernéphrome

Utilisation de LENVIMA en association avec le pembrolizumab chez des adultes atteints d'un hypernéphrome avancé ou métastatique qui n'ont jamais subi de traitement à action générale contre ce cancer au stade métastatique

L'innocuité de LENVIMA a été évaluée dans le cadre de l'étude CLEAR, dans laquelle 1047 patients atteints d'un hypernéphrome avancé ont été répartis aléatoirement (1:1:1) pour recevoir LENVIMA à 20 mg par voie orale 1 fois par jour en association avec le pembrolizumab à 200 mg par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines ($n = 352$) ou LENVIMA à 18 mg par voie orale 1 fois par jour en association avec l'évérolimus à 5 mg par voie orale 1 fois par jour ($n = 355$) ou bien le sunitinib à 50 mg par voie orale 1 fois par jour pendant 4 semaines, suivies d'un congé thérapeutique de 2 semaines ($n = 340$). Tous les patients du groupe LENVIMA et pembrolizumab ont commencé leur traitement avec la dose de LENVIMA de 20 mg par voie orale 1 fois par jour. La médiane du temps écoulé avant la première réduction de la dose de LENVIMA a été de 1,9 mois. La médiane de la dose quotidienne moyenne de LENVIMA était de 14 mg. La durée médiane du traitement à l'étude a été de 17,0 mois (intervalle de 0,07 à 39,13 mois) pour l'association LENVIMA et pembrolizumab, et de 7,8 mois pour le sunitinib (intervalle de 0,1 à 37,0 mois). L'administration du pembrolizumab s'est poursuivie pendant une période maximale de 24 mois; cependant, il était permis de poursuivre le traitement par LENVIMA au-delà de 24 mois.

Les effets indésirables les plus répandus (rapportés chez au moins 30 % des patients) étaient les suivants : fatigue, diarrhée, douleur musculosquelettique, hypothyroïdie, hypertension artérielle, stomatite, baisse de l'appétit, éruption cutanée et nausées. Quarante-deux pour cent des patients ont éprouvé des effets indésirables de grade 3 ou plus, les plus fréquents (5 % ou plus) ayant été les suivants : hypertension artérielle (29 %), hausse des taux de lipase (18 %), diarrhée (10 %), fatigue (9 %), hausse des taux d'amylase (9 %), hépatotoxicité (9 %), protéinurie (8 %), perte pondérale (8 %) et hémorragies (5 %).

Les fréquences indiquées ci-dessous et dans le [tableau 8](#) ont été calculées à partir de tous les effets indésirables signalés, sans égard à l'évaluation de l'investigateur quant au lien de cause à effet.

Des effets indésirables mortels se sont produits chez 4,3 % des patients traités par l'association LENVIMA et pembrolizumab, notamment un arrêt cardio-respiratoire (0,9 %) et une sepsie (0,9 %) auxquels s'est ajouté 1 cas (0,3 %) de chacun des effets indésirables suivants :

arythmie, hépatite auto-immune, dyspnée, crise hypertensive, hausse du taux sanguin de créatinine, syndrome de défaillance multiviscérale, syndrome myasthénique, myocardite, néphrite, pneumonite, rupture d'anévrisme, sepsie et hémorragie subarachnoïdienne.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 51 % des patients qui recevaient LENVIMA et le pembrolizumab. Les effets indésirables graves qui se sont produits chez ≥ 2 % des patients étaient les épisodes hémorragiques (5 %), la diarrhée (4 %), l'hypertension (3 %), l'infarctus du myocarde (3 %), la pneumonite (3 %), les vomissements (3 %), les lésions rénales aiguës (2 %), l'insuffisance surrénalienne (2 %), la dyspnée (2 %) et la pneumonie (2 %).

Au total, 37 % de l'ensemble des patients ont abandonné LENVIMA, le pembrolizumab ou les deux médicaments à cause d'un effet indésirable; plus précisément, 26 % des patients ont abandonné LENVIMA et 13 %, les deux médicaments. Les effets indésirables qui ont le plus fréquemment (≥ 2 %) mené à l'abandon de LENVIMA, du pembrolizumab ou des deux médicaments étaient l'infarctus du myocarde (3 %), des effets hépatotoxiques (3 %), des lésions rénales aiguës (3 %), l'éruption cutanée (3 %) et la diarrhée (2 %). Consulter les renseignements posologiques sur le pembrolizumab afin de connaître la marche à suivre pour mettre fin à ce traitement.

Au total, l'administration de LENVIMA, du pembrolizumab ou des deux médicaments a été interrompue chez 78 % des patients. Plus précisément, l'administration de LENVIMA a été interrompue chez 73 % des patients et l'administration des deux médicaments, chez 39 % des patients. La dose de LENVIMA a été réduite chez 69 % des patients. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment (≥ 5 %) entraîné des réductions de dose ou l'interruption du traitement par LENVIMA ont été la diarrhée (26 %), la fatigue (18 %), l'hypertension (17 %), la protéinurie (13 %), la diminution de l'appétit (12 %), l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (11 %), les nausées (9 %), la stomatite (9 %), la douleur musculosquelettique (8 %), l'éruption cutanée (8 %), la hausse du taux de lipase (7 %), les douleurs abdominales (6 %), les vomissements (6 %), la hausse du taux d'ALT (5 %) et la hausse du taux d'amylase (5 %). Consulter les renseignements posologiques sur le pembrolizumab afin de connaître la marche à suivre pour interrompre l'administration de ce médicament.

Le [tableau 8](#) présente les effets indésirables qui se sont produits chez $\geq 20\%$ des patients du groupe LENVIMA et pembrolizumab au cours de l'étude CLEAR.

Tableau 8 Effets indésirables survenus chez $\geq 20\%$ des patients atteints d'un hypernéphrome avancé ou métastatique n'ayant jamais reçu de traitement à action générale contre ce cancer au stade métastatique et qui ont été traités par l'association LENVIMA + pembrolizumab ou par le sunitinib dans le cadre de l'étude CLEAR (hypernéphrome)

Classe par système et organe Terme privilégié	LENVIMA à 20 mg associé au pembrolizumab à 200 mg n = 352		Sunitinib à 50 mg n = 340	
	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)
Affections endocriniennes				
Hypothyroïdie ^a	57	1	32	0
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée ^b	62	10	50	6
Stomatite ^c	43	2	43	2
Nausées	36	3	33	1
Douleurs abdominales ^d	27	2	18	1
Vomissements	26	3	20	1
Constipation	25	1	19	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ^e	63	9	56	8
Affections hépatobiliaires				
Hépatotoxicité ^f	25	9	21	5
Investigations				
Perte de poids	30	8	9	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Baisse de l'appétit ^g	41	4	31	1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique ^h	58	4	41	3
Affections du système nerveux				
Céphalée	23	1	16	1
Affections du rein et des voies urinaires				
Protéinurie ⁱ	30	8	13	3
Lésions rénales graves ^j	21	5	16	2
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Dysphonie	30	0	4	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^k	37	5	17	1

	LENVIMA à 20 mg associé au pembrolizumab à 200 mg n = 352		Sunitinib à 50 mg n = 340	
Classe par système et organe Terme privilégié	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire ^l	29	4	38	4
Affections vasculaires				
Hypertension ^m	56	29	43	20
Épisodes hémorragiques ⁿ	27	5	26	4
<p>a Terme comprenant : hypothyroïdie, élévation du taux sanguin de thyroïdostimuline (TSH) et hypothyroïdie secondaire.</p> <p>b Terme comprenant : diarrhée et gastroentérite.</p> <p>c Terme comprenant : ulcère aphteux, douleur gingivale, glossite, glossodynie, ulcération buccale, inflammation de la muqueuse buccale, gêne buccale, vésiculation de la muqueuse buccale, douleur buccale, douleur oropharyngée, inflammation pharyngée et stomatite.</p> <p>d Terme comprenant : gêne abdominale, douleur abdominale, contracture abdominale, sensibilité abdominale, gêne épigastrique, douleur abdominale basse et douleur abdominale haute.</p> <p>e Terme comprenant : asthénie, fatigue, léthargie et malaise.</p> <p>f Terme comprenant : hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse de la bilirubinémie, lésion hépatique d'origine médicamenteuse, hausse des taux d'enzymes hépatiques, insuffisance hépatique, anomalie de la fonction hépatique, lésion hépatocellulaire, hépatotoxicité, hyperbilirubinémie, hypertransaminasémie, hépatite d'origine immunitaire, augmentation des résultats aux épreuves fonctionnelles hépatiques, lésion hépatique, hausse de la transaminasémie et hausse du taux de gamma-glutamyltransférase.</p> <p>g Terme comprenant : diminution de l'appétit et satiété rapide.</p> <p>h Terme comprenant : arthralgie, arthrite, dorsalgie, douleur osseuse, douleur mammaire, douleur thoracique d'origine musculosquelettique, gêne musculosquelettique, douleur musculosquelettique, raideur musculosquelettique, myalgie, douleur cervicale, douleur thoracique non cardiaque, douleur aux extrémités et douleur à la mâchoire.</p> <p>i Terme comprenant : hémoglobinurie, syndrome néphrotique et protéinurie.</p> <p>j Terme comprenant : lésion rénale aiguë, azotémie, hausse de taux de créatine, diminution de la clairance de la créatine par les reins, hypercréatinémie, insuffisance rénale, altération de la fonction rénale, oligurie, baisse du débit de filtration glomérulaire et néphropathie toxique.</p> <p>k Terme comprenant : rash génital, rash au point d'administration, rash pénien, rash périnéal, rash, rash érythémateux, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash papuleux, rash prurigineux et rash pustuleux.</p> <p>l Terme comprenant : érythème palmaire, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire et érythème plantaire.</p> <p>m Terme comprenant : hypertension essentielle, élévation de la tension artérielle, élévation de la tension artérielle diastolique, hypertension, crise hypertensive, rétinopathie hypertensive et pression artérielle labile.</p> <p>Terme englobant tous les termes liés aux hémorragies. Termes liés aux hémorragies cités chez ≥ 1 patient de l'un ou l'autre des groupes de traitement comprenant : hémorragie anale, rupture d'anévrisme, bulle hémorragique, anémie par perte sanguine, présence de sang dans l'urine, hématome au site du cathéter, microhémorragie cérébrale, hémorragie conjonctivale, contusion, diarrhée sanglante, coagulation intravasculaire disséminée, ecchymose, épistaxis, hémorragie oculaire, hémorragie gastrique, gastrite hémorragique, hémorragie gingivale, hémorragie des voies urinaires, hémothorax, hématémèse, hématome, hématochésie, hématurie, hémoptysie, hémorragie hémorroïdale, tendance ecchymotique, hématome au site d'injection, hémorragie au site d'injection, hémorragie intra-abdominale, hémorragie gastro-intestinale basse, syndrome de Mallory-Weiss, mélaena, pétéchies, hémorragie rectale, hémorragie rénale, hémorragie rétropéritonéale, hémorragie de l'intestin grêle, hémorragies linéaires sous-unguéales, hématome sous-cutané, hématome sous-dural, hémorragie subarachnoïdienne, purpura thrombotique thrombocytopénique, hémorragie tumorale, hémorragie traumatique et hémorragie gastro-intestinale haute.</p>				

Traitement de l'hypernéphrome précédemment traité en association avec l'évérolimus (étude 205)

Les données décrites ci-dessous sont tirées de l'étude 205 de phase II où des patients atteints d'un hypernéphrome non résecable avancé ou métastatique ont été affectés de façon aléatoire (1:1:1) à un traitement par LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg (n = 51), par LENVIMA à 24 mg (n = 52) ou par l'évérolimus à 10 mg (n = 50), 1 fois par jour. Ces données comprennent également les patients participant au volet d'augmentation de la dose (Ib) de l'étude qui ont reçu LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg (n = 11). La durée médiane du traitement a été de 8,1 mois dans le groupe LENVIMA + évérolimus et de 4,1 mois dans le groupe évérolimus. L'âge médian des 62 patients qui ont reçu LENVIMA + évérolimus durant l'étude Ib+II était de 61 ans; 71 % d'entre eux étaient des hommes et 98 % étaient de race blanche.

Les effets indésirables ayant touché le plus de patients (> 30 %) dans le groupe LENVIMA + évérolimus ont été, par ordre décroissant de fréquence, les suivants : diarrhée, fatigue, arthralgie/myalgie, diminution de l'appétit, vomissements, nausées, stomatite/inflammation de la muqueuse buccale, hypertension, œdème périphérique, toux, douleurs abdominales, dyspnée, éruption cutanée, perte de poids, hémorragies et protéinurie. Les effets indésirables graves signalés à la fréquence la plus élevée (≥ 5 %) ont été l'insuffisance rénale (11 %), la déshydratation (10 %), l'anémie (6 %), la thrombocytopénie (5 %), la diarrhée (5 %), les vomissements (5 %) et la dyspnée (5 %).

Les effets indésirables signalés chez plus de 15 % des sujets et à une fréquence d'au moins 10 % plus élevée dans le groupe LENVIMA + évérolimus que dans le groupe évérolimus en monothérapie ont été les suivants : hypothyroïdie (24 % vs 2 %), diarrhée (81 % vs 34 %), douleurs abdominales (37 % vs 8 %), nausées (45 % vs 16 %), douleur buccale (23 % vs 4 %), vomissements (48 % vs 12 %), fatigue (73 % vs 40 %), œdème périphérique (42 % vs 20 %), pyrexie (21 % vs 10 %), perte de poids (34 % vs 8 %), diminution de l'appétit (53 % vs 18 %), arthralgie/myalgie (55 % vs 32 %), douleur thoracique d'origine musculosquelettique (18 % vs 4 %), insomnie (16 % vs 2 %), protéinurie (31 % vs 14 %), dysphonie (18 % vs 4 %) et hypertension (42 % vs 10 %).

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 signalés à une fréquence au moins 4 % plus élevée dans le groupe LENVIMA + évérolimus que dans le groupe évérolimus en monothérapie ont été les suivants : diarrhée (19 % vs 2 %), nausées (5 % vs 0 %), vomissements (7 % vs 0 %), fatigue (18 % vs 2 %), diminution de l'appétit (5 % vs 0 %), arthralgie/myalgie (5 % vs 0 %), protéinurie (8 % vs 2 %) et hypertension (13 % vs 2 %).

Des effets indésirables ont entraîné des réductions de dose ou l'interruption du traitement chez 89 % des patients qui recevaient LENVIMA + évérolimus et 54 % des patients qui recevaient l'évérolimus. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 %) ayant mené à des réductions de la dose dans le groupe LENVIMA + évérolimus ont été la diarrhée (21 %), la

fatigue (8 %), la thrombocytopénie (6 %), les vomissements (6 %), les nausées (5 %) et la protéinurie (5 %).

Le traitement a été abandonné en raison d'un effet indésirable chez 29 % des patients du groupe LENVIMA + évérolimus et 12 % des patients du groupe évérolimus. Les effets indésirables les plus fréquents ayant mené à un arrêt du traitement dans le groupe LENVIMA + évérolimus ont été la protéinurie (4,8 %) et la thrombocytopénie (3,2 %).

Tableau 9 Effets indésirables survenus chez > 15 % des patients du groupe LENVIMA + évérolimus – Étude 205 de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome

Classe par système et organe Terme privilégié	LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg (n = 62)		Évérolimus à 10 mg (n = 50)	
	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)
Affections endocriniennes				
Hypothyroïdie	24	0	2	0
Affections gastro-intestinales				
Constipation	16	0	18	0
Diarrhée	81	19	34	2
Dyspepsie/reflux gastro- œsophagien	21	0	12	0
Douleurs abdominales ^a	37	3	8	0
Nausées	45	5	16	0
Douleur buccale ^b	23	2	4	0
Stomatite/inflammation de la muqueuse buccale ^c	44	2	50	4
Vomissements	48	7	12	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ^d	73	18	40	2
Œdème périphérique	42	2	20	0
Pyrexie/hausse de la température corporelle	21	2	10	2
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	53	5	18	0
Perte de poids	34	3	8	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Arthralgie/myalgie ^e	55	5	32	0
Douleur thoracique d'origine musculosquelettique	18	2	4	0
Affections du système nerveux				
Céphalées	19	2	10	2
Affections psychiatriques				

Classe par système et organe Terme privilégié	LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg (n = 62)		Évérolimus à 10 mg (n = 50)	
	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)
Insomnie	16	2	2	0
Affections du rein et des voies urinaires				
Protéinurie/présence de protéines dans l'urine	31	8	14	2
Épisode d'insuffisance rénale ^f	18	10	12	2
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux	37	0	30	0
Dysphonie	18	0	4	0
Dyspnée/dyspnée à l'effort	35	5	28	8
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^g	35	0	40	0
Affections vasculaires				
Épisode hémorragique ^h	32	6	26	2
Hypertension/hausse de la tension artérielle	42	13	10	2

^a Terme comprenant : gêne abdominale, douleur gastro-intestinale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute

^b Terme comprenant : douleur gingivale, glossodynie, douleur oropharyngée

^c Terme comprenant : stomatite aphteuse, inflammation gingivale, glossite, ulcération buccale

^d Terme comprenant : asthénie, fatigue, léthargie, malaise

^e Terme comprenant : arthralgie, dorsalgie, douleur aux extrémités, douleur musculosquelettique, myalgie

^f Terme comprenant : hausse de la créatininémie, hausse de l'urémie, diminution de la clairance rénale de la créatinine, néphropathie toxique, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, altération de la fonction rénale

^g Terme comprenant : érythème, rash érythémateux, rash génital, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash papuleux, rash prurigineux, rash pustuleux, rash septique

^h Terme comprenant : diarrhée hémorragique, épistaxis, hémorragie gastrique, hémarthrose, hématome, hématurie, hémoptysie, hémorragie labiale, hématome rénal, hématocèle scrotale

Tableau 10 Incidence des effets indésirables graves survenus chez $\geq 4\%$ des patients – Étude 205 de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome

Classe par système et organe Terme privilégié	LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg (n = 62)	Évérolimus à 10 mg (n = 50)
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	6,5	8
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	4,8	0
Vomissements	4,8	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition		

Déshydratation	9,7	0
Affections du rein et des voies urinaires		
Insuffisance rénale aiguë	8,1	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Dyspnée	4,8	4,0

Effets indésirables survenus lors de l'étude clinique portant sur le CHC

Les données sur l'innocuité décrites ci-dessous sont tirées de l'étude 304 de phase III REFLECT, où LENVIMA a été évalué pour le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable (n = 476 patients) et comparé au sorafénib (n = 475 patients). La dose initiale de LENVIMA, administré une fois par jour, était basée sur le poids corporel au départ : 12 mg (pour les patients pesant 60 kg ou plus) et 8 mg (pour les patients pesant moins de 60 kg). La dose de sorafénib était de 400 mg, deux fois par jour. La durée médiane du traitement a été de 6 mois pour LENVIMA et de 4 mois pour le sorafénib. Le groupe de 476 patients qui a reçu LENVIMA au cours de l'étude 304 avait un âge médian de 63 ans et était composé à 85 % d'hommes, à 28 % de sujets de race blanche et à 70 % de sujets d'origine asiatique.

Les effets indésirables ayant touché le plus de patients (> 20 %) dans le groupe LENVIMA ont été les suivants, par ordre décroissant de fréquence : hypertension (45 %), fatigue (44 %), diarrhée (39 %), diminution de l'appétit (34 %), arthralgie/myalgie (31 %), perte de poids (31 %), douleurs abdominales (30 %), syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (27 %), protéinurie (26 %), dysphonie (24 %), épisodes hémorragiques (23 %), hypothyroïdie (21 %) et nausées (20 %).

Les effets indésirables graves signalés à la fréquence la plus élevée (≥ 2 %) ont été l'encéphalopathie hépatique (5 %), l'insuffisance hépatique (3 %), l'ascite (3 %), la diminution de l'appétit (2 %) et l'évolution d'une tumeur maligne (2 %).

Des effets indésirables ont entraîné des réductions de dose ou l'interruption du traitement chez 62 % des patients recevant LENVIMA et 56 % des patients recevant le sorafénib. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 %) ayant mené à des réductions de la dose ou à une interruption du traitement dans le groupe LENVIMA ont été la fatigue (9 %), la diminution de l'appétit (8 %), la diarrhée (8 %), la protéinurie (7 %), l'hypertension (6 %) et le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (5 %).

Le taux d'abandon du traitement dû à des effets indésirables a été de 20 % chez les patients du groupe LENVIMA et de 15 % chez les patients du groupe sorafénib. Les effets indésirables qui ont été les motifs d'abandon les plus fréquents (≥ 1 %) dans le groupe LENVIMA ont été l'encéphalopathie hépatique (2 %), la fatigue (1 %), l'hyperbilirubinémie (1 %) et l'insuffisance hépatique (1 %).

Tableau 11 Effets indésirables survenus chez ≥ 10 % des patients du groupe LENVIMA au cours de l'étude pivot 304 de phase III REFLECT sur le CHC

Classe par système et organe Terme privilégié	LENVIMA 8 mg/12 mg n = 476		Sorafenib 800 mg n = 475	
	Grade 1-4 (%)	Grade 3-4 (%)	Grade 1-4 (%)	Grade 3-4 (%)
Affections endocriniennes				
Hypothyroïdie ^a	21	0	3	0
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	39	4	46	4
Douleurs abdominales ^b	30	3	28	4
Nausées	20	1	14	1
Vomissements	16	1	8	1
Constipation	16	1	11	0
Ascite ^c	15	4	11	3
Stomatite ^d	11	0	14	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ^e	44	7	36	6
Pyrexie ^f	15	0	14	0
Œdème périphérique	14	1	7	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	34	5	27	1
Perte de poids	31	8	22	3
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Arthralgie/myalgie ^g	31	1	20	2
Affections du système nerveux				
Céphalées	10	1	8	0
Affections du rein et des voies urinaires				
Protéinurie ^h	26	6	12	2
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Dysphonie	24	0	12	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	27	3	52	11
Éruption cutanée ⁱ	14	0	24	2
Affections vasculaires				
Hypertension ^j	45	24	31	15
Épisode hémorragique ^k	23	4	15	4

a Terme comprenant : hypothyroïdie, élévation du taux sanguin de thyroïdostimuline (TSH)

b Terme comprenant : gêne abdominale, douleur abdominale, sensibilité abdominale, gêne épigastrique, douleur gastro-intestinale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute

c Terme comprenant : ascite et ascite néoplasique

- d Terme comprenant : ulcère aphteux, érosion gingivale, ulcération gingivale, glossite, ulcération buccale, vésiculation de la muqueuse buccale, stomatite
- e Terme comprenant : asthénie, fatigue, léthargie et malaise
- f Terme comprenant : hausse de la température corporelle, pyrexie
- g Terme comprenant : arthralgie, dorsalgie, douleur aux extrémités, douleur thoracique d'origine musculosquelettique, gêne musculosquelettique, douleur musculosquelettique, myalgie
- h Terme comprenant : protéinurie, hausse du taux de protéines dans l'urine, présence de protéines dans l'urine
- i Terme comprenant : érythème, rash érythémateux, rash exfoliatif, rash génital, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash papuleux, rash prurigineux, rash pustuleux et rash
- j Terme comprenant : élévation de la tension artérielle diastolique, élévation de la tension artérielle, hypertension, hypertension orthostatique
- k Terme comprenant tous les types d'hémorragies survenus chez au moins 5 sujets dans l'un ou l'autre des groupes de traitement : épistaxis, hématurie, saignement gingival, hémoptysie, hémorragie de varices œsophagiennes, hémorragie hémorroïdaire, hémorragie buccale, hémorragie rectale, hémorragie gastro-intestinale haute

Tableau 12 Incidence des effets indésirables graves survenus chez ≥ 1 % des patients au cours de l'étude pivot 304 de phase III REFLECT portant sur le CHC

Classe par système et organe Terme privilégié	LENVIMA à 8 ou à 12 mg (n = 476) (%)	Sorafenib à 800 mg (n = 475) (%)
Affections gastro-intestinales		
Ascite	2,5	2,3
Diarrhée	1,7	0,4
Hémorragie de varices œsophagiennes	1,5	1,1
Douleurs abdominales	1,3	2,1
Vomissements	1,3	0
Hémorragie gastro-intestinale haute	1,1	0,4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Asthénie	1,5	0,2
Pyrexie	1,3	1,1
Affections hépatobiliaires		
Insuffisance hépatique	2,9	1,7
Ictère cholestatique	1,5	0,6
Infections et infestations		
Sepsie	1,5	0,6
Pneumonie	1,1	0,8
Investigations		
Hausse du taux sanguin de bilirubine	1,5	0,2
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	2,3	0,4
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)		
Évolution d'une tumeur maligne	2,1	2,9
Affections du système nerveux		
Encéphalopathie hépatique	4,4	0,6
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Dyspnée	1,1	0,4

Effets indésirables survenus lors des études cliniques portant sur le cancer de l'endomètre

L'innocuité de LENVIMA administré en association avec le pembrolizumab a été évaluée au cours de l'étude 309, un essai multicentrique ouvert avec répartition aléatoire (1:1) contrôlé par agent actif et mené auprès de patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé qui avaient reçu au moins un schéma de chimiothérapie à base de platine, toutes indications confondues, y compris pour le traitement néoadjuvant et le traitement adjuvant (voir 14 [Error! Reference source not found.](#)). Les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre sans instabilité MSI-H ni déficience SMR ont reçu soit LENVIMA à 20 mg par voie orale 1 fois par jour en association avec le pembrolizumab à 200 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines (n = 342), soit de la doxorubicine ou du paclitaxel (n = 325).

Chez les patientes dont les tumeurs ne présentaient pas d'instabilité MSI-H ni de déficience SMR, la durée médiane du traitement à l'étude était de 7,2 mois (intervalle de 1 jour à 26,8 mois), et la durée médiane de l'exposition à LENVIMA était de 6,7 mois (intervalle de 1 jour à 26,8 mois). L'administration du pembrolizumab s'est poursuivie pendant une période maximale de 24 mois; cependant, il était permis de poursuivre le traitement par LENVIMA au-delà de 24 mois.

Il a fallu réduire la dose de LENVIMA en raison de la survenue d'effets indésirables chez 67 % des patientes. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 %) ayant entraîné une réduction de la dose de LENVIMA ont été l'hypertension (18 %), la diarrhée (11 %), le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (9 %), la protéinurie (7 %), la fatigue (7 %), la diminution de l'appétit (6 %), l'asthénie (5 %) et la perte pondérale (5 %).

Des effets indésirables mortels sont survenus chez 4,7 % des patientes qui recevaient LENVIMA et le pembrolizumab, notamment 2 cas de pneumonie et 1 cas de chacune des affections suivantes : lésion rénale aiguë, infarctus du myocarde aigu, colite, diminution de l'appétit, perforation intestinale, hémorragie gastro-intestinale basse, obstruction gastro-intestinale maligne, syndrome de défaillance multiviscérale, syndrome myélodysplasique, embolie pulmonaire et dysfonctionnement du ventricule droit.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 50 % des patientes qui recevaient LENVIMA et le pembrolizumab. Les effets indésirables graves dont la fréquence était ≥ 3 % ont été l'hypertension (4,4 %), et l'infection des voies urinaires (3,2 %).

Un effet indésirable a commandé l'abandon du traitement par LENVIMA chez 26 % de ces patientes. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 1 %) ayant mené à l'abandon du traitement par LENVIMA ont été l'hypertension (2 %), l'asthénie (1,8 %), la diarrhée (1,2 %), la diminution de l'appétit (1,2 %), la protéinurie (1,2 %) et les vomissements (1,2 %). Se reporter à la monographie du pembrolizumab afin de connaître la marche à suivre pour mettre fin à ce traitement.

Il a fallu interrompre l'administration de LENVIMA en raison d'un effet indésirable chez 58 % de ces patientes. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 %) ayant entraîné l'interruption du traitement par LENVIMA ont été l'hypertension (11 %), la diarrhée (11 %), la protéinurie (6 %), la diminution de l'appétit (5 %), les vomissements (5 %), la hausse du taux d'alanine aminotransférase (3,5 %), la fatigue (3,5 %), les nausées (3,5 %), les douleurs abdominales (2,9 %), la perte pondérale (2,6 %), l'infection des voies urinaires (2,6 %), la hausse du taux d'aspartate aminotransférase (2,3 %), l'asthénie (2,3 %) et l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (2 %). Se reporter à la monographie du pembrolizumab afin de connaître la marche à suivre pour interrompre l'administration de ce médicament.

Le [Tableau](#) résume les effets indésirables qui se sont produits chez les patientes ayant reçu LENVIMA en association avec le pembrolizumab pour le traitement du cancer de l'endomètre sans instabilité MSI-H ni déficience du SRM dans le cadre de l'étude 309.

Tableau 13 Effets indésirables survenus chez ≥ 20 % des patientes ayant reçu l'association LENVIMA + pembrolizumab dans l'étude 309 (cancer de l'endomètre)				
	Cancer de l'endomètre (sans instabilité MSI-H ni déficience SMR)			
Effet indésirable	LENVIMA à 20 mg en association avec le pembrolizumab à 200 mg N = 342		Doxorubicine ou paclitaxel N = 325	
	Tous les grades^a (%)	Grades 3-4 (%)	Tous les grades^a (%)	Grades 3-4 (%)
Affections endocriniennes				
Hypothyroïdie ^b	67	0,9	0,9	0
Atteintes gastro-intestinales				
Diarrhée ^c	55	8	20	2,8
Nausées	49	2,9	47	1,5
Vomissements	37	2,3	21	2,2
Stomatite ^d	35	2,6	26	1,2
Douleur abdominale ^e	34	2,6	21	1,2
Constipation	27	0	25	0,6
Troubles généraux				
Fatigue ^f	58	11	54	6
Infections				
Infection des voies urinaires ^g	31	5	13	1,2
Investigations				
Perte de poids	34	10	6	0,3
Troubles du métabolisme				
Diminution de l'appétit ^h	44	7	21	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Troubles musculosquelettiques ⁱ	53	5	27	0,6

Affections du système nerveux				
Céphalées	26	0,6	9	0,3
Affections du rein et des voies urinaires				
Protéinurie ^j	29	6	3,4	0,3
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Dysphonie	22	0	0,6	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Érythrodysesthésie palmo-plantaire ^k	23	2,9	0,9	0
Éruption cutanée ^l	20	2,3	4,9	0
Affections vasculaires				
Hypertension ^m	67	39	6	2,5
Épisodes hémorragiques ⁿ	25	2,6	15	0,9

^a Grade établi selon la version 4.03 des critères du NCI

^b Terme comprenant : hypothyroïdie, élévation du taux sanguin de thyroïdostimuline (TSH), thyroïdite, hypothyroïdie primaire et hypothyroïdie secondaire

^c Terme comprenant : diarrhée, gastroentérite

^d Terme comprenant : stomatite, inflammation des muqueuses, douleur oropharyngée, ulcère aphteux, ulcération buccale, chéilite, érythème de la muqueuse buccale et ulcération linguale

^e Terme comprenant : douleur abdominale, douleur abdominale haute, douleur abdominale basse, gêne abdominale, douleur gastro-intestinale, sensibilité abdominale et gêne épigastrique

^f Terme comprenant : fatigue, asthénie, malaise et léthargie

^g Terme comprenant : infection des voies urinaires, cystite et pyélonéphrite

^h Terme comprenant : diminution de l'appétit et satiété rapide

ⁱ Terme comprenant : arthralgie, myalgie, dorsalgie, douleur aux extrémités, douleur osseuse, douleur cervicale, douleur musculosquelettique, arthrite, douleur thoracique d'origine musculosquelettique, raideur musculosquelettique, douleur thoracique non cardiaque et douleur à la mâchoire

^j Terme comprenant : protéinurie, présence de protéines dans l'urine et hémoglobinurie

^k Terme comprenant : syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, érythème palmaire, érythème plantaire et réaction cutanée

^l Terme comprenant : rash, rash maculopapuleux, rash prurigineux, rash érythémateux, rash maculeux, rash pustuleux, rash papuleux, rash vésiculeux et rash au site d'application

^m Terme comprenant : hypertension, élévation de la tension artérielle, crise hypertensive, hypertension secondaire, pression artérielle anormale, encéphalopathie hypertensive et variation de la pression artérielle

ⁿ Terme comprenant : épistaxis, hémorragie vaginale, hématurie, saignement gingival, métrorragie, hémorragie rectale, contusion, hématochézie, hémorragie cérébrale, hémorragie conjonctivale, hémorragie gastro-intestinale, hémoptysie, hémorragie des voies urinaires, hémorragie gastro-intestinale basse, hémorragie buccale, pétéchies, hémorragie utérine, hémorragie anale, bulle hémorragique, hémorragie oculaire, hématome, hémorragie intracrânienne, AVC hémorragique, hémorragie au site d'injection, mélæna, purpura, hémorragie au site de stomie, hémorragie gastro-intestinale haute, hémorragie due à une plaie, présence de sang dans l'urine, saignement pendant les rapports sexuels, ecchymose, hématémèse, hémorragie sous-cutanée, hématome du foie, contusion au site d'injection, hémorragie intestinale, hémorragie laryngée, hémorragie pulmonaire, hématome sous-dural, hémorragie ombilicale et contusion au site de ponction vasculaire

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Cancer différencié de la thyroïde

Les effets indésirables graves énumérés ci-dessous ont été signalés à une fréquence inférieure à 1 % au cours de l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde chez les patients affectés au hasard à un traitement par LENVIMA.

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie, neutropénie, thrombocytopénie

Affections cardiaques : infarctus aigu du myocarde, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, bloc de branche droit, arrêt cardiorespiratoire, sténose des artères coronaires, infarctus du myocarde

Affections oculaires : thrombose veineuse rétinienne

Affections gastro-intestinales : douleur abdominale haute, fistule anale, colite, constipation, diarrhée, trouble gastro-intestinal fonctionnel, reflux gastro-œsophagien pathologique, occlusion intestinale, pancréatite, pneumatose intestinale, stomatite

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, mort, trouble de la cicatrisation, défaillance multiviscérale, douleur thoracique d'origine non cardiaque, mort subite

Affections hépatobiliaires : cholécystite, mucocèle de la vésicule biliaire, perforation de la vésicule biliaire, insuffisance hépatique, dysfonctionnement hépatique, atteinte hépatique

Affections du système immunitaire : réaction anaphylactique

Infections et infestations : abcès sur un membre, abcès sur des tissus mous, appendicite, bactériémie, bronchite, abcès sur la paroi thoracique, sinusite chronique, diverticulite, érysipèle, gastroentérite, discite intervertébrale, infection pulmonaire, pneumonie nécrosante, pyélonéphrite, abcès testiculaire, urosepsie, infection de la plaie

Lésions, intoxications et complications d'interventions : fracture du fémur, fracture de la hanche, hématome rénal, pseudoanévrisme vasculaire, déhiscence de la plaie, suintement de la plaie

Investigations : hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse du taux sanguin de phosphatases alcalines, hausse du taux sanguin de créatine-phosphokinase, hausse du taux sanguin d'acide urique, hausse du taux de lipase, baisse du nombre de plaquettes, perte de poids

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit, hypercalcémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, douleur osseuse, douleur thoracique d'origine musculosquelettique, douleur musculosquelettique, myalgie, cervicalgie, arthrose, douleur aux pieds et aux mains, fracture pathologique, rhabdomyolyse

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes) : adénocarcinome, hémorragie tumorale intracrânienne, évolution d'une tumeur maligne, douleur métastatique, plasmocytome

Affections du système nerveux : ischémie cérébrale, AVC, étourdissements, épilepsie, AVC hémorragique, AVC ischémique, perte de conscience, encéphalopathie métabolique, monoparésie, parésie, maladie de Parkinson, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, paralysie postcritique, compression de la moelle épinière, syncope, paralysie des cordes vocales

Affections psychiatriques : anxiété, état confusionnel

Affections du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale aiguë, dysurie, syndrome néphrotique, insuffisance rénale, altération de la fonction rénale, nécrose tubulaire rénale, rétention urinaire

Affections des organes de reproduction et du sein : cystocèle, rectocèle, prolapsus utérin

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : insuffisance respiratoire aiguë, aspiration, bronchospasme, maladie pulmonaire obstructive chronique, dyspnée à l'effort, épistaxis, hypoxie, hémorragie laryngée, œdème laryngé, épanchement pleural, hémorragie pleurale, pneumonie par aspiration, pneumonite, toux productive, hémorragie pulmonaire, détresse respiratoire

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : érythème, éruption cutanée, ulcère cutané

Affections vasculaires : thrombose veineuse profonde

Traitement de première intention de l'hypernéphrome métastatique par LENVIMA et le pembrolizumab

Les effets indésirables graves suivants ont été signalés à une fréquence inférieure à 2 % au cours de l'étude CLEAR chez les patients affectés au hasard à un traitement par LENVIMA et le pembrolizumab.

Affections hématologiques et du système lymphatique : syndrome éosinophilie-myalgies, thrombocytopénie, purpura thrombotique thrombocytopénique

Affections cardiaques : syndrome coronarien aigu, arrêt cardiorespiratoire, myocardite (parfois mortelle), arythmie, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, épanchement péricardique, cardiomyopathie provoquée par le stress, tachycardie

Affections endocriniennes : hypothyroïdie, hypophysite, hypopituitarisme, syndrome de sevrage des stéroïdes

Affections oculaires : cataracte, occlusion vasculaire rétinienne, maladie de Vogt-Koyanagi-Harada

Affections gastro-intestinales : pancréatite, douleur abdominale, nausées, constipation, colite, hématomérose, douleur abdominale haute, ulcère duodéal perforé, entérocolite, gastrite à éosinophiles, intoxication alimentaire, hémorragie gastrique, gastrite, entérocolite à médiation immunitaire, pancréatite à médiation immunitaire, hernie inguinale, obstruction intestinale, hémorragie gastro-intestinale basse, odynophagie, pancréatite aiguë, hémorragie rétropéritonéale, hémorragie de l'intestin grêle, hémorragie gastro-intestinale haute

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : pyrexie, asthénie, douleur thoracique non cardiaque, douleur, décès, détérioration générale de l'état de santé, syndrome de défaillance multiviscérale (mortel), œdème

Affections hépatobiliaires : hépatite à médiation immunitaire, cholécystite, cholécystite aiguë, hépatite auto-immune (parfois mortelle), cholangite, lithiase biliaire, lésion hépatique induite par une drogue ou un médicament, fonction hépatique anormale

Infections et infestations : infection des voies urinaires, sepsie (parfois mortelle), appendicite, gastroentérite, abcès périamygdalien, infection des voies respiratoires, sepsis urinaire, sinusite aiguë, abcès anal, bronchite, cellulite, infection à *Clostridium difficile*, abcès du côlon, encéphalite, encéphalite virale, entérite infectieuse, entérocolite infectieuse, grippe, sepsis à *Klebsiella*, infection localisée, ostéomyélite, péritonite, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, abcès de la prostate, pyélonéphrite, arthrite septique staphylococcique, sinusite, infection cutanée, bactériémie staphylococcique

Lésions, intoxications et complications d'interventions : surdosage accidentel, hernie cicatricielle, réaction liée à la perfusion, lésion radique, proctite radique, fracture de côte, hématome sous-dural, fracture du membre supérieur, lâchage de suture

Investigations : lipase augmentée, amylase augmentée, perte de poids, alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, bilirubine sanguine augmentée, créatinine sanguine augmentée (parfois mortelle), hémoglobine augmentée, neutrophiles diminués, plaquettes diminuées, transaminases augmentées, troponine augmentée, globules blancs diminués

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit, hyponatrémie, déshydratation, acidocétose diabétique, déséquilibre des électrolytes, hyperglycémie, syndrome hyperglycémique hyperosmolaire non cétosique, hyperkaliémie, hypocalcémie, hypoglycémie, hypophosphatémie

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : fracture pathologique, arthralgie, dorsalgie, douleur du flanc, myalgie, myosite, arthrose

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes) : douleur cancéreuse, hémorragie tumorale, tumeur maligne de l'oreille externe, métastases du système nerveux central, métastases dans la paroi thoracique, métastases du poumon, métastases vertébrales

Affections du système nerveux : accident vasculaire cérébral, étourdissements, encéphalopathie, céphalées, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, syncope, accident ischémique transitoire, ataxie, sténose carotidienne, ischémie cérébrale, démence, diminution du niveau de conscience, dysgueusie, syndrome myasthénique (mortel), encéphalite non infectieuse, neuropathie sensorielle périphérique, compression de la moelle épinière, hémorragie subarachnoïdienne (mortelle)

Problèmes de produit : problème de dépôt sur le dispositif

Affections psychiatriques : modifications de l'état mental, delirium

Affections du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale, néphrite (parfois mortelle), rétention urinaire, hémorragie des voies urinaires, protéinurie, hémorragie rénale, obstruction des voies urinaires

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : embolie pulmonaire, épanchement pleural, obstruction bronchique, hémoptysie, hémothorax, hypoxie, trouble pulmonaire, pneumonie par aspiration, pneumothorax, masse pulmonaire, insuffisance respiratoire, dyspnée (parfois mortelle)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash, érythème multiforme, *pyoderma gangrenosum*, rash maculopapuleux, ulcère cutané, nécrolyse épidermique toxique

Affections vasculaires : thrombose veineuse profonde, dissection aortique, sténose aortique, crise hypertensive (parfois mortelle), ischémie périphérique, pneumonite (parfois mortelle)

Hypernéphrome métastatique antérieurement traité

Les effets indésirables graves énumérés ci-dessous ont été signalés à une fréquence inférieure à 4 % au cours de l'essai pivot de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome chez les patients affectés au hasard à un traitement par LENVIMA et l'évérolimus :

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie sidérolastique, thrombocytopénie

Affections cardiaques : insuffisance cardiaque, cardiomyopathie, infarctus du myocarde, tachycardie

Affections gastro-intestinales : dysphagie, hémorragie gastrique, gastrite, hémorroïdes, iléus

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, malaise thoracique, fatigue, détérioration générale de l'état physique, douleur, pyrexie

Affections hépatobiliaires : cholangite, cholécystite

Affections du système immunitaire : hypersensibilité au médicament

Infections et infestations : appendicite, appendicite perforante, bronchopneumonie, cellulite, infection, infection pulmonaire, sepsie

Lésions, intoxications et complications d'interventions : dislocation articulaire

Investigations : hausse du taux sanguin de bilirubine, hausse de la température corporelle, diminution de la fraction d'éjection, hausse du taux sanguin des D-dimères dérivés de la fibrine, hausse du taux de transaminases, baisse du nombre de leucocytes

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit, hypercholestérolémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hypomagnésémie

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, dorsalgie, hémarthrose, douleur thoracique d'origine musculosquelettique

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes) : épanchement pleural malin

Affections du système nerveux : hémorragie cérébrale, convulsions, somnolence

Affections psychiatriques : anxiété, état confusionnel

Affections du rein et des voies urinaires : protéinurie, altération de la fonction rénale

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : épanchement pleural, pneumonite, embolie pulmonaire

Affections vasculaires : bouffées de chaleur, thrombose veineuse

Électrocardiographie : Durant l'essai clinique de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome, la proportion de sujets ayant obtenu des seuils aberrants d'intervalle élevé à l'ECG se présentait comme suit :

- Intervalle QTc > 480 ms : 1/50 (2,0 %) dans le groupe évérolimus à 10 mg et 4/62 (6,5 %) dans le groupe LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg
- Intervalle QTc > 500 ms : 0/50 dans le groupe évérolimus à 10 mg et 4/62 (6,5 %) dans le groupe LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg

- Durée du complexe QRS > 110 ms : 7/50 (14,0 %) dans le groupe évérolimus à 10 mg et 19/62 (30,6 %) dans le groupe LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg
- Intervalle PR > 200 ms : 8/50 (16,0 %) dans le groupe évérolimus à 10 mg et 15/62 (24,2 %) dans le groupe LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg

Renseignements supplémentaires sur l'innocuité tirés de l'expérience acquise au cours de l'essai clinique sur l'association LENVIMA et pembrolizumab utilisée en première intention contre l'hypernéphrome métastatique

Hypertension

Lors de l'étude CLEAR, une étude de phase III sur l'hypernéphrome, une hypertension artérielle a été signalée chez 56 % des patients du groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab et chez 43 % de ceux du groupe ayant reçu le sunitinib. Des réactions de grade 3 ou plus ont été observées chez 29 % des patients du groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab et chez 19 % de ceux du groupe ayant reçu le sunitinib. Deux sujets (1 %) ont été affligés d'une crise hypertensive, une de grade 4 et l'autre de grade 5. Le délai médian écoulé avant l'apparition d'une hypertension chez les patients du groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab était de 0,7 mois. Des modifications posologiques ont été rapportées chez 17 % des patients hypertendus qui étaient traités par LENVIMA (interruption de l'administration : 9 %; réduction de la dose : 12 %). L'hypertension a mené à l'abandon définitif du traitement par LENVIMA chez 1 % des patients.

Thromboembolie artérielle

Lors de l'étude CLEAR, une étude de phase III sur l'hypernéphrome, 5 % des patients du groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab et 2 % de ceux du groupe recevant le sunitinib ont été victimes d'un accident athérotrombotique (de grade 3 ou plus dans 4 % et 1 % des cas, respectivement). Aucun de ces accidents n'a été fatal. Dans le groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab, il s'agissait le plus souvent d'un infarctus du myocarde (3 %). Un sujet du groupe traité par le sunitinib (0,3 %) a subi un infarctus du myocarde. Des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été rapportés chez 1 % des patients du groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab; 0,3 % d'entre eux étaient de grade 3 ou plus. Le délai médian écoulé avant que les accidents athérotrombotiques ne surviennent s'élevait à 10,4 mois dans le groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab.

Allongement de l'intervalle QT

Lors de l'étude CLEAR, une étude de phase III sur l'hypernéphrome, une augmentation de plus de 60 ms de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs de référence a été observée chez 54 (16 %) des 343 patients du groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab. Une augmentation de plus de 500 ms de l'intervalle QTcF a été objectivée chez 23 (7 %) des 343 patients du groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab.

Effets endocriniens ou sur le métabolisme

Hypocalcémie

Lors de l'étude CLEAR, une étude de phase III sur l'hypernéphrome, une hypocalcémie de grade 3 ou plus a été signalée chez 2 % des patients du groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab et chez 1 % de ceux du groupe traité par le sunitinib.

Altération de la suppression de la thyroïdostimuline / dysfonctionnement thyroïdien

Lors de l'étude CLEAR, une étude de phase III sur l'hypernéphrome, 57 % des patients du groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab et 32 % de ceux du groupe traité par le sunitinib ont présenté des anomalies liées à une hypothyroïdie. Ces anomalies étaient majoritairement de grade 1 ou 2 dans le groupe LENVIMA et pembrolizumab. Des anomalies liées à une hypothyroïdie de grade 3 ont été signalées chez 1 % des patients du groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab, mais chez aucun de ceux du groupe traité par le sunitinib. Au début de l'étude, les concentrations de TSH ne dépassaient pas la limite supérieure de la normale chez 90 % des patients du groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab et 93 % de ceux du groupe traité par le sunitinib. Par la suite, les concentrations de TSH ont franchi la limite supérieure de la normale chez 85 % des patients du groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab et chez 66 % de ceux recevant le sunitinib. Les anomalies liées à une hypothyroïdie ont motivé une modification de la dose de LENVIMA (réduction ou interruption de l'administration) chez 3 % des patients et l'abandon de ce traitement chez 1 patient.

Appareil digestif

Diarrhée

Lors de l'étude CLEAR, une étude de phase III sur l'hypernéphrome, une diarrhée a été rapportée chez 62 % des patients du groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab (de grade 3 ou plus dans 10 % des cas). La diarrhée est l'effet indésirable qui a le plus souvent entraîné une réduction de la dose de LENVIMA ou l'interruption de son administration, soit chez 26 % des sujets. Elle a motivé l'abandon du traitement par LENVIMA chez 5 patients (1 %).

Perforation gastro-intestinale et formation d'une fistule gastro-intestinale

Lors de l'étude CLEAR, une étude de phase III sur l'hypernéphrome, des perforations gastro-intestinales, tous types confondus, ont été observées chez 1 % des sujets du groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab (grade 3 ou plus dans 1 % des cas; il s'agissait d'abcès de l'anus, d'abcès du côlon, de perforations consécutives à un ulcère duodéal, de péritonite [chez un sujet chacun]) et chez 1 % des sujets du groupe traité par le sunitinib [1 cas de grade 3 ou plus]). Aucun abandon du traitement par LENVIMA pour cause de perforation gastro-intestinale n'a été rapporté; la posologie a dû être modifiée chez 1 % des sujets (réduction de la dose : 1 %; interruption de l'administration : 1 %).

Dans le groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab, 1 % des sujets ont présenté des fistules gastro-intestinales, tous types confondus (aucune n'était de grade 3 ou plus) comparativement à 1 % des sujets du groupe traité par le sunitinib (1 cas de grade 3 ou plus).

Aucun des abandons du traitement imputables à des perforations gastro-intestinales n'a concerné des sujets traités par le lenvatinib, mais la dose a dû être modifiée chez 1 % d'entre eux (réduction de la dose : 1 %; interruption de l'administration : 1,1 %) comparativement à 1 % des sujets du groupe traité par le sunitinib (1 cas de grade 3 ou plus). Des fistules gastro-intestinales, tous types confondus, sont apparues chez 1 % des sujets du groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab (aucun cas n'était de grade 3 ou plus). Elles n'ont imposé aucune modification de la dose ni aucun abandon du traitement.

Effets hématologiques

Hémorragie

Lors de l'étude CLEAR, une étude de phase III sur l'hyperméphrome, une hémorragie (de grade 3 ou plus dans 5 % des cas) a été signalée chez 27 % des patients du groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab et chez 27 % (de grade 3 ou plus dans 4 % des cas) de ceux du groupe traité par le sunitinib. Une hémorragie a commandé l'abandon du traitement par LENVIMA chez 1 % des patients du groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab et a entraîné une réduction de la dose de LENVIMA ou une interruption de l'administration de cet agent chez 1 % et 3 % des patients, respectivement. Deux patients du groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab ont succombé à une hémorragie (rupture d'anévrisme et hémorragie sous-arachnoïdienne).

Effets hépatiques

Hépatotoxicité

Lors de l'étude CLEAR, une étude de phase III sur l'hyperméphrome, les effets indésirables de nature hépatique les plus souvent rapportés dans le groupe de sujets traités par l'association LENVIMA-pembrolizumab étaient des hausses des concentrations d'enzymes hépatiques, dont l'alanine aminotransférase (12 %) et l'aspartate aminotransférase (11 %), et de la bilirubinémie (4 %). Les mêmes manifestations se sont produites dans le groupe traité par le sunitinib, mais à des taux de 10 %, de 11 % et de 4 %, respectivement. Des effets indésirables de nature hépatique de grade 3 ou 4 se sont manifestés chez 9 % des patients du groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab et chez 5 % de ceux traités par le sunitinib. Le délai médian écoulé avant la survenue des effets indésirables de nature hépatique s'élevait à 3,0 mois (tous grades confondus) dans le groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab et à 0,7 mois dans celui traité par le sunitinib. Les effets indésirables de nature hépatique ont mené à la réduction de la dose de LENVIMA et à des interruptions de son administration chez 4 % et 9 % des patients, respectivement, et à l'abandon définitif de cet agent chez 1 % des patients.

Effets neurologiques

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible / syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SEPR/SLPR)

Lors de l'étude CLEAR, une étude de phase III sur l'hyperméphrome, un SEPR grave de grade 3 ou plus est apparu chez 2 patients (1 %) du groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab. Dans le groupe traité par le sunitinib, 1 patient (0,3 %) a été atteint d'un grave SEPR de grade 2. Les SEPR objectivés pendant cette étude se sont produits au bout de 0,5 mois

en moyenne dans le groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab et après 0,7 mois dans celui traité par le sunitinib.

Effets rénaux

Insuffisance rénale et altération de la fonction rénale

Lors de l'étude CLEAR, une étude de phase III sur l'hypernéphrome, les chercheurs ont diagnostiqué une insuffisance rénale chez 3 % des patients du groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab (grade 3 ou plus : 1 %), des lésions rénales aiguës chez 4 % des patients (grade 3 ou plus : 2 %) et une altération de la fonction rénale chez 1 % des patients (grade 3 ou plus : 0,3 %). Dans le groupe traité par le sunitinib, ils ont observé une insuffisance rénale chez 2 % des patients (grade 3 ou plus : 0,3 %) et des lésions rénales aiguës chez 4 % des patients (grade 3 ou plus : 2 %). Des problèmes rénaux graves sont survenus chez 4 % des patients du groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab; ils ont motivé l'abandon définitif du traitement par LENVIMA chez 2 % des patients. Des problèmes rénaux graves se sont produits chez 3 % des patients du groupe traité par le sunitinib.

Dans le groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab, un patient est décédé des suites d'une hausse de sa créatinémie et un autre a succombé à une néphrite. Il n'y a eu aucun décès imputable à une insuffisance rénale dans le groupe traité par cette association médicamenteuse.

Lors de l'étude CLEAR, une étude de phase III sur l'hypernéphrome, une ClCr inférieure à 60 mL/min a été observée chez 30 % des patients. Au cours de cette étude, la fréquence des effets indésirables objectifs n'a pas été différente, que la ClCr soit inférieure ou supérieure à 60 mL/min.

Protéinurie

Lors de l'étude CLEAR, une étude de phase III sur l'hypernéphrome, une protéinurie a été rapportée chez 30 % des patients du groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab et chez 13 % de ceux du groupe traité par le sunitinib. Le délai médian écoulé avant son apparition était de 1,2 mois chez les patients du groupe traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab et de 2,1 mois chez ceux du groupe traité par le sunitinib. Des réactions de grade 3 ou plus ont été observées chez 8 % des patients traités par l'association LENVIMA-pembrolizumab comparativement à 3 % de ceux traités par le sunitinib. La protéinurie a entraîné une modification de la dose de lenvatinib chez 13 % des sujets traités par l'association LENVIMA-pembrolizumab (interruption de l'administration : 8 %; réduction de la dose : 10 %) et l'abandon définitif du traitement par LENVIMA chez 2 % des sujets.

Personnes âgées

Sur les 352 adultes atteints d'un hypernéphrome avancé ou métastatique traité par l'association LENVIMA-pembrolizumab, 159 (45 %) étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence d'efficacité n'a été observée, dans l'ensemble, entre les patients âgés et les plus jeunes. Chez les patients âgés de 65 ans ou plus, l'incidence des effets indésirables de grade 3 ou plus s'élevait à 89 % comparativement à 77 % chez les patients de moins de 65 ans. Les effets indésirables ont motivé l'abandon de LENVIMA, du pembrolizumab ou de ces deux

agents chez 46,5 % des patients âgés de 65 ans ou plus par rapport à 30 % des patients de moins de 65 ans. Trente-cinq pour cent (35 %) des patients âgés de 65 ans ou plus ont dû mettre fin à leur traitement par LENVIMA comparativement à 18 % des patients plus jeunes. L'incidence de la protéinurie a été plus élevée chez les patients âgés de 75 ans ou plus (différence de 10 % au moins) que chez ceux ayant moins de 65 ans.

Race

Lors de l'étude CLEAR, une étude de phase III sur l'hypernéphrome, les patients d'origine asiatique ont été plus sujets (différence de 10 % au moins) que ceux de race blanche au syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, à la protéinurie et à l'hypothyroïdie (y compris à des hausses des concentrations sanguines des hormones thyroïdiennes), alors que ces derniers ont été davantage aux prises avec de la fatigue, des nausées, de l'arthralgie, des vomissements et de l'asthénie.

Sexe

Lors de l'étude CLEAR, une étude de phase III sur l'hypernéphrome, l'incidence de la diarrhée a été plus élevée chez les hommes que chez les femmes (différence de 10 % au moins). Les chercheurs ont constaté qu'il y avait un chevauchement entre les effets toxiques de LENVIMA et ceux du pembrolizumab. Il convient donc de suivre les directives de prise en charge médicale propres aux deux agents (voir la monographie de KEYTRUDA).

CHC

Les effets indésirables graves énumérés ci-dessous ont été signalés à une fréquence inférieure à 1 % au cours de l'essai pivot 304 de phase III REFLECT portant sur le CHC chez les patients ayant reçu après répartition aléatoire un traitement par LENVIMA :

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie, insuffisance médullaire, coagulation intravasculaire disséminée

Affections cardiaques : infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiorespiratoire

Affections gastro-intestinales : hémorragie d'ulcère duodénal, nausées, ulcère duodénal, ulcère gastrique, hernie ombilicale, distension abdominale, dyspepsie, hémorragie gastrique, hémorragie intestinale, pancréatite aiguë

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : œdème périphérique, syndrome de défaillance multiviscérale, mort, œdème généralisé, défaillance d'organe, enflure périphérique, mort subite

Affections hépatobiliaires : thrombose de la veine porte, cholangite, cirrhose hépatique, obstruction des canaux biliaires, calcul des canaux biliaires, cholécystite, insuffisance hépatique aiguë, dilatation des voies biliaires, cholécystite aiguë, insuffisance hépatique chronique, hémobilie, dysfonctionnement hépatique, douleur hépatique, syndrome hépatorénal, hydrocholécyste, hyperbilirubinémie, ictère, lésions hépatiques

Infections et infestations : cellulite, gastroentérite, abcès hépatique, infection pulmonaire, péritonite, infection des voies urinaires, abcès appendiculaire, bactériémie, infection des voies biliaires, fièvre dengue, diverticulite, sepsie à *Escherichia*, infection virale gastro-intestinale, abcès inguinal, infection, épanchement pleural infectieux, abcès pulmonaire, abcès périhépatique, parodontite, infection pleurale, abcès postopératoire, tuberculose pulmonaire, salmonellose, infection scrotale, choc septique, tuberculose, sepsis urinaire

Lésions, intoxications et complications d'interventions : surdose accidentelle, chute, surdose intentionnelle, fracture par compression de la colonne vertébrale, fracture de vertèbres thoraciques

Investigations : hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse du taux d'alanine aminotransférase, baisse de la tension artérielle, résultat positif au test de dépistage de *Clostridium*, hausse des taux d'enzymes hépatiques, baisse du nombre de neutrophiles, perte de poids

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyponatrémie, déshydratation, hyperkaliémie, cachexie, diabète, hypercalcémie, hypoalbuminémie, hypoglycémie, hypomagnésémie

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : faiblesse musculaire, fracture pathologique, douleur osseuse, douleur au flanc, protrusion des disques intervertébraux, cervicalgie, arthrose, douleur aux mains et aux pieds, rhabdomyolyse, sténose du rachis

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes) : douleur d'origine cancéreuse, hémorragie tumorale, rupture d'un carcinome hépatique, métastases au système nerveux central, métastases à la colonne vertébrale, néoplasme infecté, hémorragie tumorale intracrânienne, méningiome, métastases osseuses, hypernéphrome, nécrose tumorale, douleur d'origine tumorale, rupture de tumeurs

Affections du système nerveux : hémorragie cérébrale, coma hépatique, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, céphalées, convulsions, compression de la moelle épinière, diplégie, trouble de l'attention, étourdissements, paralysie faciale, paralysie du nerf récurrent laryngé, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, syncope, accident ischémique transitoire

Affections psychiatriques : état confusionnel, dépression majeure, tentative de suicide

Affections du rein et des voies urinaires : lésions rénales aiguës, protéinurie, insuffisance rénale, dysfonctionnement rénal, hématurie, néphropathie à IgA, nécrose tubulaire rénale

Affections des organes de reproduction : douleur pelvienne, aménorrhée

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : embolie pulmonaire, pneumonie par aspiration, insuffisance respiratoire, syndrome hépatopulmonaire, insuffisance respiratoire aiguë, hoquet, bronchite nécosante, œdème pulmonaire non cardiogénique, douleur oropharyngée, pneumothorax, infarctus pulmonaires

Affections de la peau : intertrigo, dermatite séborrhéique

Affections vasculaires : dissection aortique, collapsus circulatoire, thrombose veineuse profonde

Renseignements supplémentaires sur l'innocuité tirés de l'expérience acquise au cours de l'essai clinique sur le CHC

Effets cardiovasculaires

Hypertension

Durant l'étude 304 de phase III REFLECT portant sur le CHC, le délai médian d'apparition ou d'aggravation de l'hypertension a été de 26 jours chez les patients recevant LENVIMA et de 15 jours chez les patients traités par le sorafenib. L'incidence d'hypertension de grade 3 a été de 24 % dans le groupe LENVIMA contre 15 % dans le groupe sorafenib.

Électrocardiographie

Durant l'étude 304 de phase III portant sur le CHC, un allongement > 60 ms de l'intervalle QTc a été observé chez 8 % des patients du groupe LENVIMA et chez 4 % des patients du groupe sorafenib. L'incidence d'intervalle QTc > 500 ms a été de 2 % dans chacun des deux groupes.

Effets endocriniens ou sur le métabolisme

Altération de la suppression de la thyroïdostimuline / dysfonctionnement thyroïdien

Durant l'étude 304 de phase III REFLECT portant sur le CHC, la fréquence d'hypothyroïdie de grade 1 ou 2 a été plus élevée chez les patients du groupe LENVIMA (21 %) que chez les patients du groupe sorafenib (3 %). Des hausses du taux de TSH ont été observées après le début de l'étude chez 70 % des patients traités par LENVIMA et 32 % des patients recevant le sorafenib.

Effets hépatiques/biliaires/pancréatiques

Hépatotoxicité

L'hépatotoxicité, notamment une encéphalopathie hépatique et une insuffisance hépatique (réactions parfois mortelles), a été plus fréquente chez les patients traités par LENVIMA ayant un CHC que chez ceux ayant un cancer différencié de la thyroïde ou un hypernéphrome. Chez les patients atteints d'un CHC, la fréquence d'encéphalopathie hépatique a été plus élevée dans le groupe LENVIMA (8 %) que dans le groupe sorafenib (3 %). Le délai médian d'apparition des effets hépatotoxiques a été de 6,4 semaines dans le groupe LENVIMA et de 4,4 semaines dans le groupe sorafenib. Une insuffisance hépatique de grade 3 ou plus (mortelle chez 3 % des patients [n = 12]) est survenue chez 3 % des patients tant dans le groupe LENVIMA que dans le groupe sorafenib. Une encéphalopathie hépatique de grade 3 ou plus (mortelle chez 1 % des patients [n = 4]) a été plus fréquente dans le groupe LENVIMA (5 %) que dans le groupe sorafenib (2 %). Le taux de mortalité due à des manifestations d'hépatotoxicité a été de 4 % dans le groupe LENVIMA et de 1 % dans le groupe sorafenib. Le taux d'abandon dû à une encéphalopathie hépatique a été de 1 % chez les patients traités par LENVIMA. Des effets hépatotoxiques ont entraîné des interruptions du traitement et des

réductions de dose chez 12 % et 7 % des patients recevant LENVIMA, respectivement, et l'arrêt définitif du traitement chez 6 % des patients.

Effets hématologiques

Hémorragie

Durant l'étude 304 de phase III REFLECT portant sur le CHC, la fréquence d'épisodes hémorragiques a été plus élevée chez les patients du groupe LENVIMA (23 %) que chez ceux du groupe sorafenib (15 %). Les principaux types d'épisodes hémorragiques signalés avec LENVIMA et le sorafenib ont été l'épistaxis (7 % contre 3 %), l'hématurie (5 % contre 2 %) et le saignement gingival (4 % contre 2 %). La fréquence d'hémorragies de grade 3 ou plus a été similaire dans les deux groupes, soit de 5 %. Le délai médian avant le premier épisode a été de 11,9 semaines. Dans le groupe traité par LENVIMA, 1,5 % des patients ont subi une hémorragie mortelle, comprenant l'hémorragie cérébrale, l'hémorragie gastro-intestinale haute, l'hémorragie intestinale et l'hémorragie tumorale, comparativement à 1,1 % des patients du groupe sorafenib. Un épisode hémorragique entraînant une interruption du traitement ou une réduction de la dose est survenu chez 3,2 % et 0,8 % des patients du groupe LENVIMA et chez 2,9 % et 0,8 % des patients du groupe sorafenib. Le taux d'abandon dû à un épisode hémorragique a été de 2 % dans le groupe LENVIMA et de 1 % dans le groupe sorafenib.

Effets rénaux

Insuffisance rénale et altération de la fonction rénale

Durant l'étude 304 de phase III REFLECT portant sur le CHC, une insuffisance rénale a été observée chez 7 % des patients du groupe LENVIMA et 4 % des patients du groupe sorafenib. L'incidence de dysfonction ou d'insuffisance rénale de grade 3 ou plus a été plus élevée dans le groupe LENVIMA (2 %) que dans le groupe sorafenib (1 %).

Protéinurie

Durant l'étude 304 de phase III REFLECT portant sur le CHC, la fréquence de protéinurie a été plus grande dans le groupe LENVIMA (26 %) que dans le groupe sorafenib (12 %). L'incidence de protéinurie de grade 3 chez les patients du groupe LENVIMA a été de 6 %, comparativement à 2 % chez les patients du groupe sorafenib.

Cancer de l'endomètre

Les effets indésirables graves énumérés ci-dessous ont été signalés à une fréquence inférieure à 3 % chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre sans instabilité MSI-H ni déficience du SRM lorsqu'elles ont été traitées par LENVIMA et le pembrolizumab au cours de l'étude 309 :

Affections hématologiques et du système lymphatique : neutropénie fébrile, anémie, neutropénie, pancytopenie, thrombocytopenie, microangiopathie thrombotique

Affections cardiaques : infarctus du myocarde aigu, syndrome coronarien aigu, fibrillation auriculaire, infarctus du myocarde, myocardite, épanchement péricardique, dysfonctionnement du ventricule droit, tachycardie sinusale, cardiomyopathie provoquée par le stress et fibrillation ventriculaire

Affections endocriniennes : hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne, hypophysite, hypothyroïdie

Affections oculaires : iridocyclite

Affections gastro-intestinales : colite, diarrhée, vomissements, iléus, occlusion intestinale, douleur abdominale, occlusion de l'intestin grêle, ascite, hémorragie gastro-intestinale, perforation intestinale, subiléus, douleur abdominale basse, fissure anale, constipation, entérocolite, perforation gastro-intestinale, pancréatite à médiation immunitaire, fistule intestinale, obstruction du côlon, perforation du côlon, hémorragie gastro-intestinale basse, perforation gastro-intestinale basse, obstruction gastro-intestinale maligne, nausées, pancréatite aiguë, proctalgie, perforation rectale, hernie ombilicale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : pyrexie, asthénie, décès, détérioration générale de l'état de santé, œdème généralisé, thrombose liée au dispositif, œdème périphérique, fatigue, syndrome de défaillance multiviscérale, ulcère perforé

Affections hépatobiliaires : cholangite, cholécystite, hépatite à médiation immunitaire, trouble hépatique, calcul des voies biliaires, obstruction biliaire, insuffisance hépatique, fonction hépatique anormale, hépatite, hépatotoxicité

Affections du système immunitaire : hypersensibilité, réaction anaphylactique, choc anaphylactique

Infections et infestations : gastroentérite, pneumonie, infection de plaie postopératoire, sepsie, appendicite, infection liée à un dispositif, infection, grippe, appendicite perforée, arthrite bactérienne, bactériémie, infection bactérienne, diarrhée infectieuse, encéphalite, bactériémie à *Escherichia*, gastroentérite à *Escherichia coli*, gastroentérite à norovirus, fistule infectée, infection des voies respiratoires inférieures, méningite bactérienne, abcès du psoas, pyélonéphrite, sialoadénite, sinusite, infection cutanée, infection des voies respiratoires supérieures, abcès du vagin

Lésions, intoxications et complications d'interventions : lésion craniocérébrale, gastroentérite radique, iléus postopératoire, fracture de la base du crâne, lâchage de suture

Investigations : hausse du taux sanguin de créatine-phosphokinase, hausse du taux sanguin de créatinine, hausse du taux de lipase, hausse de la transaminasémie

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit, déshydratation, hyperglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie, diabète sucré de type I, acidocétose diabétique, diabète sucré, déséquilibre des électrolytes, hypoglycémie, hypomagnésémie, malnutrition

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthrite, myosite, arthralgie, myalgie, douleur aux extrémités, périarthrite

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes) : syndrome myélodysplasique, myélome à plasmocytes

Affections du système nerveux : céphalées, accident cérébrovasculaire, hémorragie cérébrale, hémorragie intracrânienne, AVC hémorragique, migraines, myasthénie grave, névrite optique, syncope, tremblements

Affections psychiatriques : anxiété, suicide assisté, état confusionnel, delirium

Affections du rein et des voies urinaires : lésion rénale aiguë, insuffisance rénale, néphrite auto-immune, hématurie, hémorragie des voies urinaires, lésion rénale, obstruction des voies urinaires, fistule urogénitale

Affections des organes de reproduction et du sein : hémorragie vaginale, fistule de l'appareil génital féminin, métrorragie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : embolie pulmonaire, dyspnée, épistaxis, pneumonie, épanchement pleural, hypertension pulmonaire, insuffisance respiratoire

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption d'origine médicamenteuse, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, rash, rash maculeux, dermatite de stase, syndrome de Stevens-Johnson, éruption cutanée toxique

Affections vasculaires : hypotension, thrombose aortique, thrombose veineuse profonde, thrombose de la veine jugulaire, vasculite

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Cancer différencié de la thyroïde

Le [tableau 14](#) présente les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire décelées chez au moins 5 % des patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde et à une fréquence plus élevée dans le groupe LENVIMA que dans le groupe placebo au cours de la période à double insu de l'étude pivot de phase III SELECT.

Tableau 14 Anomalies des résultats des examens de laboratoire décelées chez ≥ 5 % des patients et à une fréquence plus élevée dans le groupe LENVIMAA que dans le groupe placebo au cours de l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde

Anomalie des résultats des examens de laboratoire	LENVIMA à 24 mg n = 261		Placebo n = 131	
	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)
Biologie				
Hausse de la créatininémie	87,0	2,7	80,2	0
Hyperglycémie	52,9	0,8	35,9	3,8
Hausse du taux d'alanine aminotransférase (ALT)	51,7	4,2	9,9	0
Hypoalbuminémie	49,4	1,9	17,6	0,8

Anomalie des résultats des examens de laboratoire	LENVIMA à 24 mg n = 261		Placebo n = 131	
	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase (AST)	49,0	4,6	11,5	0
Hypocalcémie	39,5	8,8	13,0	1,5
Hausse du taux de phosphatases alcalines	27,6	1,9	10,7	0,8
Hypernatrémie	24,9	0	13,0	0
Hypokaliémie	23,8	6,1	5,3	0,8
Hyponatrémie	21,5	5,0	10,7	3,8
Hypomagnésémie	20,3	1,5	2,3	0
Hypoglycémie	19,2	0	6,1	0
Hausse du taux de créatine-phosphokinase (CPK)	18,0	1,1	17,6	0
Hypertriglycéridémie	14,9	0	7,6	0
Hausse du taux de lipase	11,5	3,8	5,3	0,8
Hypophosphatémie	11,1	1,1	7,6	0,8
Hausse du taux sanguin de bilirubine	11,1	1,1	4,6	0
Hypercalcémie	11,1	0,8	5,3	0,8
Hypercholestérolémie	10,0	0,4	3,1	0
Hausse du taux sérique d'amylase	9,6	3,1	5,3	1,5
Hyperkaliémie	8,0	1,1	1,5	0,8
Hématologie				
Baisse du nombre de lymphocytes	36,8	8,0	33,6	7,6
Baisse du nombre de plaquettes	33,0	2,3	5,3	0
Baisse du nombre de leucocytes	29,9	1,5	20,6	0
Baisse du nombre de neutrophiles	17,2	1,5	13,0	0
Hausse du taux d'hémoglobine	14,9	0	1,5	0

^a Aggravation d'au moins 1 grade par rapport aux valeurs initiales

Hypernéphrome

Le [tableau 15](#) présente les anomalies des examens de laboratoire qui se sont produites chez $\geq 20\%$ (tous grades confondus) des patients ou chez $\geq 2\%$ (grades 3-4) des patients traités par LENVIMA en association avec le pembrolizumab.

Tableau 15 Anomalies des résultats des examens de laboratoire observées chez $\geq 20\%$ (tous les grades) ou $\geq 2\%$ (grades 3 et 4) des patients traités par l'association LENVIMA + pembrolizumab dans l'étude CLEAR (hypernéphrome)

Anomalies des résultats des examens de laboratoire ^a	LENVIMA à 20 mg associé au pembrolizumab à 200 mg		Sunitinib à 50 mg	
	Tous les grades % ^b	Grades 3-4 % ^b	Tous les grades % ^b	Grade 3-4 % ^b
Biologie				
Hypertriglycéridémie	80	15	71	15
Hypercholestérolémie	64	5	43	1
Hausse du taux de lipase	61	34	59	28
Hausse de la créatininémie	61	5	61	2
Hausse du taux d'amylase	59	17	41	9
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase (AST)	58	7	57	3
Hyperglycémie	55	7	48	3
Hausse du taux d'alanine aminotransférase (ALT)	52	7	49	4
Hyperkaliémie	44	9	28	6
Hypoglycémie	44	2	27	1
Hyponatrémie	41	12	28	9
Baisse du taux d'albumine	34	0,3	22	0
Hausse du taux de phosphatases alcalines	32	4	32	1
Hypocalcémie	30	2	22	1
Hypophosphatémie	29	7	50	8
Hypomagnésémie	25	2	15	3

Anomalies des résultats des examens de laboratoire ^a	LENVIMA à 20 mg associé au pembrolizumab à 200 mg		Sunitinib à 50 mg	
	Tous les grades % ^b	Grades 3-4 % ^b	Tous les grades % ^b	Grade 3-4 % ^b
Hausse du taux de créatine-phosphokinase	24	6	36	5
Hypermagnésémie	23	2	22	3
Hypercalcémie	21	1	11	1
Hausse du RIN	17	3	9	1
Hypokaliémie	13	4	7	1
Hématologie				
Lymphopénie	54	9	66	15
Thrombocytopénie	39	2	73	13
Anémie	38	3	66	8
Leucopénie	34	1	77	8
Neutropénie	31	4	72	16
<p>a Aggravation d'au moins 1 grade par rapport aux valeurs initiales.</p> <p>b Pourcentage des anomalies calculé en fonction du nombre de patients pour qui des résultats aux examens de laboratoire avaient été obtenus au départ et au moins une fois après le début de l'étude pour chaque paramètre; LENVIMA/pembrolizumab (n = 343-349) et sunitinib (n = 329-335).</p>				

Des hausses des taux d'ALT ou d'AST de grade 3 ou 4 ont été observées chez 9 % des patients. Des hausses des taux d'ALT ou d'AST de grade 2 ou plus ont été signalées chez 64 (18 %) patients parmi lesquels 20 (31 %) avaient pris au moins 40 mg/jour de prednisone ou l'équivalent par voie orale. Des hausses répétées des taux d'ALT ou d'AST de grade 2 ou plus ont été objectivées lors de nouvelles analyses chez 3 patients traités par LENVIMA et chez 10 patients traités à la fois par LENVIMA et le pembrolizumab.

Tableau 16 Fréquence d'anomalie des résultats des examens de laboratoire^{a,b} – Essai de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome

Anomalies des résultats des examens de laboratoire	LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg n = 62		Évérolimus à 10 mg n = 50	
	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)
Biologie				
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	32 (51,6)	2 (3,2)	26 (52,0)	1 (2,0)
Hausse du taux de phosphatase alcaline	29 (46,8)	2 (3,2)	13 (26,0)	0 (0,0)

Anomalies des résultats des examens de laboratoire	LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg n = 62		Évérolimus à 10 mg n = 50	
	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	35 (56,5)	2 (3,2)	22 (44,0)	0 (0,0)
Hausse du taux sanguin de bilirubine	3 (4,8)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hausse du taux de créatine kinase	32 (51,6)	2 (3,2)	22 (44,0)	2 (4,0)
Hypercholestérolémie	48 (77,4)	7 (11,3)	39 (78,0)	0 (0,0)
Hausse du taux de créatinine	56 (90,3)	1 (1,6)	40 (80,0)	1 (2,0)
Hypercalcémie	4 (6,5)	0 (0,0)	3 (6,0)	0 (0,0)
Hyperglycémie	42 (67,7)	2 (3,2)	34 (68,0)	8 (16,0)
Hyperkaliémie	20 (32,3)	4 (6,5)	10 (20,0)	1 (2,0)
Hypermagnésémie	17 (27,4)	0 (0,0)	7 (14,0)	0 (0,0)
Hypernatrémie	14 (22,6)	0 (0,0)	6 (12,0)	0 (0,0)
Hypertriglycéridémie	54 (87,1)	11 (17,7)	38 (76,0)	9 (18,0)
Hypoalbuminémie	25 (40,3)	0 (0,0)	13 (26,0)	0 (0,0)
Hypocalcémie	27 (43,5)	4 (6,5)	12 (24,0)	1 (2,0)
Hypoglycémie	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)
Hypokaliémie	21 (33,9)	4 (6,5)	6 (12,0)	1 (2,0)
Hypomagnésémie	12 (19,4)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyponatrémie	15 (24,2)	7 (11,3)	15 (30,0)	3 (6,0)
Hypophosphatémie	33 (53,2)	7 (11,3)	18 (36,0)	3 (6,0)
Hausse du taux de lipase	23 (37,1)	8 (12,9)	15 (30,0)	6 (12,0)
Hausse du taux de thyroïdostimuline (TSH)	39 (62,9)	S. O.	9 (18,0)	S. O. ^c
Hématologie				
Anémie	30 (48,4)	5 (8,1)	33 (66,0)	8 (16,0)
Hausse du taux d'hémoglobine	2 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Baisse du nombre de lymphocytes	26 (41,9)	6 (9,7)	19 (38,0)	10 (20,0)
Hausse du nombre de lymphocytes	3 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Baisse du nombre de neutrophiles	8 (12,9)	1 (1,6)	3 (6,0)	0 (0,0)
Baisse du nombre de plaquettes	25 (40,3)	3 (4,8)	20 (40,0)	0 (0,0)
Baisse du nombre de leucocytes	13 (21,0)	1 (1,6)	13 (26,0)	0 (0,0)

^a Aggravation d'au moins 1 grade par rapport aux valeurs initiales

^b Sujets ayant obtenu au moins un résultat aux examens de laboratoire après l'évaluation initiale

^c Sans objet, car il n'existe aucune classification CTCAE pour la hausse du taux de TSH

CHC

Le [tableau 17](#) résume la fréquence des résultats hématologiques et biologiques anormaux qui ont été observés chez au moins 10 % des patients.

Tableau 17 Anomalies des résultats de laboratoire^{a,b} – Étude pivot 304 de phase III REFLECT portant sur le CHC

Anomalies des résultats des examens de laboratoire	LENVIMA (n = 476) (%)		Sorafenib (n = 475) (%)	
	Tous les grades chez ≥ 10 % des patients (%)	Grades 3-4 (%)	Tous les grades chez ≥ 10 % des patients (%)	Grades 3-4 (%)
Biologie				
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	43	8	50	9
Hausse du taux de phosphatases alcalines	41	7	47	5
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	50	12	60	18
Hausse du taux sanguin de bilirubine	52	13	50	10
Hausse des taux sanguins de cholestérol	36	0	24	1
Hausse de la créatininémie	75	2	57	2
Hausse du taux de GGT	38	16	44	20
Hyperkaliémie	23	3	15	2
Hypoalbuminémie	52	3	39	1
Hypokaliémie	16	3	20	4
Hyponatrémie	32	15	26	9
Hausse du taux de lipase	14	4	25	9
Hématologie				
Baisse du taux d'hémoglobine	31	4	37	5
Hausse du taux d'hémoglobine	16	0	6	0
Baisse du nombre de lymphocytes	41	8	40	9
Baisse du nombre de neutrophiles	30	7	19	3
Baisse du nombre de plaquettes	56	10	48	8
Baisse du nombre de globules blancs	39	6	30	3

Les sujets sont comptés une seule fois pour chaque résultat anormal.

^a Aggravation d'au moins 1 grade par rapport aux valeurs initiales

^b Sujets pour qui des résultats aux examens de laboratoire avaient été obtenus au départ et au moins une fois après le début de l'étude

Hypocalcémie

Durant l'essai de phase III REFLECT, une hypocalcémie a été signalée chez 6,5 % des patients, étant de grade 3 chez 0,4 % d'entre eux. L'administration de LENVIMA a été interrompue à cause d'une hypocalcémie chez 1 sujet (0,2 %), et aucun sujet n'a eu besoin d'une réduction de

dose ni d'un arrêt définitif du traitement (voir [tableau 17](#) et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, [Hypocalcémie](#)).

Cancer de l'endomètre

Le [Tableau](#) résume les anomalies des résultats des examens de laboratoire observées chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre sans instabilité MSH-I ni déficience du SRM traitées par LENVIMA en association avec le pembrolizumab dans le cadre de l'étude 309.

Tableau 18 Anomalies des résultats des examens de laboratoire présentant une aggravation par rapport aux valeurs initiales^a, observées chez ≥ 20 % (tous les grades) ou ≥ 3 % (grades 3 et 4) des patientes traitées par l'association LENVIMA-pembrolizumab dans l'étude 309 (cancer de l'endomètre)				
	Cancer de l'endomètre (sans instabilité MSI-H ni déficience SMR)			
Épreuve de laboratoire^b	LENVIMA à 20 mg associé au pembrolizumab à 200 mg		Doxorubicine ou paclitaxel	
	Tous les grades^c %	Grades 3-4 %	Tous les grades^c %	Grades 3-4 %
Biologie				
Hypertriglycémie	70	6	45	1,7
Hypoalbuminémie	60	2,7	42	1,6
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	58	9	23	1,6
Hyperglycémie	58	8	45	4,4
Hypomagnésémie	46	0	27	1,3
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	55	9	21	1,2
Hypercholestérolémie	53	3,2	23	0,7
Hyponatrémie	46	15	28	7
Hausse du taux de phosphatases alcalines	43	4,7	18	0,9

Hypocalcémie	40	4,7	21	1,9
Hausse du taux de lipase	36	14	13	3,9
Hausse de la créatinine	35	4,7	18	1,9
Hypokaliémie	34	10	24	5
Hypophosphatémie	26	8	17	3,2
Hausse du taux d'amylose	25	7	8	1
Hyperkaliémie	23	2,4	12	1,2
Hausse du taux de créatine kinase	19	3,7	7	0
Hausse du taux de bilirubine	18	3,6	6	1,6
Hématologie				
Lymphopénie	51	18	66	23
Thrombocytopénie	50	8	30	4,7
Anémie	49	8	84	14
Leucopénie	43	3,5	83	43
Neutropénie	34	8	80	60
<p>a Aggravation d'au moins 1 grade par rapport aux valeurs initiales</p> <p>b Pourcentage des anomalies calculé en fonction du nombre de patientes pour qui des résultats aux examens de laboratoire avaient été obtenus au départ et au moins une fois après le début de l'étude pour chaque paramètre; LENVIMA-pembrolizumab (263 à 340 patientes); doxorubicine ou paclitaxel (240 à 322 patientes).</p> <p>c Grade établi selon la version 4.03 des critères du NCI</p>				

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation de LENVIMA. Étant donné que ces effets sont signalés sur une base volontaire au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en évaluer la fréquence avec fiabilité ou d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament.

Affections gastro-intestinales : pancréatite, hausse du taux d'amylose

Troubles généraux : troubles de la cicatrisation des plaies

Affections hépatobiliaires : cholécystite

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : fistule, ostéonécrose de la mâchoire

Affections du rein et des voies urinaires : syndrome néphrotique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : pneumothorax

Affections vasculaires : des cas de dissection artérielle et d'anévrisme artériel (dont des ruptures) ont été signalés en association avec des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase des récepteurs du VEGF, y compris LENVIMA.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le lenvatinib subit un métabolisme intensif et son élimination fait principalement intervenir les isoenzymes 3A du cytochrome P450 (CYP3A), l'aldéhyde oxydase et des processus non enzymatiques chez l'être humain.

9.2 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec les comportements n'ont pas été établies.

9.3 Interactions médicament-médicament

Effet d'autres médicaments sur LENVIMA

Inhibiteurs et inducteurs de l'isoenzyme CYP3A : LENVIMA (lenvatinib) peut être administré en concomitance, sans modification de la dose, avec des inhibiteurs ou des inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4.

Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A : Dans une analyse pharmacocinétique de population, l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A a réduit de 10,4 % la clairance apparente du lenvatinib, mais cette réduction était sans importance clinique.

Inhibiteurs et inducteurs de la glycoprotéine P (gp-P) : LENVIMA (lenvatinib) peut être administré en concomitance, sans modification de la dose, avec des inhibiteurs ou des inducteurs de la gp-P.

Une analyse pharmacocinétique de population a montré que ni l'évérolimus ni le pembrolizumab n'ont d'effets significatifs sur la pharmacocinétique du lenvatinib.

Inhibiteurs de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) : LENVIMA (lenvatinib) peut être administré en concomitance, sans modification de la dose, avec des inhibiteurs de la BCRP.

Agents qui augmentent le pH gastrique : Dans une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez des patients recevant LENVIMA à des doses allant jusqu'à 24 mg, 1 fois par jour, les agents qui augmentent le pH gastrique (antagonistes des récepteurs H₂, inhibiteurs de la pompe à protons, antiacides) n'ont pas eu d'effet notable sur l'exposition au lenvatinib.

Effet de LENVIMA sur d'autres médicaments

Le lenvatinib n'est considéré ni comme un inducteur puissant ni comme un inhibiteur puissant des enzymes du cytochrome P450 ou des enzymes UGT.

Enzymes du cytochrome P450 : Le lenvatinib a exercé un effet inhibiteur sur l'isoenzyme CYP2C8 et de faibles effets inhibiteurs sur les isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A. Le lenvatinib n'a eu pratiquement aucun effet inhibiteur sur les isoenzymes CYP2A6 et CYP2E1. Le lenvatinib a légèrement augmenté l'effet de l'isoenzyme CYP3A, mais n'a induit aucune activité chez les isoenzymes CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6 et CYP2C9.

Une étude clinique sur les interactions médicament-médicament menée auprès de patients atteints de cancer a montré que les concentrations plasmatiques de midazolam (substrat de l'isoenzyme CYP3A sensible) n'étaient pas modifiées en présence du lenvatinib. Il ne devrait donc avoir aucune interaction médicamenteuse notable entre le lenvatinib et les autres substrats de l'isoenzyme CYP3A.

Substrats de l'isoenzyme CYP3A : L'administration concomitante de lenvatinib et de midazolam n'a eu aucun effet d'importance clinique sur la pharmacocinétique du midazolam. Une analyse pharmacocinétique de population a montré que le lenvatinib n'exerce pas d'effets significatifs sur la pharmacocinétique de l'évérolimus ni sur celle du pembrolizumab.

Inhibiteurs et inducteurs des glucuronyltransférases (UGT) : Le lenvatinib a inhibé directement l'UGT1A1 et l'UGT1A4, mais n'a eu aucun ou presque aucun effet inhibiteur sur l'UGT1A6, l'UGT1A9 et l'UGT2B7. Les enzymes UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7 n'ont pas été induites par le lenvatinib.

Transporteurs d'anions organiques (OAT), transporteurs de cations organiques (OCT) et pompe d'exportation des sels biliaires : Le lenvatinib a eu des effets inhibiteurs sur l'OAT1 et l'OAT3, l'OCT1 et l'OCT2, sur le polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP) 1B1 et sur la pompe d'exportation des sels biliaires, mais a eu peu ou pas d'effet inhibiteur sur l'OATP1B3 et les transporteurs d'efflux de toxine et de médicaments de type 2 (MATE2)-K. Le lenvatinib est un faible inhibiteur de MATE1. Dans le cytosol de foie humain, le lenvatinib n'a pas inhibé l'activité de l'aldéhyde oxydase (AO) ($CI_{50} > 100 \mu\text{mol/L}$).

Médicaments qui diminuent la fréquence cardiaque et/ou allongent l'intervalle PR
LENVIMA entraîne une baisse de la fréquence cardiaque et un allongement de l'intervalle PR (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Surveillance et essais de laboratoire](#); 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, [Électrophysiologie cardiaque et hémodynamie](#)). Il convient d'éviter autant que possible l'utilisation de LENVIMA en concomitance avec d'autres médicaments qui diminuent la fréquence cardiaque et/ou allongent l'intervalle PR, notamment les antiarythmiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, les glucosides digitaliques, les inhibiteurs de la cholinestérase, les agonistes des récepteurs α_2 -adrénergiques, les modulateurs du récepteur de la sphingosine-1 phosphate et les inhibiteurs de la protéase du VIH.

Médicaments qui allongent l'intervalle QT/QTc

L'utilisation concomitante de LENVIMA et de médicaments qui allongent l'intervalle QT/QTc est à éviter dans la mesure du possible (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil **cardiovasculaire** et **Surveillance et essais de laboratoire**; 8 EFFETS INDÉSIRABLES, **Électrocardiographie**, 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, **Électrophysiologie cardiaque et hémodynamie**). Les médicaments associés à un allongement de l'intervalle QT/QTc et/ou à des torsades de pointes comprennent, sans s'y limiter, ceux qui figurent dans la liste ci-dessous. Les classes chimiques/pharmacologiques sont énumérées si certains, mais pas nécessairement la totalité, des agents qui en font partie ont été mis en cause dans un allongement de l'intervalle QT/QTc et/ou une torsade de pointes.

- antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide)
- antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide, dronedarone)
- antiarythmiques de classe 1C (p. ex., flécaïnide, propafénone)
- antipsychotiques (p. ex., olanzapine, chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone)
- antidépresseurs (p. ex., fluoxétine, citalopram, venlafaxine, agents tricycliques/tétracycliques [p. ex., amitriptyline, imipramine, maprotiline])
- opioïdes (p. ex., méthadone)
- antibiotiques de la classe des macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, azithromycine, tacrolimus)
- antibiotiques de la classe des quinolones (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine)
- pentamidine
- antipaludiques (p. ex., quinine, chloroquine)
- antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole)
- dompéridone
- antagonistes du récepteur 5-hydroxytryptamine (5-HT)₃ (p. ex., ondansétron)
- inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex., sunitinib, nilotinib, lapatinib, vandétanib)
- trioxyde d'arsenic
- inhibiteurs de l'histone désacétylase (p. ex., vorinostat)
- agonistes des récepteurs bêta₂-adrénergiques (p. ex., salmétérol, formotérol)

Médicaments qui modifient les électrolytes

Dans la mesure du possible, LENVIMA ne doit pas être utilisé avec des médicaments qui peuvent perturber les taux d'électrolytes, notamment les médicaments suivants :

- diurétiques de l'anse, thiazidiques et apparentés;
- laxatifs et lavements;
- amphotéricine B;
- corticostéroïdes à forte dose.

Il ne s'agit pas d'une liste exhaustive de médicaments susceptibles d'interagir avec LENVIMA. Il faut consulter les sources d'information courantes concernant les médicaments nouvellement approuvés qui diminuent la fréquence cardiaque, allongent l'intervalle QT/QTc ou PR ou abaissent les taux d'électrolytes, de même que les médicaments plus anciens pour lesquels ces effets ont récemment été établis.

9.4 Interactions médicament-aliment

LENVIMA peut se prendre avec ou sans nourriture. Un repas hypercalorique riche en matières grasses a augmenté l'exposition (aire sous la courbe [ASC]) d'environ 5 % et réduit la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de 5 %. Le délai d'obtention de la C_{max} (T_{max}) a été retardé de 2 heures, d'où un T_{max} moyen de 4 heures. Le délai d'absorption a augmenté de 1 heure, et sa valeur moyenne a été de 1 heure.

9.5 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions entre le médicament et les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies. Selon les transporteurs ou les enzymes métabolisant le médicament que l'herbe médicinale modifie, les précautions mentionnées ci-dessus pour le transporteur ou l'enzyme en cause doivent être prises.

9.6 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le lenvatinib est un agent antinéoplasique ciblé qui appartient à la famille des inhibiteurs de récepteurs tyrosine kinase (RTK) et qui inhibe sélectivement l'activité kinase des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) 1 (FLT1), 2 (KDR) et 3 (FLT4), ainsi que d'autres RTK liés aux voies proangiogéniques et oncogènes, dont les récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGF) 1, 2, 3 et 4, le récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR α) et les récepteurs KIT et RET. De plus, le lenvatinib a exercé une activité antiproliférative directe sélective dans les lignées de cellules hépatocellulaires dépendantes de la signalisation FGFR activée, ce qui est attribué à l'inhibition de la signalisation FGFR par le lenvatinib. Lors d'études portant sur l'association de lenvatinib et d'évérolimus dans des modèles non cliniques, un accroissement de l'activité antiangiogène et antitumorale a été observé.

Dans des modèles de tumeurs de souris syngéniques, le lenvatinib a réduit le nombre de macrophages associés à la tumeur, a augmenté le nombre de lymphocytes T cytotoxiques activés et a fait preuve d'une plus grande activité antitumorale en association avec un anticorps murin monoclonal anti-PD-1 que l'un ou l'autre de ces traitements administrés seuls.

10.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque et hémodynamie : Une étude croisée à 3 groupes et à 3 traitements, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlée par placebo et par agent actif, a été effectuée chez des sujets en santé (n = 52) dans le but d'évaluer les effets électrocardiographiques possibles de LENVIMA administré à une dose unique de 32 mg. Les données de l'ECG ont été recueillies 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12 et 24 heures après l'administration de la dose.

LENVIMA a abaissé la fréquence cardiaque, qui a diminué à tous les points d'évaluation dans la période de 1 à 24 heures suivant l'administration. La différence moyenne maximale par rapport au placebo a été de -8,09 bpm (IC à 90 % : -9,554 à -6,64) après 12 heures. La proportion de sujets dont la diminution de la fréquence cardiaque a donné lieu à des valeurs aberrantes < 50 bpm a été plus élevée dans le groupe LENVIMA (41,2 %) que dans le groupe placebo (16,0 %).

LENVIMA a entraîné de légères différences moyennes négatives de l'intervalle QTcF par rapport au placebo dans la période de 1 à 12 heures suivant l'administration, inclusivement, la valeur de zéro étant exclue des IC à 90 %. La différence moyenne maximale par rapport au placebo a été de -5,72 ms (IC à 90 % : -7,76 à -3,69) après 6 heures. Un allongement de l'intervalle QTc a été observé, toutefois, pendant le traitement par LENVIMA après l'atteinte de l'état d'équilibre au cours de l'essai clinique de phase III sur le cancer différencié de la thyroïde. Un allongement de l'intervalle QTc a aussi été observé au cours de l'essai clinique de phase II portant sur l'hypernéphrome (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Une dose unique de 32 mg de LENVIMA a provoqué un retard de la conduction auriculo-ventriculaire. L'intervalle PR s'est allongé dans la période de 1 à 24 heures suivant l'administration. La différence moyenne maximale par rapport au placebo a été de 8,45 ms (IC à 90 % : 5,96 à 10,94) après 5 heures.

Les données sur la tension artérielle ont été recueillies avant l'administration de la dose ainsi que 2, 4, 6 et 8 heures plus tard. Dans la période de 2 à 8 heures suivant l'administration de la dose, le traitement par LENVIMA à 32 mg a été associé à un effet hypertenseur statistiquement significatif. Les élévations moyennes maximales à partir de la valeur initiale ont été de 8,3 mm Hg (IC à 90 % : 6,1 à 10,5) pour la tension artérielle systolique et de 8,6 mm Hg (IC à 90 % : 6,9 à 10,4) pour la tension artérielle diastolique, toutes deux mesurées après 8 heures (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Appareil cardiovasculaire](#) et [Surveillance et essais de laboratoire](#), 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#) et 9 [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Pharmacodynamie principale

Le VEGF est considéré comme un régulateur crucial de l'angiogenèse tant physiologique que pathologique, son expression accrue étant associée à un pronostic sombre pour de nombreux types de tumeurs humaines. Des taux élevés de VEGF ont été détectés dans des tumeurs thyroïdiennes, et le degré d'expression du VEGF en cas de cancer papillaire de la thyroïde a été associé à un risque accru de métastases et à une survie sans maladie de plus courte durée.

Des études du profil d'inhibition des kinases, portant sur 66 protéines kinases, ont démontré que le lenvatinib a inhibé sélectivement l'activité tyrosine kinase des récepteurs 1 à 3 du VEGF (VEGFR1-3) et du récepteur RET avec des constantes d'inhibition (K_i) d'environ 1 nmol/L. Le lenvatinib a également inhibé d'autres RTK liés aux voies proangiogéniques et oncogènes, dont les récepteurs 1 à 4 du FGF (FGFR1-4), le PDGFR α et le KIT, avec des valeurs de concentration inhibitrice médiane (CI_{50}) en deçà de 100 nmol/L. La constante de dissociation (K_d) à l'équilibre du lenvatinib contre le VEGFR2 a été de 2,1 nmol/L. L'analyse par rayons X de la structure cristalline du complexe VEGFR2-lenvatinib et du complexe lenvatinib-FGFR1 a révélé que le lenvatinib se fixe au site de liaison de l'adénosine triphosphate (ATP) et à la région allostérique adjacente dans le domaine kinase en adoptant une conformation « acide aspartique-phénylalanine-glycine (DFG) à l'intérieur », dite « DFG-in ».

Dans les épreuves basées sur les cellules, le lenvatinib a inhibé la phosphorylation du VEGFR2 induite par le VEGF, la prolifération et la formation de tubes dans des modèles de cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine (HUVEC) avec des CI_{50} de 0,25, de 3,4 et de 2,1 nmol/L, respectivement.

Le lenvatinib a aussi inhibé la formation de tubes induite par le FGF dans les HUVEC avec une valeur de CI_{50} de 7,3 nmol/L, signe qu'il inhibe *in vitro* l'angiogenèse induite tant par le VEGF que par le FGF. L'analyse de l'état de phosphorylation des molécules de transduction des signaux dans les HUVEC a révélé que le lenvatinib a inhibé à la fois la voie des kinases activées par les mitogènes (*mitogen activated kinases* [MAPK]) et la voie de transduction des signaux PI3K-AKT-mTOR-S6K-S6 (ci-après appelée voie mTOR-S6K-S6) déclenchées par le VEGFR et le FGFR activés, lesquelles sont toutes deux importantes pour stimuler l'angiogenèse dans les tumeurs.

Dans un modèle murin où l'angiogenèse a été produite dans la peau par le VEGF ou le FGF sécrété dans une enceinte Millipore par des cellules tumorales KP-1 encapsulées dans un sac à air dorsal, le lenvatinib a inhibé considérablement l'angiogenèse induite par le VEGF et le FGF *in vivo* par rapport à chaque groupe témoin correspondant. Le taux de FGF23 plasmatique, une hormone protéique régulant le métabolisme minéral qui est un marqueur pharmacodynamique reconnu pour l'inhibition du FGFR *in vivo*, a beaucoup augmenté chez les souris 24 heures après l'administration par voie orale d'une dose unique de lenvatinib, et confirme que ce schéma est capable d'inhiber la voie de signalisation FGFR chez les souris. Ces résultats ont démontré que le lenvatinib pouvait inhiber l'angiogenèse induite par le VEGF ou le FGF dans des modèles *in vitro* et *in vivo*.

Le lenvatinib a eu une activité antiproliférative contre les lignées de cellules de CHC humaines Hep 3B2.1-7 et HuH-7 avec signalisation FGFR continuellement activée en raison d'une boucle autocrine de FGF19 et de FGFR4 surexprimés avec des CI_{50} de 230 et de 420 nmol/L (86 et 160 nmol/L sous forme de [protéine libre]), respectivement, accompagnée de l'inhibition de la signalisation FGFR dans ces cellules. Le lenvatinib a eu une faible activité antiproliférative contre la lignée de cellules de CHC humaines PLC/PRF/5, où aucune signalisation FGFR accrue n'a été observée, avec une valeur de CI_{50} dépassant 10 000 nmol//L. Par contre, le lenvatinib n'a eu qu'une faible activité antiproliférative directe *in vitro* contre les lignées de cellules cancéreuses humaines H460 (cancer du poumon non à petites cellules) et Colo205 (cancer colorectal), A-498 (hypernéphrome) et 9 des 11 lignées de cellules thyroïdiennes cancéreuses humaines avec des valeurs de CI_{50} supérieures à 10 μ mol/L. Toutefois, l'activité antitumorale directe du lenvatinib a été plus forte en présence de lignées de cellules cancéreuses exprimant naturellement la protéine de fusion RET CCDC6-RET ou de RET à activation constitutive.

L'activité antitumorale du lenvatinib, *in vivo*, a été évaluée dans divers modèles de xénogreffe de tumeurs humaines chez des souris athymiques, comprenant 4 modèles de xénogreffe de CHC humain, dont 2 modèles de xénogreffes dérivées de tumeurs de patients chez des souris athymiques. Le lenvatinib administré par voie orale a produit une inhibition marquée de la croissance tumorale avec une bonne tolérabilité dans tous les modèles évalués, y compris le modèle Hep 3B2.1-7 et le modèle de xénogreffe de CHC LIXC-012 dérivé de tumeurs de patients avec signalisation FGFR continuellement activée en raison d'une boucle autocrine de FGF19 et de FGFR4 surexprimés. Dans le modèle de xénogreffe LIXC-012, le lenvatinib a causé moins de perte pondérale que l'excipient témoin aux doses de 10 et de 30 mg/kg, signe que l'inhibition de la croissance tumorale a diminué la perte pondérale induite par la cachexie chez les souris traitées par le lenvatinib.

L'inhibition de la croissance tumorale produite par le lenvatinib contre les isogreffes de CHC murines BNL 1ME A.7R.1 a été plus forte chez des souris immunocompétentes que chez des souris athymiques. L'analyse par cytométrie en flux a révélé que le lenvatinib administré par voie orale (10 mg/kg) a diminué la population de macrophages associés aux tumeurs (TAM) dans la tumeur, et a augmenté le nombre de lymphocytes T cytotoxiques activés dans les ganglions lymphatiques drainants des souris traitées, ce qui laisse croire qu'un effet immunostimulant pourrait aussi contribuer à l'activité antitumorale du lenvatinib chez les souris immunocompétentes.

Le lenvatinib administré par voie orale a inhibé considérablement la croissance tumorale de K1 (carcinome papillaire de la thyroïde), R082-W-1 (carcinome folliculaire de la thyroïde), 8305C (carcinome anaplasique de la thyroïde), SW579 (carcinome épidermoïde de la thyroïde), TT (carcinome médullaire de la thyroïde), PLC/PRF/5 (carcinome hépatocellulaire [CHC]), Colo205 (colorectal cancer), MKN-74 (cancer de l'estomac), H460 et A549 (cancer du poumon non à petites cellules), A375 (mélanome), SEKI (mélanome), IM95m (cancer de l'estomac), A2780 (carcinome de l'ovaire), A-498 (hypernéphrome) et Caki-1 (hypernéphrome) dans des xénogreffes de tumeurs humaines à des doses comprises entre 1 et 100 mg/kg (sous forme de

mésylate de lenvatinib). De plus, le lenvatinib administré par voie orale a considérablement inhibé la croissance des cellules recombinantes KP-1 exprimant le VEGF humain (KP-1/VEGF) et des cellules recombinantes KP-1 exprimant le FGF murin (KP-1/FGF) dans des modèles de xénogreffes chez des souris athymiques, où la sécrétion excessive de VEGF ou de FGF par les cellules recombinantes KP-1/VEGF ou KP-1/FGF correspondantes était censée accroître l'angiogenèse tumorale induite par le VEGF ou le FGF. Dans la plupart des modèles, la perte pondérale chez les souris n'a pas été grave.

Dans le modèle 8305C, il y a eu une bonne corrélation entre la diminution de la vascularisation endothéliale et l'inhibition de la croissance tumorale, ce qui tend à démontrer que le lenvatinib a exercé un effet antitumoral en raison de son activité antiangiogénique. Dans le modèle TT, une inhibition marquée de l'autophosphorylation de l'oncogène codant un récepteur à activité tyrosine kinase (RET) dans la xénogreffe a été observée à toutes les doses auxquelles le lenvatinib a présenté une activité antitumorale. Comme la croissance des cellules TT est fortement dictée par un mutant actif constitutif de RET (C634W), il est présumé que cette inhibition du RET contribue à l'effet antitumoral du lenvatinib dans ce modèle.

Pharmacodynamie secondaire

L'évaluation des effets pharmacodynamiques secondaires potentiels du lenvatinib a été effectuée par la mesure de sa liaison, à des concentrations de 1 et de 10 µmol/L à un panel de 50 récepteurs non-kinase (Express Profile) reconnus pour jouer des rôles biologiques importants. Aucune liaison importante (inhibition > 50 %) entre le lenvatinib et un récepteur du panel Express Profile n'a été observée aux concentrations utilisées, sauf pour le récepteur 5-hydroxytryptamine 1B (58 %) et le transporteur de la noradrénaline humaine (50 %) à la concentration de 10 µmol/L.

Pharmacologie relative à l'innocuité

Les effets du lenvatinib sur le système cardiovasculaire, l'appareil respiratoire et le système nerveux central (SNC) ont été évalués chez des rats et des chiens. L'effet du lenvatinib sur les courants de queue hERG enregistrés à partir de cellules HEK293 transfectées de façon stable (4 cellules/traitement) a été évalué par la méthode de scellement (« patch-clamp ») sur cellule entière. Le lenvatinib a inhibé le courant de queue hERG d'une manière dépendante de la concentration, avec une CI_{50} de 11,89 µmol/L (basée sur les concentrations cibles).

Les effets sur les paramètres du potentiel d'action ont été évalués dans des muscles papillaires isolés de cobaye (6/traitement) par la méthode de la microélectrode de verre. Aucun effet sur les paramètres du potentiel d'action n'a été observé aux concentrations de lenvatinib cibles de 1 et de 10 µmol/L.

Pour l'évaluation des effets sur le système cardiovasculaire, le mésylate de lenvatinib a été administré oralement par gavage à des chiens mâles et femelles (3/sexe/traitement) à des doses uniques de 6 et de 30 mg/kg. La fréquence cardiaque, la tension artérielle moyenne et

les paramètres ECG (intervalle PR, durée du complexe QRS et intervalle QT) ont été mesurés, par télémétrie, avant l'administration du lenvatinib par voie orale de même que 1, 2, 4 et 8 heures après. Aux doses de 6 et 30 mg/kg, le lenvatinib n'a pas eu d'effet notable sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle moyenne ou les paramètres ECG.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Le lenvatinib est rapidement absorbé après son administration par voie orale, le T_{max} étant généralement observé après 1 à 4 heures. La nourriture ne modifie pas le degré d'absorption, mais ralentit la vitesse d'absorption. Lorsque le lenvatinib est administré avec de la nourriture à des sujets en santé, l'atteinte des concentrations plasmatiques maximales est différée de 2 heures (2 à 4 heures). La biodisponibilité absolue n'a pas été déterminée chez l'humain; toutefois, des données issues d'une étude de bilan massique semblent indiquer qu'elle est de l'ordre de 85 %. Le lenvatinib a présenté une bonne biodisponibilité orale chez les chiens (70,4 %) et les singes (78,4 %).

Proportionnalité et accumulation des doses : Chez des patients atteints de tumeurs solides ayant reçu des doses uniques et multiples de lenvatinib 1 fois par jour, l'exposition au lenvatinib (C_{max} et ASC) a augmenté de façon directement proportionnelle à la dose administrée pour la gamme posologique de 3,2 à 32 mg 1 fois par jour. L'accumulation de lenvatinib a été minime à l'état d'équilibre. Pour cette gamme posologique, l'indice d'accumulation médian (R_{ac}) s'est situé entre 0,96 (20 mg) et 1,54 (6,4 mg).

Les données de pharmacologie clinique n'ont fait ressortir aucun changement significatif dans le comportement pharmacocinétique du lenvatinib lorsqu'il est administré en association avec le pembrolizumab. Lors d'une étude de phase Ib menée chez des sujets atteints d'une tumeur solide traités par LENVIMA en association avec le pembrolizumab (200 mg toutes les 3 semaines), la cohorte de patients recevant 24 mg de LENVIMA et le pembrolizumab a permis d'observer durant le 1^{er} cycle deux effets toxiques limitant la posologie (une arthralgie de grade 3 chez 1 sujet et une fatigue de grade 3 chez un autre) par comparaison avec la cohorte de patients recevant 20 mg de LENVIMA en association avec le pembrolizumab. C'est pourquoi la dose maximale tolérée pour cette association a été fixée à 20 mg/jour de LENVIMA et à 200 mg de pembrolizumab une fois toutes les 3 semaines.

Distribution

In vitro, le lenvatinib affiche un fort taux de liaison aux protéines plasmatiques humaines variant entre 98 et 99 % (0,3 à 30 µg/mL, mésylate). Il se lie principalement à l'albumine et, dans une moindre mesure, à l'alpha₁-glycoprotéine acide et à la gammaglobuline.

In vitro, le rapport des concentrations sanguines/plasmatiques du lenvatinib a oscillé entre 0,589 et 0,608 (0,1 à 10 µg/mL, mésylate). Une liaison similaire des protéines plasmatiques (97-99 %) indépendante des concentrations de lenvatinib (0,2-1,2 µg/mL) a été observée chez

les sujets atteints d'insuffisance hépatique, les sujets atteints d'insuffisance rénale et les sujets en santé appariés.

Le lenvatinib est un substrat pour la gp-P et la BCRP. Le lenvatinib a exercé un effet inhibiteur minime ou nul sur les activités de transport médiées par la gp-P et la BCRP. De même, aucune induction de l'expression de l'ARNm de la gp-P n'a été observée. Le lenvatinib n'est pas un substrat pour l'OAT1, l'OAT3, l'OATP1B1, l'OATP1B3, l'OCT1 et l'OCT2, ni pour les transporteurs d'efflux de toxine et de médicaments MATE1 et MATE2-K ni pour la pompe d'exportation des sels biliaires.

Chez les patients, le volume de distribution apparent médian (V_z/F) de la première dose a été de 50,5 à 92 L, étant généralement constant pour toute la gamme posologique de 3,2 à 32 mg. Le volume de distribution apparent médian analogue à l'état d'équilibre (V_z/F_{eq}), qui était aussi généralement constant, s'est situé entre 43,2 et 121 L.

Métabolisme

Les principales voies métaboliques établies chez l'humain sont l'oxydation par l'aldéhyde oxydase, la déméthylation par l'intermédiaire de la CYP3A4, la conjugaison du glutathion (GSH) avec élimination du groupe *O*-aryle (fraction chlorobenzyle) et des combinaisons de ces voies. D'autres biotransformations prennent ensuite place (p. ex., glucuronidation, hydrolyse de la fraction glutathion, dégradation de la fraction cystéine et réarrangement intramoléculaire des conjugués cystéinylglycine et cystéine avec dimérisation subséquente).

In vitro, la CYP3A4 a été l'isoforme prédominante (> 80 %) dans le métabolisme du lenvatinib médié par le cytochrome P450. *In vivo*, un inducteur et un inhibiteur de la CYP3A (rifampine et kétoconazole, respectivement) ont eu peu d'effet sur l'exposition au lenvatinib.

Dans les microsomes hépatiques humains, la forme déméthylée du lenvatinib (M2) a été définie comme le principal métabolite. Les métabolites majeurs trouvés dans les fèces humaines, M2' et M3', sont formés à partir de M2 et du lenvatinib, respectivement, sous l'action de l'aldéhyde oxydase.

Dans certains échantillons de plasma recueillis pendant une période d'au plus 24 heures après l'administration, 97 % de la radioactivité observée dans des radiochromatogrammes plasmatiques provenait du lenvatinib et 2,5 %, du métabolite M2. D'après l'ASC_{0-inf}, le lenvatinib représentait 60 % et 64 % de la radioactivité totale dans le plasma et le sang, respectivement.

Élimination

Les concentrations plasmatiques ont diminué de façon bi-exponentielle après l'atteinte de la C_{max} . La demi-vie d'élimination terminale du lenvatinib est d'environ 28 heures.

Après l'administration de lenvatinib radiomarqué à 6 sujets atteints de tumeurs solides, environ deux tiers et un quart de la substance radiomarquée ont été retrouvés dans les fèces et l'urine, respectivement. La dose radioactive a été excrétée sous forme de métabolites M2, M2' et M3' dans des proportions totales de 4,4 %, de 11 % et de 17 %, respectivement, et 2,9 % de la dose a été éliminée sous forme de lenvatinib.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : L'innocuité et l'efficacité de LENVIMA chez les enfants n'ont pas été établies, et son utilisation chez cette population de patients n'est pas indiquée. En tout, 48 enfants (âgés de 3 à 17 ans) ont reçu LENVIMA en monothérapie dans une étude ouverte de phase I/II de détermination de la dose comportant un volet de confirmation de la dose auprès d'une cohorte élargie. Pour les fins de l'étude, la dose de LENVIMA a été calculée d'après la surface corporelle des patients, et elle ne pouvait dépasser 24 mg par jour. Il est ressorti d'une analyse pharmacocinétique de population regroupant plusieurs ensembles de données, dont certaines obtenues chez des enfants de 5 à 17 ans, que la clairance apparente après administration par voie orale était influencée par le poids ou la surface corporelle des patients. Après la prise en compte de l'effet du poids/surface corporelle, l'âge n'avait pas d'effet significatif additionnel sur la clairance apparente après administration par voie orale. Le degré d'exposition prévu pour la dose calculée en fonction de la surface corporelle (14 mg/m² 1 fois par jour) était comparable à celui observé chez les adultes atteints d'un cancer différencié de la thyroïde (24 mg 1 fois par jour).
- **Personnes âgées** : D'après une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez des patients prenant le lenvatinib à des doses unquotidiennes d'au plus 24 mg, l'âge n'a pas eu d'effets notables sur la clairance apparente après administration par voie orale.
- **Sexe** : D'après une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez des patients prenant le lenvatinib à des doses unquotidiennes d'au plus 24 mg, le sexe n'a pas eu d'effets notables sur la clairance apparente après administration par voie orale.
- **Origine ethnique** : D'après une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez des patients prenant le lenvatinib à des doses unquotidiennes d'au plus 24 mg, la race (sujets japonais vs autres, sujets blancs vs autres) n'a pas eu d'effets notables sur la clairance après administration par voie orale.
- **Insuffisance hépatique** : La pharmacocinétique du lenvatinib après l'administration d'une dose unique de 10 mg a été évaluée chez 6 sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh, respectivement). Une dose de 5 mg a été évaluée chez 6 sujets atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). Une dose de 10 mg a été administrée à 8 sujets témoins en santé, démographiquement appariés. La demi-vie médiane a été similaire chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et grave, ainsi que chez les sujets ayant une fonction hépatique normale, et a varié de 26 à 31 heures.

Le pourcentage de la dose de lenvatinib excrété dans l'urine a été faible (< 2,16 %) dans toutes les cohortes de traitement.

L'exposition au lenvatinib, basée sur les données de l' ASC_{0-inf} , a été de 119 %, de 107 % et de 180 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et grave, respectivement, par rapport à celle mesurée chez les patients ayant une fonction hépatique normale. On ignore si la liaison aux protéines plasmatiques est modifiée chez les sujets ayant un dysfonctionnement hépatique.

Il n'existe pas suffisamment de données pour les patients atteints d'un CHC et d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh, 3 patients traités par le lenvatinib au cours de l'essai pivot) et il n'en existe pas du tout pour les patients atteints d'un CHC et d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). Le lenvatinib est éliminé principalement par le foie et l'exposition pourrait être accrue chez ces populations de patients (voir 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Insuffisance rénale :** La pharmacocinétique du lenvatinib après l'administration d'une dose unique de 24 mg a été évaluée chez 18 sujets (6/6/6) atteints respectivement d'insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 mL/min), modérée (ClCr de 30 à 49 mL/min) ou grave (ClCr de 15 à 29 mL/min) et comparée à celle de 8 sujets témoins en santé (ClCr \geq 81 mL/min), démographiquement appariés. Les sujets atteints d'une néphropathie terminale n'ont pas été étudiés. Les estimations de l'exposition ajustée selon la dose de lenvatinib (ASC_{0-inf}) ont été de 101 %, de 90 % et de 122 %, respectivement, chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et grave par rapport à la valeur observée chez les patients ayant une fonction rénale normale.
- **Obésité :** D'après les analyses de pharmacocinétique de population, le poids n'a pas eu d'effet important sur la clairance du lenvatinib (après administration par voie orale) en présence d'un cancer différencié de la thyroïde et d'un hypernéphrome. Toutefois, en présence d'un CHC, la pharmacocinétique du lenvatinib a été modifiée par le poids corporel. En présence d'un CHC, l'exposition au lenvatinib (étude pivot 304 de phase III REFLECT portant sur le CHC) a été comparable chez les patients pesant moins de 60 kg avec une dose initiale de 8 mg et chez les patients pesant 60 kg ou plus avec une dose initiale de 12 mg (voir 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- **Type de tumeur :** La clairance après administration par voie orale du lenvatinib a été 13,2 % plus faible chez les patients de l'étude 304 atteints d'un CHC que chez les sujets atteints d'autres types de cancer, y compris un cancer différencié de la thyroïde.

Une analyse pharmacocinétique de population a démontré que la pharmacocinétique du lenvatinib est comparable chez les patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde, d'un hypernéphrome, de carcinome hépatocellulaire ou d'un autre type de tumeur. Les patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde ont présenté une clairance apparente du lenvatinib similaire à celle observée chez les patients atteints d'un autre type de cancer, à l'exclusion de l'hypernéphrome et du carcinome hépatocellulaire. Chez les patients atteints d'un hypernéphrome, la clairance apparente

du lenvatinib était 14,6 % plus basse que celle observée chez les patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde ou d'un autre type de cancer, à l'exclusion du carcinome hépatocellulaire. Chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire, la clairance apparente du lenvatinib était 12,6 % plus basse que celle observée chez les patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde ou d'un autre type de cancer, à l'exclusion de l'hypernéphrome. L'ampleur de chacun des effets était comprise à l'intérieur de la marge de variabilité de la clairance apparente entre les sujets (34,2 %) et n'avait donc pas d'importance clinique.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

LENVIMA (lenvatinib) doit être conservé à une température comprise entre 15 et 30 °C.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être jeté conformément aux exigences locales.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Ne pas ouvrir la capsule. Éviter de répéter l'exposition au contenu de la capsule.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

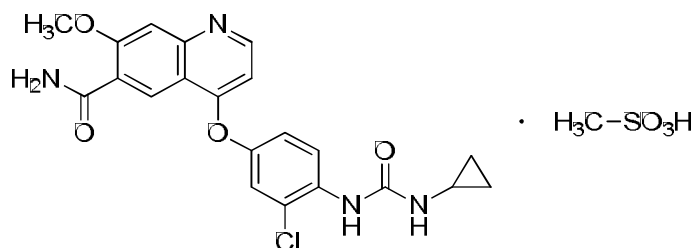
Dénomination commune : Mésylate de lenvatinib

Nom chimique : 4-[3-chloro-4-(N'-cyclopropyluréido)phénoxy]-7-méthoxyquinoline-6-carboxamide méthanesulfonate

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{21}H_{19}ClN_4O_4 \cdot CH_4O_3S$

522,96 (mésylate), 426,86 (base libre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Apparence : poudre blanche

Solubilité : Le mésylate de lenvatinib est peu soluble dans l'acide acétique et légèrement soluble dans l'eau. Dans des solutions aqueuses, le mésylate de lenvatinib est très légèrement soluble dans une solution d'acide chlorhydrique à 0,1 mol/L, et pratiquement insoluble dans un tampon de Britton-Robinson (pH de 3 à 11).

pK_a : 5,05

Coefficient de partage : constante de partage (log P [octanol/eau] : 3,30

Point de fusion : 221 à 224 °C

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Cancer différencié de la thyroïde

Un essai multicentrique à répartition aléatoire et à double insu, contrôlé par placebo, a été mené chez 392 patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif chez qui des signes radiographiques d'évolution de la maladie avaient été décelés dans les 12 mois (fenêtre d'un mois de plus) précédant la répartition aléatoire. Une maladie réfractaire à l'iode radioactif était définie par la présence d'au moins une lésion mesurable et de l'un des critères suivants : absence de fixation de l'iode à la scintigraphie ou fixation de l'iode et évolution dans les 12 mois suivant un traitement par l'iode radioactif, ou activité cumulative de l'iode radioactif supérieure à 600 mCi ou à 22 GBq, la dernière dose ayant été administrée au moins 6 mois avant l'admission à l'étude. La répartition aléatoire a été stratifiée selon la région géographique (Europe, Amérique du Nord et Autre), le traitement antérieur ciblant le VEGF/VEGFR (0 ou 1 traitement antérieur ciblant le VEGF/VEGFR) et l'âge (≤ 65 ans ou > 65 ans). Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la survie sans évolution (SSÉ), déterminée par un examen radiologique indépendant fait à l'insu, à l'aide des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), version 1.1. Les paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient le taux de réponse globale (TRG) et la survie globale (SG). Les patients du groupe placebo pouvaient recevoir un traitement par LENVIMA (lenvatinib) après une évolution confirmée de la maladie.

Les patients admissibles ayant une maladie mesurable selon la version 1,1 des critères RECIST ont été affectés au hasard, selon un rapport 2:1, à un traitement par LENVIMA à 24 mg 1 fois par jour (n = 261) ou à un placebo (n = 131). Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie au départ étaient bien équilibrées dans les deux groupes de traitement. Des 392 patients affectés à un traitement, 23,7 % avaient reçu 1 traitement antérieur ciblant le VEGF/VEGFR. Sur le plan histologique, 66,1 % avaient un diagnostic confirmé de cancer papillaire de la thyroïde et 33,9 % avaient un cancer folliculaire de la thyroïde, ce qui comprenait des formes à cellules de Hürthle (14,8 %) et des formes à cellules claires (3,8 %). La quasi-totalité (99 %) des patients étaient atteints d'un cancer métastatique : 89,3 % avaient des métastases aux poumons, 51,5 % aux ganglions lymphatiques, 38,8 % aux os, 18,1 % au foie et 4,1 % au cerveau. L'activité cumulative médiane de l'iode radioactif administré avant le début de l'étude était de 350 mCi (12,95 GBq).

L'exposition à la dose de 24 mg (97,6 années-sujets) a été plus forte qu'avec toute autre dose.

Résultats de l'étude

Une prolongation de la survie sans évolution a été démontrée de façon statistiquement significative chez les patients traités par LENVIMA par rapport aux patients du groupe placebo ($p < 0,0001$). L'effet positif sur la survie sans évolution a été similaire dans les sous-groupes

ayant reçu ou non un traitement antérieur ciblant le VEGF/VEGFR. Par ailleurs, l'effet positif sur la survie sans évolution a été observé dans l'ensemble des sous-groupes établis selon l'âge, le sexe, la race, le sous-type histologique et la région géographique. Chez 70,4 % des sujets qui ont obtenu une réponse complète ou partielle, celle-ci s'est produite après 30 jours ou moins de traitement à la dose de 24 mg de LENVIMA. Après une évolution de la maladie confirmée par un examen indépendant, 109 (83 %) des patients du groupe placebo sont passés au traitement en mode ouvert par LENVIMA.

Tableau 5 Résultats sur l'efficacité (cancer différencié de la thyroïde)

	LENVIMA n = 261	Placebo n = 131
Survie sans évolution^a		
Nombre de cas d'évolution ou de mortalité (%)	107 (41)	113 (86,3)
Survie sans évolution médiane, en mois (IC à 95 %)	18,3 (15,1 à NE)	3,6 (2,2 à 3,7)
Rapport des risques instantanés (IC à 99 %) ^{b,c}	0,21 (0,14 à 0,31)	
Valeur p^b	< 0,0001	
Patients n'ayant reçu aucun traitement antérieur ciblant le VEGF/VEGFR (%)	195 (74,7)	104 (79,4)
Nombre de cas d'évolution ou de mortalité	76	88
Survie sans évolution médiane, en mois (IC à 95 %)	18,7 (16,4 à NE)	3,6 (2,1 à 5,3)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ^{b,c}	0,20 (0,14 à 0,27)	
Patients ayant reçu 1 traitement antérieur ciblant le VEGF/VEGFR (%)	66 (25,3)	27 (20,6)
Nombre de cas d'évolution ou de mortalité	31	25
Survie sans évolution médiane, en mois (IC à 95 %)	15,1 (8,8 à NE)	3,6 (1,9 à 3,7)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ^{b,c}	0,22 (0,12 à 0,41)	
Taux de réponse global^a		
Nombre de réponses objectives (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(IC à 95 %)	(59,0 à 70,5)	(0,0 à 3,6)
Nombre de réponses complètes (%)	4 (1,5)	0
Nombre de réponses partielles (%)	165 (63,2)	2 (1,5)

Survie globale		
Nombre de cas de mortalité (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
Survie globale médiane, en mois (IC à 95 %)	NE (22,0 à NE)	NE (20,3 à NE)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ^{b,d}	0,73 (0,50 à 1,07)	
Valeur $p^{b,d}$	0,1032	

^a Examen radiologique indépendant

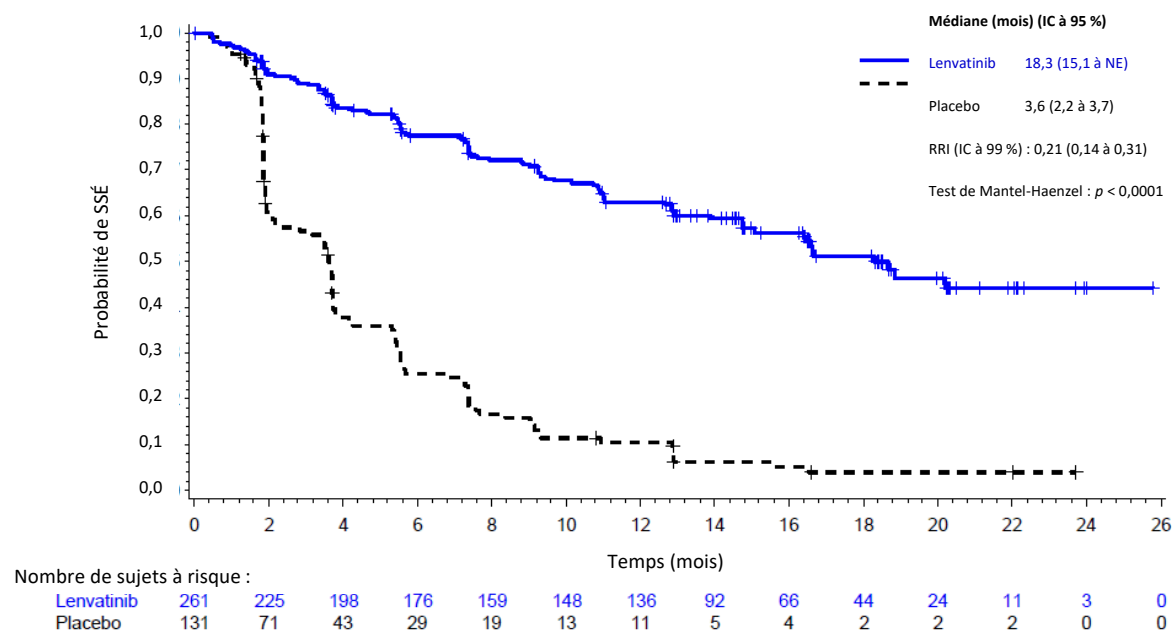
^b Stratification par région (Europe vs Amérique du Nord vs Autre), groupe d'âge (≤ 65 ans vs > 65 ans) et par traitement antérieur ciblant le VEGF/VEGFR (0 vs 1)

^c Estimation par un modèle des risques proportionnels de Cox

^d Sans ajustement pour l'effet de permutation

NE = non estimable

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans évolution (cancer différencié de la thyroïde)



Hypernéphrome

Utilisation de LENVIMA en association avec le pembrolizumab chez des adultes atteints d'un hypernéphrome avancé ou métastatique qui n'ont jamais subi de traitement à action générale contre ce cancer au stade métastatique

L'efficacité de LENVIMA en association avec le pembrolizumab a été évaluée au cours de l'étude CLEAR/E7080-G000-307/KEYNOTE-581 (étude CLEAR), un essai multicentrique de phase III mené en mode ouvert et avec répartition aléatoire auprès de 1069 adultes atteints d'un hypernéphrome avancé (qui ne peut être guéri par chirurgie ou radiothérapie) ou

métastatique à cellules claires et qui n'ont jamais subi de traitement à action générale contre ce cancer au stade métastatique. Les patients ont été admis à l'étude quelle que soit leur expression tumorale de PD-L1. Les patients ont été stratifiés selon leur région d'origine (Amérique du Nord et Europe de l'Ouest ou « reste du monde ») et les groupes pronostiques du MSKCC (bon, intermédiaire et mauvais). Les critères d'exclusion à cette étude étaient les suivants : antécédents de traitement à action générale contre un hypernéphrome avancé ou métastatique, présence d'une maladie auto-immune évolutive, de métastases cérébrales évolutives, d'une hypertension artérielle mal maîtrisée, d'une insuffisance surrénalienne non maîtrisée, de malabsorption gastro-intestinale, de saignements ou de troubles thrombotiques.

Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir LENVIMA à 20 mg par voie orale 1 fois par jour en association avec le pembrolizumab à 200 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines (n = 355) ou LENVIMA à 18 mg par voie orale 1 fois par jour en association avec l'évérolimus à 5 mg par voie orale 1 fois par jour (n = 357) ou encore le sunitinib à 50 mg par voie orale 1 fois par jour pendant 4 semaines, suivies d'un congé thérapeutique de 2 semaines (n = 357). Le traitement a été poursuivi jusqu'à la survenue d'un effet toxique inacceptable ou l'évolution de la maladie de l'avis de l'investigateur, confirmée par un comité d'examen radiologique indépendant faisant appel aux critères RECIST, version 1.1.

L'administration de LENVIMA et du pembrolizumab était permise après l'évolution de la maladie définie selon les critères RECIST si, selon l'investigateur, le patient présentait un état clinique stable et tirait des bienfaits cliniques de ce traitement. L'administration du pembrolizumab s'est poursuivie pendant une période maximale de 24 mois ou jusqu'à concurrence de 35 doses, la période la plus longue devant être celle retenue; cependant, il était permis de poursuivre le traitement par LENVIMA au-delà de 24 mois. Une évaluation du stade de la tumeur a été menée au début, puis toutes les 8 semaines par la suite.

Les caractéristiques initiales des patients étaient généralement comparables d'un groupe de sujets à l'autre : l'âge médian était de 62 ans (intervalle : 29 à 88 ans); 42 % des patients étaient âgés de ≥ 65 ans, 11 % des patients étaient âgés de ≥ 75 ans. La plupart des patients étaient des hommes (75 %); 74 % étaient blancs, 21 % étaient asiatiques, 1 % étaient noirs et 2 % avaient une autre origine ethnique; 18 % et 82 % des patients présentaient un indice fonctionnel initial de Karnofsky de 70 à 80 % et de 90 à 100 %, respectivement. La répartition des patients selon les catégories de risque du MSKCC était la suivante : bon pour 27 % des patients, intermédiaire pour 64 % des patients et mauvais pour 9 % des patients. Les sièges fréquents de métastases étaient les poumons (68 %), les ganglions lymphatiques (45 %) et les os (25 %). De plus, 6,8 % des patients étaient porteurs de tumeurs ayant des caractéristiques sarcomatoïdes. Les tumeurs avaient produit des métastases chez 99 % des patients, alors qu'elles étaient au stade localement avancé chez 1 % des patients.

Traitement de l'hypernéphrome précédemment traité en association avec l'évérolimus (étude 205)

Un essai multicentrique ouvert à répartition aléatoire (étude 205) a été mené en vue de déterminer l'innocuité et l'efficacité de LENVIMA administré seul ou en association avec l'évérolimus chez des sujets atteints d'un hypernéphrome non résécable avancé ou métastatique. L'étude comportait un volet de détermination de la dose de phase Ib et un volet de phase II. La phase Ib comprenait des patients qui recevaient l'association LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg. La phase II comptait en tout 153 patients atteints d'un hypernéphrome non résécable avancé ou métastatique qui avaient reçu un traitement antérieur ciblant le VEGF. Au total, 62 patients ont reçu l'association LENVIMA et évérolimus à la dose recommandée. Les patients devaient notamment avoir obtenu une confirmation histologique d'hypernéphrome à cellules claires prédominantes, avoir montré des signes radiographiques d'évolution de la maladie selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), version 1.1, avoir reçu un traitement antérieur ciblant le VEGF et avoir un indice fonctionnel ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 ou 1.

Les patients ont été affectés aléatoirement, dans un rapport de 1:1:1, à l'un des trois groupes, à savoir : LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg, LENVIMA à 24 mg ou évérolimus à 10 mg. Ils ont été stratifiés en fonction du taux d'hémoglobine (≤ 13 g/dL vs > 13 g/dL chez les hommes et $\leq 11,5$ g/dL vs $> 11,5$ g/dL chez les femmes) et de la calcémie corrigée (≥ 10 mg/dL vs < 10 mg/dL).

L'âge médian des 101 patients affectés aléatoirement au groupe LENVIMA + évérolimus ou au groupe évérolimus en monothérapie était de 60 ans; 72 % étaient des hommes, 31 % avaient plus de 65 ans et 96 % étaient de race blanche. Des métastases étaient présentes chez 95 % des patients, et 5 % étaient atteints de la maladie à un stade avancé ne se prêtant pas à une résection. Tous les patients affichaient au départ un indice fonctionnel ECOG de 0 (54 %) ou de 1 (46 %); leur distribution étant similaire dans les deux groupes de traitement. D'après la classification pronostique du MSKCC, la répartition des patients selon un pronostic bon, intermédiaire et mauvais était respectivement de 24 %, 37 % et 39 % dans le groupe LENVIMA + évérolimus, et de 24 %, 38 % et 38 % dans le groupe évérolimus. Le délai médian entre le diagnostic et la première dose a été de 32 mois dans le groupe LENVIMA + évérolimus et de 26 mois dans le groupe évérolimus. Tous les patients avaient reçu un traitement antérieur par un inhibiteur du VEGF, dont 65 % par le sunitinib, 23 % par le pazopanib, 4 % par le tivozanib, 3 % par le bévécizumab, 2 % par le sorafenib et 2 % par l'axitinib.

Résultats de l'étude

Utilisation de LENVIMA en association avec le pembrolizumab chez des adultes atteints d'un hypernéphrome avancé ou métastatique qui n'ont jamais subi de traitement à action générale contre ce cancer au stade métastatique

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la SSÉ, déterminée par un examen radiologique indépendant, à l'aide des critères RECIST, version 1.1. Les paramètres d'évaluation secondaires clés de l'efficacité incluaient la SG et le TRO. Lors de l'analyse de la SSÉ précisée dans le protocole, LENVIMA en association avec le pembrolizumab a entraîné des améliorations statistiquement significatives de la SSÉ, de la SG et du TRO en comparaison du sunitinib. Le [tableau 20](#) ainsi que la [figure 2](#) résument les résultats relatifs à l'analyse provisoire prédéterminée de l'efficacité obtenus dans l'étude CLEAR après un suivi médian provisoire de la SG de 26,6 mois (extrêmes : 0,03+ et 46,13+ mois).

Tableau 20 Résultats sur l'efficacité^a selon le comité d'examen radiologique indépendant dans l'étude CLEAR (patients atteints d'un hypernéphrome avancé ou métastatique n'ayant jamais subi de traitement à action générale), analyse provisoire 3

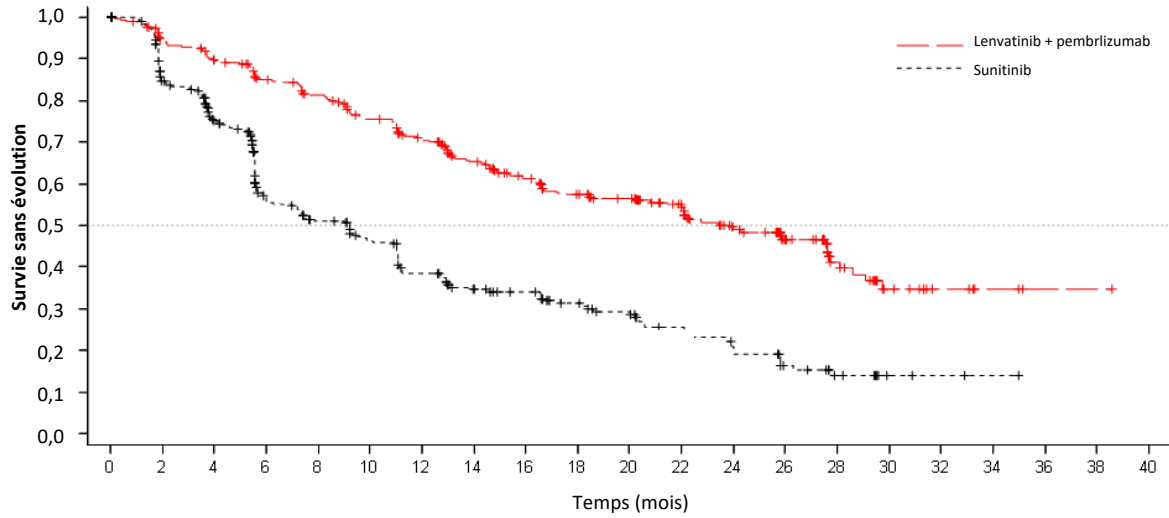
	LENVIMA à 20 mg associé au pembrolizumab à 200 mg n = 355	Sunitinib à 50 mg n = 357
Survie sans évolution (SSÉ)		
Nombre de cas, n (%)	160 (45,1 %)	205 (57,4 %)
SSÉ médiane en mois (IC à 95 %)	23,9 (20,8 à 27,7)	9,2 (6,0 à 11,0)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ^b	0,39 (0,32 à 0,49)	
Valeur p^c	< 0,0001	
Survie globale (SG)		
Nombre de décès, n (%)	80 (22,5 %)	101 (28,3 %)
SG médiane en mois (IC à 95 %)	NA (33,6 à NE)	NA (NE à NE)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ^b	0,66 (0,49 à 0,88)	
Valeur p^c	0,0049	
Taux de réponse objective (TRO)		
Taux de réponse objective, n (%)	252 (71,0 %)	129 (36,1 %)
(IC à 95 %)	(66,3 à 75,7)	(31,2 à 41,1)
Réponses complètes, n (%)	57 (16,1 %)	15 (4,2 %)
Réponses partielles, n (%)	195 (54,9 %)	114 (31,9 %)

	LENVIMA à 20 mg associé au pembrolizumab à 200 mg n = 355	Sunitinib à 50 mg n = 357
Valeur p^d	< 0,0001	
<p>Les tumeurs ont été évaluées au moyen des critères RECIST, version 1.1; seules les réponses confirmées ont été incluses dans le TRO.</p> <p>Date limite de collecte des données : 28 août 2020.</p> <p>IC = intervalle de confiance; NA = non atteinte; NE = non estimable</p> <p>a Basée sur une analyse provisoire prédéterminée (analyse principale)</p> <p>b Le RRI est calculé selon un modèle des risques proportionnels de Cox et par groupes pronostiques du MSKCC.</p> <p>c La valeur p bilatérale a été calculée à l'aide du test de Mantel-Haenzel stratifié, la comparaison portant sur des valeurs seuils de 0,0411 pour la SSÉ et de 0,0161 pour la SG.</p> <p>d La valeur p bilatérale a été calculée à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenzel.</p>		

Les analyses exploratoires des données collectées chez les répondeurs de l'analyse provisoire prédéterminée portent à croire que la durée médiane de la réponse est de 25,8 mois (extrêmes : 1,64 et 36,76) pour LENVIMA en association avec le pembrolizumab et de 14,6 mois (extrêmes : 1,64 et 33,15) pour le sunitinib. D'autres analyses exploratoires ont mis au jour un effet positif uniforme sur la SSÉ dans les trois groupes pronostiques prédéterminés du MSKCC.

Lors de l'analyse descriptive finale de la SG après un suivi d'une durée médiane de 49,4 mois, on a répertorié 149 événements dans le groupe LENVIMA en association avec le pembrolizumab et 159 événements dans le groupe sunitinib. La SG médiane était de 53,7 mois (IC à 95 % : 48,7 à NE) pour LENVIMA en association avec le pembrolizumab comparativement à 54,3 mois (IC à 95 % : 40,9 à NE) pour le sunitinib. Le RRI de la SG était de 0,79 (IC à 95 % : 0,63 à 0,99). L'analyse finale de la SG n'a pas été ajustée pour tenir compte des traitements subséquents chez 195/357 patients (54,3 %) dans le groupe sunitinib et 56/355 patients (15,8 %) dans le groupe LENVIMA en association avec le pembrolizumab recevant par la suite un anti-PD-1/anti-PD-L1 (voir la [figure 3](#)). Lors de l'analyse finale, les résultats de la SSÉ et du TRO concordaient avec ceux de l'analyse provisoire (voir le [tableau 20](#)).

Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans évolution dans l'étude CLEAR, analyse provisoire 3

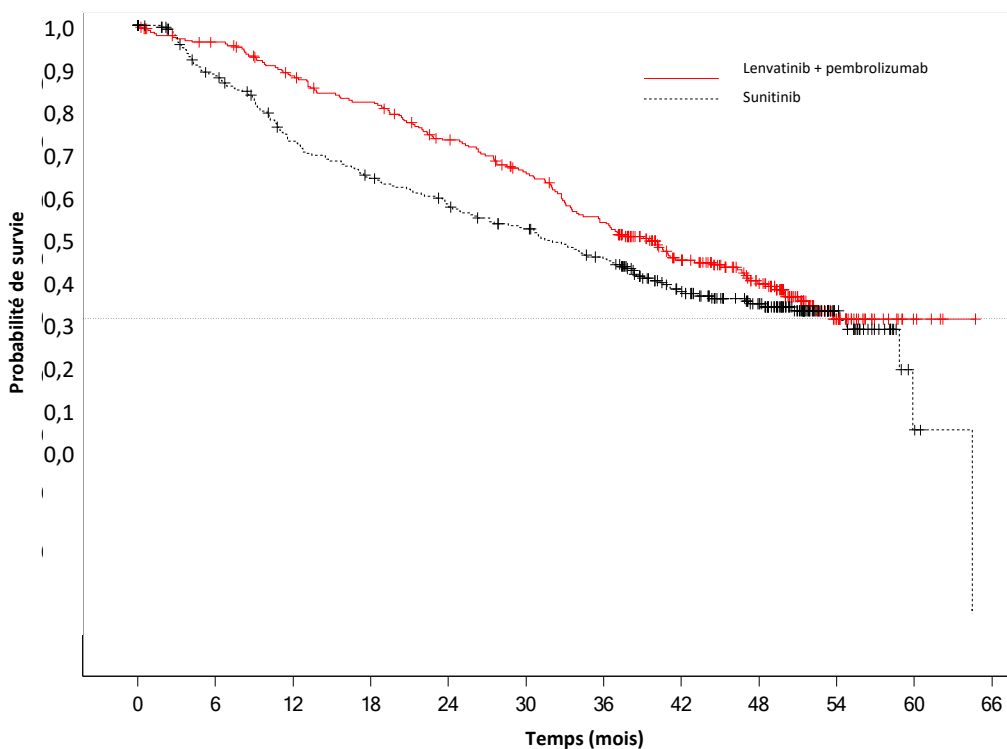


Nombre de sujets à risque :

L+P	355	321	300	276	259	235	213	186	160	136	126	106	80	56	30	14	6	3	1	1	0
S	357	262	218	145	124	107	85	69	62	49	42	32	25	16	9	3	2	1	0		

L + P = lenvatinib + pembrolizumab; S = sunitinib

Figure 3 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans l'étude CLEAR, analyse finale



Nombre de sujets à risque :

Lenvatinib+ Pembrolizumab	355	338	313	296	269	245	216	158	117	34	5	0
Sunitinib	357	308	264	242	226	208	188	145	108	33	3	0

Traitement de l'hypernéphrome précédemment traité en association avec l'évérolimus (étude 205)

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la survie sans évolution évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST, version 1.1. Les résultats de l'étude 205 de phase II portant sur l'hypernéphrome pour ce qui est de l'efficacité sont résumés au [tableau 21](#), à la [figure 4](#) et à la [figure 5](#).

L'efficacité du traitement associatif à améliorer la survie sans évolution a été corroborée par un examen rétrospectif indépendant des clichés d'imagerie à l'insu.

Tableau 21 Résultats sur l'efficacité (hypernéphrome) (étude 205)

	LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg (n = 51)	Évérolimus à 10 mg (n = 50)
--	---	--

Survie sans évolution (SSÉ)^a		
Nombre de cas, n (%)	26 (51)	37 (74)
Évolution de la maladie	21 (41)	35 (70)
Mortalité	5 (10)	2 (4)
SSÉ médiane en mois (IC à 95 %)	14,6 (5,9 à 20,1)	5,5 (3,5 à 7,1)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ^b LENVIMA + évérolimus vs évérolimus	0,40 (0,24 à 0,68)	
Valeur <i>p</i> LENVIMA + évérolimus vs évérolimus	0,0005	-
Survie globale (SG)		
Nombre de cas de mortalité (%)	19 (37)	26 (52)
SG médiane en mois (IC à 95 %)	25,5 (20,8 à 25,5)	17,5 (11,8 à NE)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ^b LENVIMA + évérolimus vs évérolimus	0,55 (0,30 à 1,01)	-
Valeur <i>p</i> LENVIMA + évérolimus vs évérolimus	0,0623	-
Taux de réponse objective		
Taux de réponse objective (%)	22 (43)	3 (6)
Nombre de réponses complètes (%)	1 (2)	0
Nombre de réponses partielles (%)	21 (41)	3 (6)
Nombre de cas de maladie stable (%)	21 (41)	31 (62)
Nombre de cas d'évolution de la maladie (%)	2 (4)	12 (24)
Durée médiane de la réponse en mois (IC à 95 %)	13,0 (3,7 à NE)	8,5 (7,5 à 9,4)

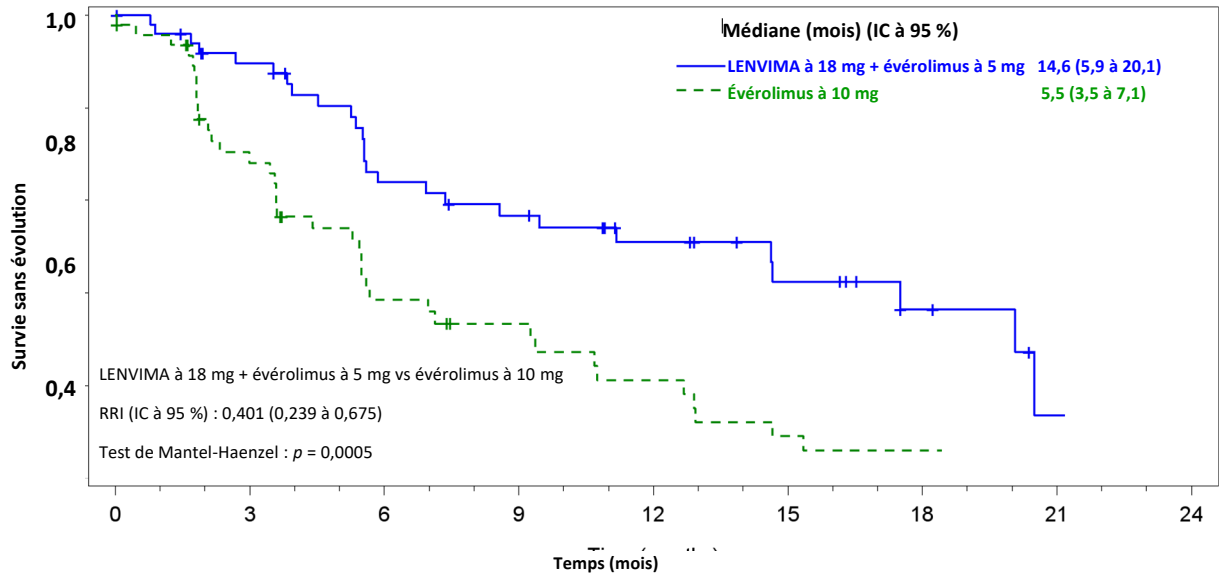
Évaluation de la tumeur selon les critères RECIST, version 1.1. Date limite de collecte des données = 13 juin 2014

Les pourcentages ont été calculés en fonction du nombre total de sujets dans l'ensemble d'analyse intégral à l'intérieur du groupe de traitement en question.

IC = intervalle de confiance, NE = non estimable

- ^a Les estimations ponctuelles ont été obtenues par la méthode de Kaplan-Meier et les IC à 95 % ont été calculés selon la formule de Greenwood par une transformation logarithmique.
- ^b Le rapport des risques instantanés stratifié est calculé à partir du modèle de régression de Cox stratifié incluant le traitement comme covariable, et le taux d'hémoglobine et la calcémie corrigée comme facteurs de stratification. La méthode d'Efron a été utilisée pour la correction des manifestations liées.

Figure 4 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans évolution (Évaluation par l'investigateur – Hypernéphrome) (étude 205)



Nombre de sujets à risque :

L (18 mg) + E (5 mg)	51	41	27	23	16	10	5	1	0
E (10 mg)	50	29	15	11	7	3	1	0	

L (18 mg) + E (5 mg) = LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg; E (10 mg) = évérolimus à 10 mg

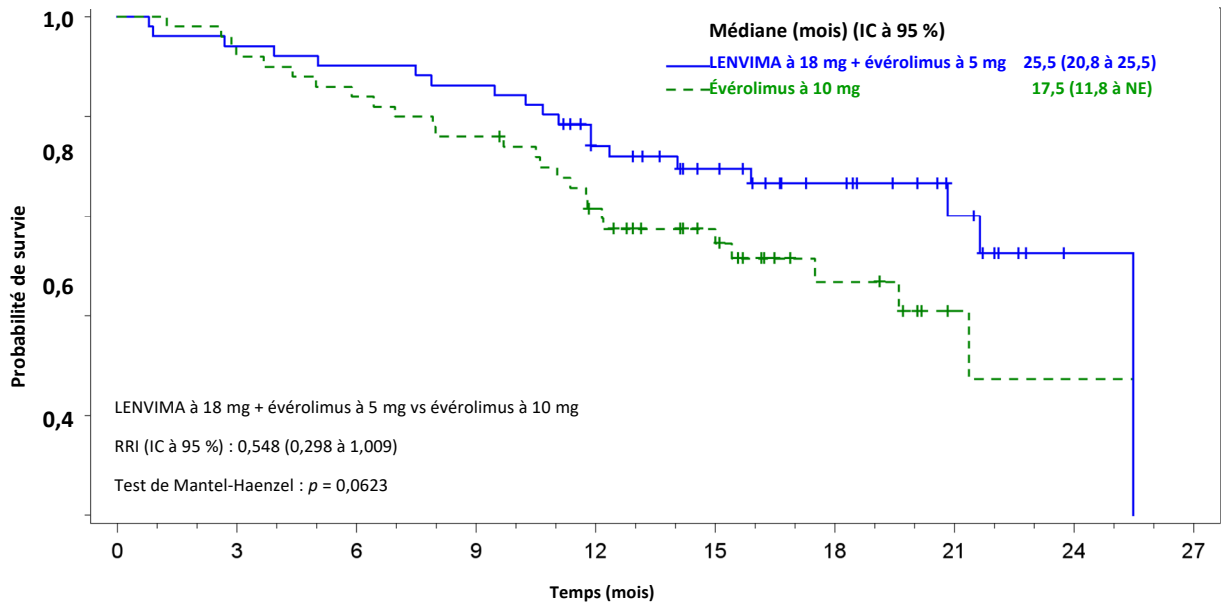
Le rapport des risques instantanés est calculé à partir du modèle de régression de Cox stratifié incluant le traitement comme covariable, et le taux d'hémoglobine et la calcémie corrigée comme facteurs de stratification.

La méthode d'Efron a été utilisée pour la correction des manifestations liées.

Le taux de survie médian a été obtenu par la méthode de Kaplan-Meier et l'intervalle de confiance à 95 % a été calculé selon la formule de Greenwood par une transformation logarithmique.

Date limite de collecte des données : 13 juin 2014

Figure 5 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (hypernéphrome) (étude 205)



Nombre de sujets à risque :

L (18 mg) + E (5 mg)	51	48	46	44	34	26	18	9	1	0
E (10 mg)	50	46	42	38	29	20	10	3	1	0

L (18 mg) + E (5 mg) = LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg; E (10 mg) = évérolimus à 10 mg

Le rapport des risques instantanés est calculé à partir du modèle de régression de Cox stratifié incluant le traitement comme covariable, et le taux d'hémoglobine et la calcémie corrigée comme facteurs de stratification.

La méthode d'Efron a été utilisée pour la correction des manifestations liées.

Le taux de survie médian a été obtenu par la méthode de Kaplan-Meier et l'intervalle de confiance à 95 % a été calculé selon la formule de Greenwood par une transformation logarithmique.

Date limite de collecte des données : 13 juin 2014

Carcinome hépatocellulaire (CHC)

L'efficacité de LENVIMA a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique ouverte (étude 304 de phase III REFLECT), menée chez 954 patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résécable non traité jusque-là. Les patients inscrits à l'étude avaient un CHC de la classe A de Child-Pugh (score de 5 ou 6) et au stade B ou C de la classification BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) ne se prêtant pas à un traitement local ciblant le foie, et un indice fonctionnel ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 ou 1. Les patients n'avaient jamais reçu de traitement à action générale pour le CHC et avaient au moins une lésion hépatique/non hépatique cible mesurable selon les critères modifiés RECIST (RECISTm) de même que des fonctions hépatique, médullaire, plaquettaire, rénale et pancréatique adéquates. Les lésions cibles traitées auparavant par radiothérapie ou par une modalité locorégionale devaient montrer des signes radiographiques d'évolution de la maladie. Les patients ayant un volume tumoral ≥ 50 % du volume hépatique, un envahissement manifeste des canaux biliaires ou un envahissement d'une branche principale de la veine porte (Vp4) visibles en imagerie étaient également exclus.

La répartition aléatoire a été stratifiée par région (Occident et Asie-Pacifique), par envahissement macroscopique de la veine porte (absent ou présent) ou propagation extrahépatique ou les deux, par indice fonctionnel ECOG (0 ou 1) et par poids corporel (< 60 kg ou ≥ 60 kg).

Les patients ont été affectés de façon aléatoire à un traitement par LENVIMA, pris par voie orale 1 fois par jour, ou par le sorafenib à 400 mg (2 comprimés à 200 mg), pris par voie orale 2 fois par jour, jusqu'à l'évolution de la maladie objectivée par des signes radiologiques ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La dose de LENVIMA a été déterminée par le poids corporel initial, étant de 12 mg pour les patients pesant ≥ 60 kg ou de 8 mg pour les patients pesant < 60 kg. La durée médiane du traitement a été de 6 mois pour LENVIMA et de 4 mois pour le sorafenib.

Tableau 22 Aspects démographiques de l'étude et caractéristiques initiales de la maladie

	LENVIMA Total (n=478)
Âge médian (ans)	62
Sexe	
Masculin	84%
Féminin	16%
Race :	
Blanche	29 %
Asiatique	69 %
Noire ou afro-américaine	1,4 %
Poids corporel :	

	LENVIMA Total (n=478)
< 60 kg	31 %
de 60 à 80 kg	50 %
> 80 kg	19 %
Indice fonctionnel ECOG :	
0	63 %
1	37 %
Classe A de Child-Pugh	99 %
Classe B de Child-Pugh	1 %
Étiologie :	
Hépatite B	50 %
Hépatite C	23 %
Alcool	6 %
Absence d'envahissement macroscopique de la veine porte :	79 %
Absence d'envahissement macroscopique de la veine, propagation extrahépatique ou les deux	30 %
Cirrhose sous-jacente (par examen d'imagerie indépendant)	75 %
Stade BCLC (<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>) :	
B	20 %
C	80 %
Traitements précédents :	
Hépatectomie	28 %
Radiothérapie	11 %
Traitement locorégional dont une (chimio) embolisation transartérielle	52 %
Ablation par radiofréquences	21 %
Injection percutanée d'éthanol	4 %

L'étude REFLECT était conçue pour démontrer la non-infériorité de LENVIMA par rapport au sorafenib pour le paramètre d'évaluation principal, défini comme la survie globale (SG), et pour des paramètres substituts, définis comme la survie sans évolution (SSÉ) et le taux de réponse global (TRG), au moyen des critères RECISTm. Pour les paramètres substituts, un examen indépendant des clichés d'imagerie a aussi été effectué à l'insu afin de corroborer les résultats sur l'efficacité.

Résultats de l'étude

Les résultats sur l'efficacité issus de l'étude 304 de phase III portant sur le CHC sont résumés au [tableau 23](#) et à la [figure 6](#)

Pour le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité, LENVIMA a été non inférieur au sorafenib sur le plan de la SG, les résultats étant un RRI de 0,92 (IC à 95 % : (0,79 à 1,06) et une SG médiane de 13,6 mois contre 12,3 mois. LENVIMA a procuré une amélioration

statistiquement significative ($p < 0,00001$) et cliniquement importante par rapport au sorafenib pour le TRG défini comme paramètre d'évaluation secondaire.

Tableau 23 Résultats sur l'efficacité obtenus au cours de l'étude pivot 304 de phase III REFLECT sur le carcinome hépatocellulaire

	LENVIMA (n = 478)	Sorafenib (n = 476)
Survie globale (SG)		
SG médiane en mois (IC à 95 %)ª	13,6 (12,1 à 14,9)	12,3 (10,4 à 13,9)
RRI (IC à 95 %)ª,ª	0,92 (0,79 à 1,06)	
Par examen indépendant des clichés radiologiques (RECISTm)		
Survie sans évolution (SSÉ)		
SSÉ médiane en mois (IC à 95 %)ª	7,3 (5,6 à 7,5)	3,6 (3,6 à 3,7)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)ª,ª	0,64 (0,55 à 0,75)	
Valeur $p^{c,d}$	< 0,00001	
Taux de réponse objectiveª,ª		
%	40,6 %	12,4 %
IC à 95 %	(36,2 % à 45,0 %)	(9,4 % à 15,4 %)
Réponse complète, n (%)	10 (2,1)	4 (0,8)
Réponse partielle, n (%)	184 (38,5)	55 (11,6)
Valeur p	< 0,001	
Par examen indépendant des clichés radiologiques (RECIST 1.1)		
Survie sans évolution (SSÉ)		
SSÉ médiane en mois (IC à 95 %)ª	7,3 (5,6 à 7,5)	3,6 (3,6 à 3,9)
RRI (IC à 95 %)ª,ª	0,65 (0,56 à 0,77)	
Taux de réponse objectiveª,ª		
%	18,8	6,5
IC à 95 %	(15 % à 22 %)	(4 % à 9 %)
Réponse complète; n (%)	2 (0,4)	2 (0,4)
Réponse partielle, n (%)	88 (18,4)	30 (6,3)

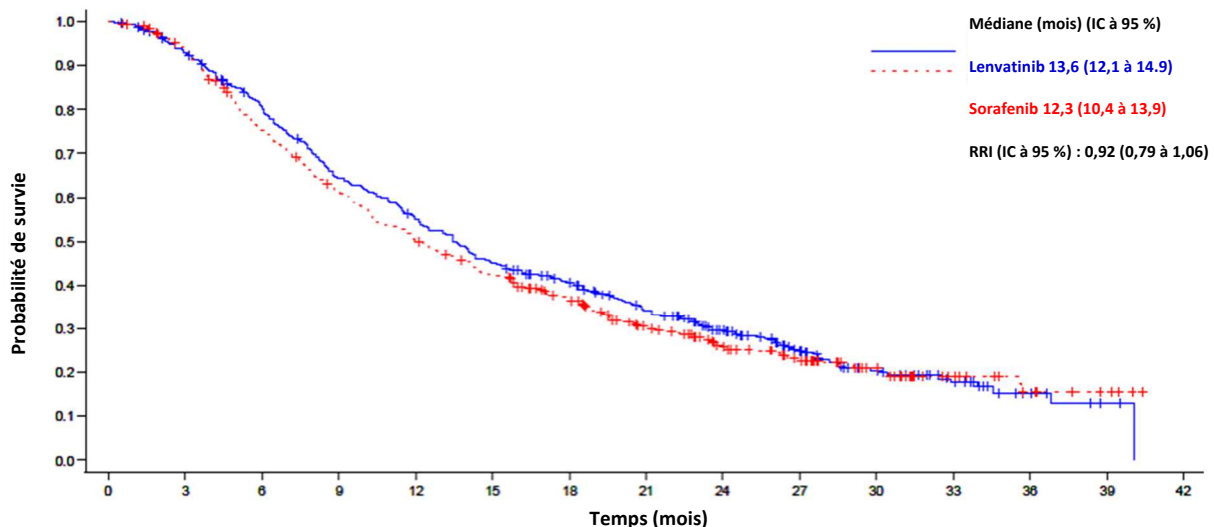
Date limite de collecte des données : 13 novembre 2016

La marge de non-infériorité pour la RRI du lenvatinib par rapport au sorafenib est de 1,08. Les pourcentages sont basés sur le nombre total de sujets appartenant au groupe de traitement en question dans la série complète d'analyses.

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés

- a Les quartiles sont estimés par la méthode de Kaplan-Meier et les IC à 95 %, par une méthode généralisée de Brookmeyer et Crowley.
- b Le RRI est calculé pour le lenvatinib vs le sorafenib, à partir d'un modèle de Cox comprenant le groupe de traitement comme covariable.
- c Stratification par région (région 1 : Asie-Pacifique; Région 2 : Occident), par envahissement macroscopique de la veine porte ou propagation extrahépatique ou les deux (oui, non), par indice fonctionnel ECOG (0, 1) et par poids corporel (< 60 kg, ≥ 60 kg).
- d La valeur p s'applique au test de supériorité du lenvatinib par rapport au sorafenib.
- e Par examen rétrospectif indépendant des clichés radiologiques. La durée médiane de la réponse objective a été de 7,3 mois (IC à 95 % : 5,6 à 7,4) dans le groupe LENVIMA et de 6,2 mois (IC à 95 % : 3,7 à 11,2) dans le groupe sorafenib.
- f Par examen rétrospectif indépendant des clichés radiologiques. La durée médiane de la réponse objective a été de 7,4 mois (IC à 95 % : 5,6 à 9,2) dans le groupe LENVIMA et de 15,8 mois (IC à 95 % : 5,9 à NE) dans le groupe sorafenib.
- g Les résultats sont basés sur des réponses confirmées et non confirmées.

Figure 6 Courbe de Kaplan-Meier et analyse de la survie globale chez les patients atteints d'un CHC – Série complète d'analyses



Nombre de sujets à risque :

Lenvatinib	478	436	374	297	253	207	178	140	102	67	40	21	8	2	0
Sorafenib	476	440	348	282	230	192	156	116	83	57	33	16	8	4	0

Date limite de collecte des données : 13 novembre 2016

Marge de non-infériorité pour le rapport des risques instantanés (RRI : lenvatinib vs sorafenib = 1,08)

La médiane a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier et l'intervalle de confiance à 95 % a été délimité par une méthode généralisée de Brookmeyer et Crowley.

Le RRI a été estimé à partir du modèle des risques proportionnels de Cox comprenant le traitement comme variable indépendante et des facteurs de stratification par IxRS. La méthode d'Efron a été utilisée pour la correction des manifestations liées.

+ = observations tronquées

Dans les analyses des sous-groupes par facteurs de stratification (présence ou absence d'envahissement macroscopique de la veine ou de propagation extrahépatique ou les deux, indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1, poids corporel < 60 kg ou ≥ 60 kg et région), le RRI a été invariablement en faveur de LENVIMA par rapport au sorafenib, sauf pour la région Occident (RRI = 1,08 [IC à 95 % : 0,82 à 1,42]), pour les patients sans propagation extrahépatique (RRI = 1,01 [IC à 95 % : 0,78 à 1,30]) et pour les patients sans envahissement macroscopique de la veine porte, propagation extrahépatique ou les deux (RRI = 1,05 [0,79 à 1,40]). Les résultats des analyses des sous-groupes doivent être interprétés avec prudence.

La durée médiane du traitement a été de 5,7 mois (Q1 : 2,9; Q3 : 11,1) dans le groupe LENVIMA et de 3,7 mois (Q1 : 1,8; Q3 : 7,4) dans le groupe sorafenib.

Dans les deux groupes de traitement de l'étude REFLECT, la SG médiane a duré environ 9 mois de plus chez les sujets qui ont reçu une thérapie anticancéreuse après le traitement que chez ceux qui n'en ont pas reçu. Dans le groupe LENVIMA, la SG médiane a été de 19,5 mois (IC à 95 % : 15,7 à 23,0) chez les sujets qui ont reçu une thérapie anticancéreuse après le traitement (43 %) et de 10,5 mois (IC à 95 % : 8,6 à 12,2) chez ceux qui n'en ont pas reçu. Dans le groupe sorafenib, la SG médiane a été de 17,0 mois (IC à 95 % : 14,2 à 18,8) chez les sujets qui ont reçu une thérapie anticancéreuse après le traitement (51 %) et de 7,9 mois (IC à 95 % : 6,6 à 9,7) chez ceux qui n'en ont pas reçu. La SG médiane a duré environ 2,5 mois de plus dans le groupe LENVIMA que dans le groupe sorafenib chez les deux sous-groupes de sujets (avec ou sans thérapie anticancéreuse après le traitement).

Cancer de l'endomètre

L'efficacité de LENVIMA administré en association avec le pembrolizumab a été évaluée dans le cadre de l'étude 309, un essai multicentrique ouvert à répartition aléatoire contrôlé par agent actif et mené auprès de 827 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé qui avaient reçu au moins un schéma de chimiothérapie à base de platine, toutes indications confondues, y compris pour le traitement néoadjuvant et le traitement adjuvant. Les patientes atteintes d'un sarcome de l'endomètre, dont un carcinosarcome, et les patientes atteintes d'une maladie auto-immune évolutive ou d'un problème de santé nécessitant une immunosuppression n'étaient pas admissibles. Les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre ne présentant pas d'instabilité MSI-H ni de déficience SMR (n = 697) ont été stratifiées selon l'indice fonctionnel ECOG, la région géographique et les antécédents de radiothérapie pelvienne. Les patientes ont été réparties aléatoirement (1:1) dans l'un des groupes de traitement suivants :

- LENVIMA à 20 mg par voie orale 1 fois par jour en association avec le pembrolizumab à 200 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines;

- au choix de l'investigateur, soit la doxorubicine à 60 mg/m² toutes les 3 semaines, soit le paclitaxel à 80 mg/m² 1 fois par semaine, 3 semaines sur 4.

Le traitement par LENVIMA et le pembrolizumab s'est poursuivi jusqu'à l'évolution de la maladie définie selon la version 1.1 des critères RECIST et vérifiée par un examen radiologique indépendant fait à l'insu, jusqu'à la survenue d'un effet toxique inacceptable ou, pour le pembrolizumab, jusqu'à un maximum de 24 mois ou de 35 administrations, selon la période qui était la plus longue; le traitement par le lenvatinib pouvait toutefois être poursuivi au-delà de 24 mois. Le traitement par le pembrolizumab pouvait être repris en cas d'évolution ultérieure de la maladie et être administré pendant une année supplémentaire au maximum. La poursuite du traitement était permise après l'évolution de la maladie définie selon la version 1.1 des critères RECIST si l'investigateur jugeait que la patiente tirait des bienfaits cliniques de ce traitement et qu'elle le tolérait bien. Le statut de la tumeur a été évalué toutes les 8 semaines. Les principaux paramètres d'évaluation de l'efficacité étaient la SG et la SSÉ selon l'examen radiologique indépendant fait à l'insu à l'aide de la version 1.1 des critères RECIST, modifiée pour permettre le suivi de 10 lésions cibles en général et de 5 lésions cibles par organe au maximum. Les paramètres d'évaluation additionnels de l'efficacité incluaient le TRO et la durée de la réponse, également selon l'examen radiologique indépendant fait à l'insu.

Parmi les 697 patientes ne présentant pas d'instabilité MSI-H ni de déficience SMR réparties aléatoirement, 346 ont reçu LENVIMA en association avec le pembrolizumab et 351 ont reçu, au choix de l'investigateur, de la doxorubicine (n = 254) ou du paclitaxel (n = 97). Les caractéristiques de cette population de patientes étaient les suivantes : âge médian de 65 ans (intervalle : 30 à 86) et 52 % de patientes âgées de 65 ans ou plus; 62 % de patientes blanches, 22 % de patientes asiatiques et 3 % de patientes noires; indice fonctionnel ECOG de 0 (60 %) ou 1 (40 %). Les sous-types histologiques étaient le carcinome endométrioïde (55 %), le carcinome séreux (30 %), le carcinome à cellules claires (7 %), le carcinome mixte (4 %) et le carcinome d'un autre type (3 %). Ces 697 patientes avaient toutes déjà reçu un traitement à action générale contre leur cancer de l'endomètre : 67 % avaient reçu un seul traitement à action générale, 30 % en avaient reçu deux et 3 % en avaient reçu trois ou plus. Enfin, 37 % des patientes avaient seulement reçu un traitement néoadjuvant ou adjuvant.

Résultats de l'étude

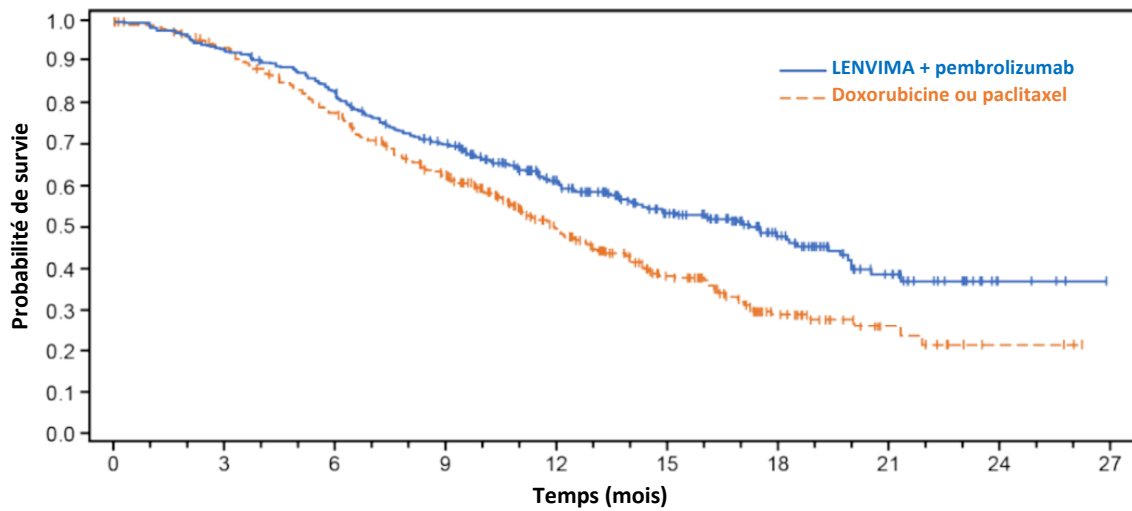
Les résultats relatifs à l'efficacité issus de l'étude 309 sont présentés ci-dessous au [Tableau](#) , à la [Figure](#) et à la [Figure](#) .

Tableau 24 Résultats relatifs à l'efficacité chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre dans l'étude 309		
	Cancer de l'endomètre (sans instabilité MSI-H ni déficience SMR)	
Paramètre d'évaluation	LENVIMA et pembrolizumab n = 346	Doxorubicine ou paclitaxel n = 351
Survie globale (SG)		
Nombre de cas, n (%)	165 (48 %)	203 (58 %)
Médiane en mois (IC à 95 %)	17,4 (14,2 à 19,9)	12,0 (10,8 à 13,3)
Rapport des risques instantanés ^a (IC à 95 %)	0,68 (0,56 à 0,84)	
Valeur p^b	0,0001	
Survie sans évolution (SSÉ)^c		
Nombre de cas, n (%)	247 (71 %)	238 (68 %)
Médiane en mois (IC à 95 %)	6,6 (5,6 à 7,4)	3,8 (3,6 à 5,0)
Rapport des risques instantanés ^a (IC à 95 %)	0,60 (0,50 à 0,72)	
Valeur p^b	< 0,0001	
Taux de réponse objective (TRO)		
TRO ^c (IC à 95 %)	30 % (26 à 36)	15 % (12 à 19)
Réponse complète	5 %	3 %
Réponse partielle	25 %	13 %
Taux de maîtrise de la maladie ^d	72 %	46 %
Valeur p^e	< 0,0001	
Durée de la réponse^f	N = 105	N = 53
Médiane en mois (intervalle)	9,2 (1,6+, 23,7+)	5,7 (0,0+, 24,2+)
Durée ≥ 6 mois, %	66 %	42 %
Durée ≥ 12 mois, %	42 %	33 %

^a Calculé à partir du modèle de régression de Cox stratifié

- b Calculée à l'aide du test de Mantel-Haenzel stratifié
- c Selon un examen radiologique indépendant
- d Maladie stable ou meilleure réponse
- e Calculée à l'aide de la méthode de Miettinen-Nurminen, stratifiée selon l'indice fonctionnel ECOG, la région géographique et les antécédents de radiothérapie pelvienne
- f Selon l'estimation de Kaplan-Meier

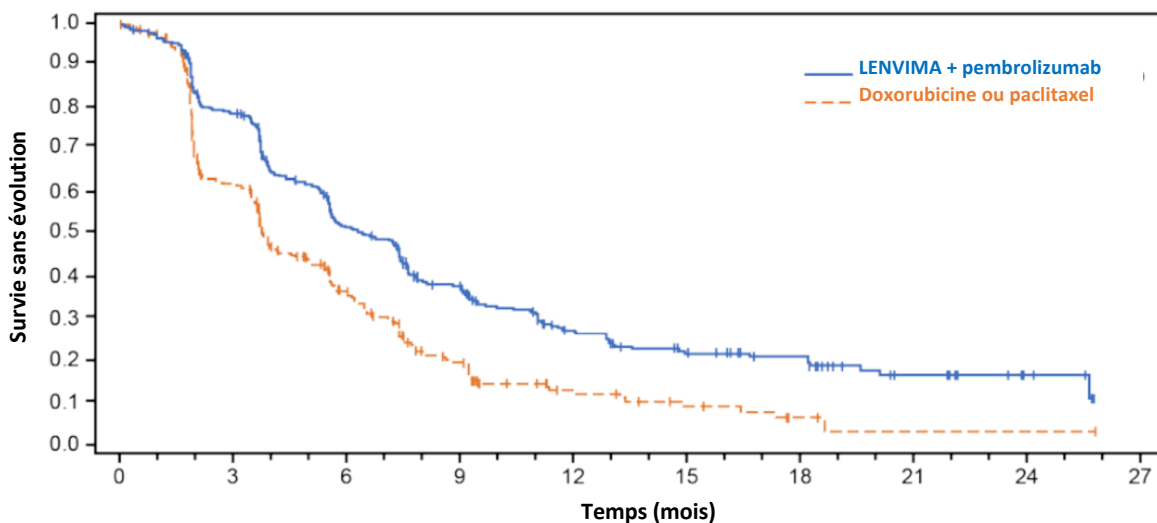
Figure 7 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans l'étude 309 (cancer sans instabilité MSI-H ni déficience SMR)



Nombre de sujets à risque :

LENVIMA + pembrolizumab	346	322	285	232	160	109	62	28	5	0
Doxorubicine ou paclitaxel	351	319	262	201	120	70	33	11	3	0

Figure 8 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans évolution dans l'étude 309 (cancer sans instabilité MSI-H ni déficience SMR)



Nombre de sujets à risque :

LENVIMA + pembrolizumab	346	264	165	112	60	39	30	12	5	0
Doxorubicine ou paclitaxel	351	177	83	37	15	8	3	1	1	0

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Dans les études sur la toxicité de doses répétées (ayant duré jusqu'à 39 semaines), le lenvatinib a eu des effets toxiques sur divers organes et tissus, causant des changements liés à ses effets pharmacologiques attendus en tant qu'inhibiteur des récepteurs à activité tyrosine kinase du VEGF et par suite de l'inhibition de l'angiogenèse, dont une hypocellularité testiculaire, une atrésie des follicules ovariens et des lésions artérielles (nécrose fibrinoïde artérielle, dégénérescence de la média ou hémorragie) chez des rats, des chiens et des singes (macaques de Buffon). À la fin d'une période de rétablissement de 4 semaines, les changements dus aux effets toxiques ont été réversibles chez toutes les espèces animales évaluées. Dans les études de doses répétées réalisées chez des singes adultes, le lenvatinib (> 0,5 mg/kg/j) a entraîné des effets sur les os à des valeurs d'aire sous la courbe (ASC) d'environ 0,6 fois celles observées chez des humains après l'administration de la dose recommandée chez l'humain.

Cancérogénicité : Le lenvatinib n'a fait l'objet d'aucune étude de cancérogénicité. Le lenvatinib n'a pas été mutagène lors des tests d'Ames et du lymphome de souris *in vitro*, ni clastogène lors d'un test du micronoyau *in vivo* chez des rats.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : L'effet du lenvatinib sur la fertilité n'a pas été évalué spécifiquement chez les animaux. Toutefois, des changements testiculaires et

ovariens ont été notés pendant les études sur la toxicité de doses répétées chez des animaux, à des expositions moindres que l'exposition clinique prévue (d'après l'ASC) à la dose maximale recommandée chez l'humain. Le lenvatinib pourrait donc réduire la fertilité chez les deux sexes (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes, Hommes, [Fertilité](#)).

L'administration de lenvatinib pendant l'organogenèse a donné lieu à une embryolétalité et à une tératogénicité chez les rats et les lapins à des expositions moindres que l'exposition clinique (basée sur l'ASC) à la dose maximale recommandée chez l'humain. Des anomalies squelettiques et externes ont été décelées chez les fœtus de rats aux doses de 0,1 mg/kg et plus, et aucune dose sans effet nocif observable (DSENO) pour le fœtus n'a été déterminée chez les rats. Chez les fœtus de lapins, des anomalies externes, viscérales ou squelettiques ont été notées aux doses de 0,1 et de 0,5 mg/kg. La DSENO pour le fœtus dans l'étude chez les lapins a été de 0,03 mg/kg. Ces résultats montrent que le lenvatinib a un potentiel tératogène, probablement lié à son activité pharmacologique en tant qu'agent antiangiogénique. Les femmes enceintes doivent donc être averties du risque potentiel d'effet néfaste pour le fœtus (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Populations particulières, [Femmes enceintes](#)).

Toxicité chez les jeunes animaux : Les organes cibles chez les jeunes rats ayant reçu le lenvatinib à des doses d'au plus 10 mg/kg ont été les mêmes que chez les rats adultes, mais la dose de 10 mg/kg a été associée à une mortalité plus précoce chez les jeunes rats que chez les rats adultes. Un retard de croissance et un retard secondaire du développement physique ont aussi été observés chez les jeunes rats. D'après les résultats des études menées chez les animaux, le lenvatinib pourrait avoir un effet défavorable sur le cartilage de conjugaison chez les enfants. Par conséquent, le lenvatinib ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans (voir 1 INDICATIONS, [Pédiatrie \(< 18 ans\)](#)).

17 MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE

1. AFINITOR (comprimés à 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg), numéro de contrôle de la présentation : 255457, monographie, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. (30 novembre 2021)
2. KEYTRUDA (poudre pour solution de perfusion, 50 mg; solution de perfusion, 100 mg/4 mL), numéro de contrôle de la présentation : 264318, monographie, Merck Canada Inc. (12 avril 2024)

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **LENVIMA**[®]

Capsules de lenvatinib

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir Pr **LENVIMA**[®] et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur Pr **LENVIMA**[®] sont disponibles.

Votre cancer sera traité avec **LENVIMA**. Il se peut que vous receviez un autre médicament aussi (de l'évérolimus ou du pembrolizumab). Si c'est votre cas, lisez le feuillet de renseignements destinés aux patients de l'autre médicament en plus de celui-ci.

Mises en garde et précautions importantes

Le traitement par ce médicament doit être prescrit et pris en charge uniquement par un professionnel de la santé expérimenté dans l'administration d'anticancéreux.

Des effets secondaires graves ou mettant la vie en danger peuvent survenir, dont les suivants :

- élévation de la pression artérielle, accompagnée de complications, comme une dissection artérielle (séparation des membranes de la paroi artérielle);
- insuffisance cardiaque, y compris des cas pouvant être mortels;
- caillots sanguins, y compris des cas pouvant être mortels;
- perforation gastro-intestinale (déchirure de la paroi de l'estomac ou de l'intestin) ou fistule (connexion anormale entre deux parties du corps ou plus);
- lésion au foie, y compris des cas pouvant être mortels;
- lésion aux reins, y compris des cas pouvant être mortels;
- saignements, y compris des cas pouvant être mortels;
- trouble du système nerveux appelé « syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible ».

Pourquoi utilise-t-on LENVIMA?

- LENVIMA est utilisé seul pour le traitement des adultes atteints d'un type de cancer de la glande thyroïde qui ne peut plus être traité au moyen d'iode radioactif.
- LENVIMA est utilisé pour le traitement de l'hypernéphrome avancé, un type de cancer du rein qui s'est propagé ailleurs dans le corps,
 - qui n'a pas été traité auparavant et qui ne peut être guéri par chirurgie ou radiothérapie. Chez de tels patients, LENVIMA peut être utilisé en combinaison avec un médicament appelé pembrolizumab.
 - qui a déjà été traité à l'aide d'un traitement ciblé au moyen du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Chez de tels patients, LENVIMA peut être utilisé en combinaison avec un médicament appelé évérolimus.
- LENVIMA est utilisé seul chez des adultes atteints d'un type de cancer du foie qui ne peut pas être enlevé par chirurgie.

- LENVIMA est utilisé avec un autre médicament appelé pembrolizumab pour traiter les adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (revêtement de l'utérus) qui :
 - s'est aggravé après un traitement anticancéreux contenant du platine;
 - ne peut pas être guéri par la chirurgie ou la radiothérapie;
 - ne présente pas d'instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H); ou
 - ne présente pas de déficience du système de réparation des mésappariements (SRM).

Comment LENVIMA agit-il?

LENVIMA cible l'activité d'un groupe de protéines qui participent à la croissance et à la propagation de certains types de cancers. Ces protéines favorisent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui permettent à certains types de tumeurs de grossir. LENVIMA agit en bloquant la production de ces protéines dans les cellules tumorales, ce qui ralentit la formation de nouveaux vaisseaux sanguins au sein des tumeurs. Celles-ci sont ainsi privées de nutriments et d'oxygène, ce qui permet de ralentir, voire d'empêcher leur progression. LENVIMA exerce aussi des effets directs sur les cellules cancéreuses afin de les détruire ou de ralentir leur croissance.

Quels sont les ingrédients de LENVIMA?

Ingrédient médicamenteux : mésylate de lenvatinib.

Ingrédients non médicinaux : carbonate de calcium, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, gomme laque, hydroxyde de potassium, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose à faible substitution, mannitol, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, propylène glycol et talc.

LENVIMA se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Capsules renfermant 4 mg ou 10 mg de lenvatinib (sous forme de mésylate de lenvatinib).

N'utilisez pas LENVIMA dans les cas suivants :

- vous êtes allergique :
 - au lenvatinib,
 - ou à tout autre ingrédient du produit.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir LENVIMA, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- vous prenez ou avez pris d'autres médicaments contre le cancer;
- votre pression artérielle est élevée;
- vous avez des problèmes cardiaques;
- vous avez un rythme cardiaque anormal (problème aussi appelé allongement de l'intervalle QT);
- vous avez des antécédents familiaux de fréquence cardiaque anormale;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes aux reins;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes au foie;
- vous avez des problèmes de saignement, peu importe le type;
- un caillot sanguin s'est déjà formé dans l'une de vos artères, causant notamment un accident vasculaire cérébral (AVC), une crise cardiaque ou des changements de la vision;
- vous avez la diarrhée;

- vous avez subi une intervention chirurgicale récemment ou prévoyez en subir une;
- vous avez subi une intervention dentaire récemment ou prévoyez en subir une ou avez récemment eu des problèmes dentaires;
- vous prenez ou avez pris des médicaments contre l'ostéoporose;
- vous êtes enceinte ou vous planifiez le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez le faire.

Autres mises en garde

Fertilité : LENVIMA peut diminuer la capacité d'avoir un enfant, tant chez les hommes que chez les femmes. Parlez-en à votre médecin si vous souhaitez avoir un enfant.

Femmes :

- On ne sait pas si LENVIMA peut nuire à l'enfant à naître. Évitez de devenir enceinte pendant que vous prenez LENVIMA et pendant au moins 1 mois après la prise de votre dernière dose.
- Vous devez utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant que vous prenez LENVIMA. Continuez d'utiliser une méthode de contraception pendant au moins 1 mois après la prise de votre dernière dose.
- Les contraceptifs oraux peuvent être moins efficaces s'ils sont pris en même temps que LENVIMA. Si vous prenez des contraceptifs oraux, vous devez aussi utiliser une méthode barrière telle qu'un condom.
- Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes de contraception fiables pour éviter une grossesse pendant que vous prenez LENVIMA.
- Avertissez votre professionnel de la santé sans tarder si vous devenez enceinte ou pensez l'être durant votre traitement par LENVIMA.

Allaitement :

- On ignore si LENVIMA passe dans le lait maternel. Vous et votre professionnel de la santé devrez choisir entre le traitement par LENVIMA et l'allaitement, car vous ne devez pas prendre LENVIMA si vous allaitez.

Hommes :

- Pendant que vous prenez LENVIMA :
 - votre partenaire ne doit pas devenir enceinte de vous, et
 - vous devez utiliser des méthodes contraceptives efficaces, comme un condom avec spermicide. Parlez à votre professionnel de la santé des méthodes de contraception qui pourraient vous convenir.

Votre pression artérielle doit être bien maîtrisée avant que vous commenciez à prendre LENVIMA. Votre médecin ou votre infirmière devra la surveiller régulièrement pendant votre traitement par LENVIMA. Si votre pression artérielle devient trop élevée, votre médecin pourrait vous prescrire un médicament pour l'abaisser; il pourrait également réduire votre dose de LENVIMA ou mettre fin à votre traitement par LENVIMA.

Le traitement par LENVIMA doit être arrêté avant une intervention chirurgicale majeure, afin que la plaie puisse guérir.

L'apparition d'une insuffisance rénale a été recensée chez des patients qui prenaient LENVIMA. Durant votre traitement, assurez-vous de boire suffisamment pour prévenir une perte de liquide trop

importante (déshydratation). Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous souffrez de diarrhée ou de vomissements.

Le traitement par LENVIMA peut exercer des effets sur l'activité électrique de votre cœur et causer un problème appelé allongement de l'intervalle QT. Des changements dans vos battements cardiaques pourraient alors se produire et mettre votre vie en danger. Votre médecin déterminera s'il est nécessaire de surveiller le fonctionnement de votre cœur ou de vous soumettre à des analyses de sang durant votre traitement par LENVIMA.

La capacité de tolérer LENVIMA peut être réduite chez les types de patients suivants :

- les patients âgés de 65 ans ou plus;
- les patients d'origine asiatique atteints d'un cancer de la thyroïde ou du rein;
- les patients de race blanche atteints d'un cancer du foie;
- les patients ayant déjà une pression artérielle élevée ou une maladie du foie ou des reins;
- les patients qui pèsent moins de 60 kg;
- les femmes.

Vous ne devez pas prendre LENVIMA si vous avez reçu d'autres traitements anticancéreux dans les 4 dernières semaines.

Analyses de sang et d'urine :

Votre professionnel de la santé demandera régulièrement des analyses de votre urine pendant votre traitement par LENVIMA. Ces analyses lui permettront de vérifier si vos reins fonctionnent bien et si votre urine contient des protéines.

Des analyses de sang seront effectuées avant que vous commenciez à prendre LENVIMA. Elles seront répétées toutes les deux semaines pendant les deux premiers mois, et ensuite au moins une fois par mois pendant votre traitement par ce médicament. Votre professionnel de la santé pourra ainsi savoir s'il y a des changements dans votre sang pendant votre traitement par LENVIMA. Ces analyses sanguines indiqueront également si votre foie fonctionne bien et si la quantité de calcium dans votre sang est trop faible (hypocalcémie).

Vos taux d'hormones thyroïdiennes pourraient fluctuer pendant votre traitement par LENVIMA. Il faudra peut-être modifier la dose de votre médicament pour la thyroïde. Votre médecin doit vérifier vos taux d'hormones thyroïdiennes chaque mois pendant le traitement par LENVIMA.

Vous pouvez prendre LENVIMA seul ou avec l'évérolimus ou le pembrolizumab. Si vous souhaitez en savoir plus sur ces médicaments, lisez les Renseignements destinés aux patients traités par l'évérolimus ou le pembrolizumab. Vous pouvez également interroger votre professionnel de la santé sur ces médicaments.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec LENVIMA :

- médicaments ayant l'effet connu de causer des variations du rythme cardiaque;
- antipsychotiques;
- antidépresseurs;

- analgésiques (médicaments qui soulagent la douleur);
- antibiotiques;
- pentamidine;
- médicaments utilisés pour traiter la malaria;
- antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- certains médicaments pour soulager les nausées, comme le dompéridone et l'ondansétron;
- médicaments utilisés pour traiter le cancer;
- médicaments pour traiter l'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique;
- contraceptifs oraux (la « pilule » pourrait être moins efficace si elle est prise en même temps que LENVIMA);
- médicament pour réguler la thyroïde.

Comment LENVIMA s'administre-t-il?

Prenez LENVIMA :

- exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit;
- une fois par jour;
- toujours à la même heure;
- avec ou sans aliments;
- chaque jour, jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter ou modifie votre dose.

Avalez chaque capsule LENVIMA entière avec de l'eau. Vous NE devez PAS ouvrir, mâcher, écraser, ni couper les capsules LENVIMA.

Si vous êtes incapable d'avaler les capsules LENVIMA entières :

- Prenez une petite tasse et mettez-y environ 1 cuillerée à soupe d'eau ou de jus de pommes.
- Ajoutez les capsules LENVIMA dans la tasse d'eau ou de jus de pommes. Faites attention de ne pas briser ni écraser les capsules.
- Laissez les capsules dans le liquide pendant environ 10 minutes, puis remuez le contenu pendant 3 autres minutes.
- Avalez le mélange.
- Après avoir avalé le mélange, rincez la tasse avec encore un peu d'eau ou de jus de pommes. Faites tourner le contenu dans la tasse puis avalez le liquide.

Dose habituelle

Votre médecin déterminera la dose quotidienne qui est la meilleure pour vous. La dose qu'il vous prescrira dépendra du type de cancer dont vous êtes atteint et des autres problèmes de santé que vous pourriez avoir, comme des problèmes au foie.

Une dose quotidienne de LENVIMA de :

- 4 mg correspond à 1 capsule
- 8 mg correspond à 2 capsules
- 10 mg correspond à 1 capsule
- 12 mg correspond à 3 capsules

14 mg correspond à 2 capsules
18 mg correspond à 3 capsules
20 mg correspond à 2 capsules
24 mg correspond à 3 capsules

Toutes les doses quotidiennes de LENVIMA sont emballées dans des plaquettes. Il vous sera ainsi plus facile de prendre la bonne dose chaque jour. Chaque plaquette contient 5 doses. Prenez une dose par jour. Chaque boîte contient 6 plaquettes. Il y a 30 doses quotidiennes dans une boîte. Notez la date à laquelle vous entamez la plaquette sur la ligne au-dessus de la première dose de chaque plaquette.

Votre médecin pourrait décider :

- de modifier votre dose en cours de traitement;
- de changer la fréquence à laquelle vous prenez votre dose;
- d'interrompre votre traitement pendant un certain temps (et de le reprendre ensuite à la même dose ou à une dose plus faible);
- d'arrêter complètement votre traitement.

Une fois que votre dose est réduite, vous ne devez jamais revenir à une dose plus forte.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de LENVIMA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous oubliez une dose de LENVIMA, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Toutefois, s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée – attendez et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LENVIMA?

Lorsque vous prenez ou recevez LENVIMA, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- altération du goût;
- difficultés à respirer, toux;
- diminution de l'appétit et perte de poids;
- douleurs musculaires, articulaires et dorsales;
- écoulement nasal, éternuements;
- enflure des bras, des mains, des jambes ou des pieds;
- éruption cutanée, rougeur, démangeaisons, ou formation de cloques et desquamation de la peau des mains et de la plante des pieds;
- excès de gaz;
- faiblesse;
- fatigue, trouble du sommeil;
- fièvre;
- indigestion;

- lésions dans la bouche, voix enrouée, modification de la voix;
- maux de tête, étourdissements;
- nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales;
- perte de cheveux;
- présence de protéines dans l'urine;
- saignements de nez;
- sécheresse de la bouche.

LENVIMA peut entraîner des résultats anormaux aux examens médicaux. Votre médecin déterminera s'il est nécessaire de surveiller le fonctionnement de votre cœur (au moyen d'électrocardiogrammes [ECG]) et de vous soumettre à des analyses de sang ou d'urine. Le cas échéant, votre médecin décidera du moment propice pour effectuer ces examens et en interprétera les résultats.

Si vous prenez LENVIMA avec de l'évérolimus ou du pembrolizumab, lisez les Renseignements destinés aux patients de ce produit également.

En prenant LENVIMA avec le pembrolizumab, vous pourriez éprouver des effets indésirables graves d'origine immunitaire, c'est-à-dire des effets indésirables qui sont provoqués par une réaction immunitaire ou inflammatoire dans l'organisme. Il peut s'agir, entre autres :

- **d'insuffisance surrénalienne** (diminution de la libération d'hormones produites par les glandes surrénales) : vous pourriez vous sentir faible, fatigué ou étourdi au moment de vous lever, être pris de nausées ou de vomissements, avoir la diarrhée ou perdre l'appétit.
- **d'une myocardite** (inflammation du muscle cardiaque) : vous pourriez sentir que votre cœur ne bat pas normalement, ressentir une douleur à la poitrine, de la fatigue, de la fièvre et présenter d'autres signes d'infection comme des douleurs musculaires, un mal de gorge et de la diarrhée.
- **d'une pneumonite** (inflammation des poumons) : vous pourriez être essoufflé, ressentir une douleur à la poitrine ou tousser.
- **d'un syndrome myasthénique** (problèmes musculaires) : vous pourriez ressentir une faiblesse et une fatigue musculaires.

Si vous éprouvez un de ces effets secondaires, consultez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Pression artérielle élevée (hypertension) : maux de tête, troubles de la vision, nausées, vomissements			X
Saignements : selles noires, goudronneuses ou sanguinolentes,			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
ou toux accompagnée de sang, mal de tête soudain et intense accompagné de nausées, de vomissement et d'évanouissements			
Diarrhée : émission de selles molles ou anormalement fréquentes		X	
FRÉQUENT			
Problèmes au foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit, tendance à saigner ou à faire des ecchymoses (« bleus ») plus facilement qu'à l'habitude, démangeaisons, sensation de fatigue extrême			X
Hypothyroïdie (trop faible quantité d'hormones thyroïdiennes dans le sang) : changements de la fréquence cardiaque, de l'appétit ou du poids, fatigue, sensation d'avoir froid, gonflement de l'avant du cou, quantité anormale de thyroïdostimuline dans le sang		X	
Hypocalcémie (trop faible quantité de calcium dans le sang) : douleurs musculaires, crampes ou raideurs, picotements dans les lèvres, les doigts et les pieds, palpitations			X
Caillots sanguins : douleur ou serrement dans la poitrine; douleur dans les bras, le dos, le cou ou les mâchoires; essoufflement; engourdissement ou faiblesse d'un côté du corps; difficulté à parler; mal de tête			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
soudain et violent, changements soudains de la vision			
Complications de la cicatrisation de plaies (plaie qui ne guérit pas)		X	
Perforation (déchirure de la paroi de l'estomac ou de l'intestin) ou fistule (connexion anormale entre deux parties du corps ou plus) : douleurs abdominales intenses, frissons, fièvre, nausées, vomissements, ou fuite d'air du poumon dans la poitrine causant une douleur thoracique soudaine et/ou des difficultés à respirer			X
Ascite (accumulation anormale de liquide dans l'abdomen) : prise de poids soudaine, ventre enflé, maux de ventre, nausées, vomissements, brûlures d'estomac			X
Problèmes aux reins : nausées, vomissements, enflure (mains, pieds ou tour des yeux), urine mousseuse, fatigue			X
Allongement de l'intervalle QT (un signal anormal du cœur) : évanouissement, convulsions ou crises d'épilepsie			X
Infections (y compris une pneumonie et une sepsie) : fièvre, frissons, grelottement, palpitations, respiration rapide			X
Déshydratation (bouche sèche, soif excessive) : soif, maux de tête, perte d'appétit, sensation de fatigue et de faiblesse, absence de sueur, baisse de la tension artérielle, diminution du volume d'urine, urine jaune foncé		X	
Infection urinaire (infection de l'appareil urinaire comprenant les reins, les uretères, la vessie et		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure pendant la miction (action d'uriner), mictions fréquentes, présence de sang dans l'urine, douleur au bassin, urine très odorante, urine trouble			
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur au haut de l'abdomen, fièvre, pouls rapide, nausées, vomissements, abdomen sensible au toucher		X	
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : douleur à la poitrine; sensation de pression, de lourdeur ou de serrement dans la poitrine; parfois douleur dans d'autres parties du corps, impression que la douleur s'étend du cœur vers les bras, le dos, le cou ou la mâchoire			X
PEU FRÉQUENT			
Ostéonécrose (problèmes graves des os de la mâchoire) : douleur dans la bouche, aux dents et/ou à la mâchoire, enflure ou ulcères dans la bouche, engourdissement de la mâchoire ou sensation de lourdeur dans la mâchoire, déchaussement d'une dent		X	
Dysfonctionnement du ventricule droit (faiblesse du muscle qui pompe le sang du côté droit du cœur) : enflure des jambes ou des chevilles, essoufflement, douleur ou inconfort à la poitrine, palpitations (battements cardiaques manqués, rapides ou forts), douleur ou inconfort dans la partie supérieure droite de l'abdomen			X
Tachycardie sinusale (fréquence cardiaque accrue [plus de			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
100 battements par minute]) : essoufflement, sensation de tête légère, étourdissements, douleur à la poitrine, mal de tête, palpitations (battements cardiaques manqués, rapides ou forts)			
Fibrillation ventriculaire (rythme cardiaque irrégulier) : douleur thoracique qui irradie dans le bras gauche, battements cardiaques rapides, étourdissements, nausées, essoufflement			X
RARE			
Insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe pas le sang aussi efficacement qu'il le devrait) : essoufflement, enflure des chevilles et des pieds			X
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) : maux de tête, convulsions, faiblesse, confusion, pression artérielle élevée, cécité ou changements de la vision, difficulté à réfléchir			X
TRÈS RARE			
Dissection artérielle : douleur intense et soudaine dans le dos, la poitrine ou l'abdomen			X
Anévrisme artériel (gonflement dans la paroi d'une artère pouvant se trouver dans la poitrine, les bras, les jambes, le cœur et le cerveau) : les symptômes seront différents selon l'emplacement; ils peuvent se manifester par une toux ou une toux sanglante, une douleur intense située haut dans le cou et dans le dos alors que vous ne vous êtes pas blessé, des			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
difficultés à avaler, une voix rauque, des pulsations inhabituelles dans la poitrine ou l'abdomen.			
Cholécystite (inflammation de la vésicule biliaire) : fièvre, nausées, douleur qui irradie à l'épaule ou dans le dos, douleur intense dans la partie supérieure droite de l'abdomen, vomissements			X

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

LENVIMA doit être conservé entre 15 et 30 °C.

N'utilisez pas de capsules LENVIMA dont la date de péremption est passée ou dont vous n'avez plus besoin. Consultez votre professionnel de la santé ou votre pharmacien pour savoir comment vous en débarrasser de façon sécuritaire.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur LENVIMA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le

site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.eisai.ca, ou peut être obtenu en composant le 1-877-873-4724.

Le présent feuillet a été rédigé par Eisai limitée, Mississauga (Ontario) L5N 7K2.

Dernière révision : mai 2025

LENVIMA® est une marque déposée appartenant à Eisai R&D Management Co., Ltd.