Paris, 31 mars 2016 – Le laboratoire Eisai, engagé dans le développement de produits innovants dans des domaines thérapeutiques où les besoins médicaux restent insatisfaits, notamment en oncologie ou neurologie, annonce le lancement en France de Lenvima ®

(lenvatinib), un traitement pour les personnes atteintes du cancer de la thyroïde différencié métastatique ou localement avancé réfractaire à l'iode radioactif (CTD réfractaire à l'IRA) et progressif.
1

Le cancer de la thyroïde avancé est une pathologie ayant un pronostic défavorable, difficile à traiter, et Lenvima ®

représente une importante avancée pour les patients en France.

Cancer de la thyroïde : peu de solutions pour les patients réfractaires aux traitements classiques

Le cancer de la thyroïde se forme dans la glande thyroïde, située à la base du cou près de la trachée. [i] Il touche plus fréquemment les femmes que les hommes et la plupart des patients sont diagnostiqués vers la quarantaine ou la cinquantaine. [iii]

Le cancer de la thyroïde touche plus de 52 000 personnes en Europe chaque année. [iii] L'incidence du cancer de la thyroïde a connu une augmentation significative au cours de la dernière décennie, elle est de 69 % chez les hommes et 65 % chez les femmes. [iv] Les cancers de la thyroïde les plus fréquents sont papillaires et folliculaires (y compris les cancers à cellules de Hürthle), sont du type «cancers de la thyroïde différenciés» (CTD); ils représentent environ 90 % des cancers de la thyroïde.

[v]

Les autres sont classés comme médullaires (5 – 7 % des cas) ou anaplasiques (1 – 2 % des cas).

[vi]

.

[vii]

Bien que le cancer de la thyroïde soit relativement rare, au cours des dernières décennies, l'incidence de la maladie a augmenté rapidement sur toute l'Europe, [viii] · [ix] avec environ 6 600 personnes atteintes en

France chaque année. [8]

Lenvima® (lenvatinib) : un inhibiteur de tyrosine kinases (ITK) agissant par liaison de type V

Le lenvatinib, découvert et développé par Eisai, est un traitement ciblé moléculaire tri-spécifique par voie orale qui permet une importante sélectivité et un mode de liaison différent des autres inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK). Le lenvatinib est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la thyroïde différencié (CTD) (papillaire, folliculaire, à cellules de Hürthle), localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif (IRA) et progressif. [x]

Le lenvatinib inhibe simultanément les activités de plusieurs molécules différentes dont les récepteurs du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGFR), les récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR), RET, KIT et les récepteurs du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR). Cela fait potentiellement de lenvatinib le premier ITK qui inhibe à la fois les activités kinases du FGFR 1-4 et du VEGFR 1-3. [xi] · [xii] De plus, il s'avère que le lenvatinib possède un nouveau mode d'inhibition de kinase de type V qui est différent des agents existants [xiii] · [xiv]

Résultats de l'étude SELECT : 18,3 mois de survie sans progression

SELECT est une étude multicentrique randomisée en double aveugle chez les patients atteints de CTD réfractaire à l'IRA et progressif. (n=392). [i] Le lenvatinib dans cette étude a montré une survie sans progression médiane considérable et inégalée de 18,3 mois contre 3,6 mois pour le placebo (risque relatif [RR] 0,21 ; intervalle de confiance à 99 % 0,14-0,31, p

Les six événements indésirables liés au traitement (EILT) de tous grades les plus fréquents ont été l'hypertension artérielle (67,8 %), des diarrhées (59,4 %), la fatigue (59,0 %), une diminution de l'appétit (50,2 %), une perte de poids (46,4 %) et des nausées (41,0 %). Les EILT de grade 3 ou plus (selon les critères CTCAE) étaient l'hypertension artérielle (41,8 %), une protéinurie (10,0 %), une perte de poids (9,6 %), des diarrhées (8,0 %) et une diminution de l'appétit (5,4 %).

Les analyses de sous-groupes présentées lors de la réunion annuelle de l'Association Européenne de Recherches sur la Glande Thyroïde en septembre 2014 ont montré que le lenvatinib maintient son bénéfice en termes de SSP dans tous les sous-groupes prédéfinis de patients atteints d'un cancer de la thyroïde différencié réfractaire à l'iode radioactif progressif. En particulier, le bénéfice sur la SSP observé chez 195 patients des essais en Europe (lenvatinib n=131 et placebo n=64) était similaire à la SSP de la population globale de l'étude (HR=0,24, [IC à 95 % = 0,16–0,35]). La SSP médiane avec le lenvatinib était de 18,7 mois contre 3,7 mois avec le placebo. [ii]

Deux récentes analyses complémentaires de l'étude SELECT ont été présentées au Congrès de l'Endocrine Society en 2015 (ENDO).

La première analyse décrit les résultats de la phase d'extension en ouvert de l'étude SELECT dont l'objectif était d'évaluer le changement de groupe des patients sous placebo passés en période optionnelle de traitement en ouvert sous lenvatinib (cross over). Les résultats soulignent que les patients sous placebo ayant changé de groupe ont atteint une SSP médiane de 12,4 mois lors du traitement en ouvert par le lenvatinib.

Bien que les effets indésirables aient été conséquents, ceux-ci ont généralement pu être pris en charge au moyen de médicaments, d'interruptions du traitement et de réductions de la dose. [iii]

La deuxième analyse a examiné le lien entre les anomalies thyroïdiennes et leurs effets sur les résultats de l'étude SELECT en matière de sécurité et d'efficacité. Elle montre que, bien que l'élévation des taux de thyréostimuline (TSH, thyroid-stimulating hormone) ait constitué une complication fréquente, son lien direct avec le traitement par le lenvatinib n'a pas été établi et rien n'indique que les taux de TSH aient une influence sur la réponse de la tumeur au traitement par le lenvatinib. [iii]

---

[i] Schlumberger M *et al.* Lenvatinib versus placebo in radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *NEJM* 2015; 372: 621-630. Available at http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1406470 Accessed: November 2015

Bibliographie

[1] SPC Lenvima®. Available at: http://www.ema.europa.eu . Accessed: November 2015

[1] National Cancer Institute at the National Institute of Health. Available at: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/thyroid/Patient/page1/AllPages#1 . Accessed: November 2015

[1] Brito J *et al. BMJ* 2013; 347

[1] EUCAN. Thyroid Cancer: Estimated incidence, mortality & prevalence for both sexes, 2012. Available at: http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=35 Accessed: November 2015

[1] Cancer Research UK. Thyroid cancer incidence statistics. Available at:

http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/thyroid/incidence/uk-thyroid-cancer-incidence-statistics . Accessed: November 2015

[1] Gild M et al. Multikinase inhibitors: a new option for the treatment of thyroid cancer. *Nature Reviews Endocrinology.* 2011; 7: 617–624

[1] National Cancer Institute. Medullary Thyroid Cancer. http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/thyroid/HealthProfessional/page7 . Accessed: November 2015

[1] Thyroid Cancer Basics. 2011. Available at: www.thyca.org . Accessed: November 2015

[1] EUCAN. Thyroid Cancer: Estimated incidence, mortality & prevalence for both sexes, 2012. Available at: http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=35 Accessed: November 2015

[1] Kilfoy BA *et al. Cancer Causes Control.* 2009 Jul;20(5):525-31

[1] SPC Lenvima®. Available at: http://www.ema.europa.eu . Accessed: November 2015

[1] Matsui J, *et al. Clin Cancer Res* 2008;14:5459-65

[1] Matsui J, *et al. Int J Cancer* 2008;122:664-71

[1] Okamoto K, *et al.* Distinct Binding Mode of Multikinase Inhibitor Lenvatinib Revealed by Biochemical Characterization. *ACS Med. Chem. Lett* 2015;6:89-94

[1] Wu P. Small-molecule kinase inhibitors: an analysis of FDA-approved drugs. *Drug Discovery Today*, July 2015; 1-6

[1] Schlumberger M *et al.* Lenvatinib versus placebo in radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *NEJM* 2015; 372: 621-630. Available at http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1406470 Accessed: November 2015

Agence 131 , l'unique agence de recrutement qui propose aux DRH et dirigeants d'entreprises, des **candidatures de surdoués**