

## CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (CPC)

LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion

### RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE N°1

Période du 07.04.2022 au 06.10.2022

#### I. INTRODUCTION

La spécialité LUTATHERA bénéficie d'un Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC) dans les indications suivantes :

- Phéochromocytome/paragangliome (PPGL) métastatique ou localement avancé inopérable, progressif ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine sur l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine, en relation avec les résultats de la TEP au FDG et/ou à la FDOPA et après échec ou contre-indication d'un traitement par métaiodobenzylguanidine-(I131) et sur proposition de la RCP nationale COMETE. **(Indication 1)**
- Tumeur neuroendocrine bronchique, métastatique ou localement avancée inopérable, progressive ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine sur l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine, en relation avec les résultats de la TEP au FDG et après échec ou contre-indication d'un traitement par évérolimus et sur proposition de la RCP nationale RENATEN. **(Indication 2)**
- Tumeur neuroendocrine thymique, métastatique ou localement avancée inopérable, progressive ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine sur l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine, en relation avec les résultats de la TEP au FDG et sur proposition de la RCP nationale RENATEN. **(Indication 3)**
- Tumeur neuroendocrine (TNE) y compris une TNE de primitif inconnu, NE correspondant PAS à l'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) à savoir les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE GEP), métastatique ou localement avancée inopérable, progressive ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine sur l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine en relation avec les résultats de la TEP au FDG et à la FDOPA et sur proposition de la RCP nationale RENATEN. **(Indication 4)**
- Méningiome de tous grades, exprimant les récepteurs de la somatostatine de type 2 lors de l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine, après échec du traitement de référence (chirurgie, radiothérapie/radiochirurgie) ou impossibilité de le mettre en œuvre (lésions multiples, lésions inaccessibles), sur proposition de la RCP nationale OMEGA. **(Indication 5).**

Ce CPC a été octroyé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) le 5 avril 2022 et a débuté le 7 avril 2022. Ce résumé du 1<sup>er</sup> rapport de synthèse couvre la période du 7 avril 2022 au 6 octobre 2022.

## II. DONNEES RECUEILLIES

### II.1. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

#### Caractéristiques des prescripteurs

Au cours de la période, 20 médecins issus de 16 centres hospitaliers (8 CLCC et 8 CHU) ont inclus au moins un patient dans le CPC. Il s'agit tous de médecins spécialisés en médecine nucléaire. Ces médecins provenaient principalement de la région Ile de France (5 médecins, 25%) et de la région Pays de la Loire (4 médecins, 20%).

#### Suivi des patients

- 38 patients ont été inclus dans le CPC conformément aux indications du CPC :
  - o 3 patients (8,1 %) dans l'indication 1 (Phéochromocytome/paragangliome (PPGL)),
  - o 9 patients (24,3 %) dans l'indication 2 (Tumeur neuroendocrine bronchique),
  - o 2 patients (5,4 %) dans l'indication 3 (Tumeur neuroendocrine thymique),
  - o 12 patients (32,4 %) dans l'indication 4 (Autre tumeur neuroendocrine (TNE)),
  - o 11 patients (29,7 %) dans l'indication 5 (Méningiome),
  - o 1 patient dont l'indication n'a pas été précisée (les analyses suivantes étant présentées selon l'indication, ce patient n'est pas décrit ultérieurement).
- Des données de suivi ont été reçues pour 16 patients, 21 fiches de suivi (14 post cycle 1, 6 post cycle 2 et 1 post cycle 3) et 2 fiches de fin de traitement.
- A ce stade la durée d'exposition au traitement est inférieure à 6 mois pour tous les patients, avec une majorité de patients traités depuis moins de 3 mois. Au cours de la période, 2 patients ont arrêté définitivement le traitement pour progression de la maladie (1 patient traité pour l'indication 3 (TNE thymique) et 1 patient traité pour l'indication 5 (Méningiome)).

#### Caractéristiques générales des patients

Les caractéristiques générales des patients inclus dans le CPC sont présentées ci-dessous :

		Indication 1 N = 3	Indication 2 N = 9	Indication 3 N = 2	Indication 4 N = 12	Indication 5 N = 11
Sexe	N	3	9	2	12	11
	Féminin	0 (0%)	3 (33%)	0 (0%)	10 (83%)	7 (64%)
	Masculin	3 (100%)	6 (67%)	2 (100%)	2 (17%)	4 (36%)
Âge à l'inclusion (années)	N	3	9	1	12	11
	Données manquantes [a]	0	0	1	0	0
	Moyenne ± ET	45.6 ± 3.0	63.2 ± 12.8	59.6 ± .	57.6 ± 15.4	62.5 ± 13.7
	Médiane	44.9	63.1	59.6	56.6	62.7
	Q1 ; Q3	43.0 ; 48.9	59.7 ; 69.1	59.6 ; 59.6	54.3 ; 69.5	57.7 ; 72.0
	Min ; Max	43 ; 49	34 ; 79	60 ; 60	24 ; 78	30 ; 79

## **Caractéristiques de la maladie**

### **Caractéristiques générales de la maladie à l'initiation du traitement**

Parmi les 3 patients concernés par l'indication 1 (Phéochromocytome/paragangliome (PPGL)), le score PASS a été renseigné pour un seul patient et était d'une valeur  $\geq 4$  indiquant une tumeur à potentiel métastatique. Le stade de la maladie était métastatique à distance pour 2 patients et localement avancé pour un patient. Aucun patient ne présentait de cœur carcinoïde (complication d'une atteinte cardiaque secondaire à la tumeur). Le seul patient pour lequel le résultat de l'index de marquage par le Ki-67 était renseigné avait un résultat de 10 %.

Parmi les 9 patients concernés par l'indication 2 (TNE bronchique), on retrouve 6 patients atteints d'une tumeur de classe anatomopathologique dite « Typique » (67 %) et 3 patients atteints d'une tumeur classifiée d'« Atypique » (33 %). Le stade de la maladie était métastatique à distance pour l'ensemble des 9 patients. Parmi ces 9 patients, un seul patient présentait une complication de cœur carcinoïde. Enfin, l'index de marquage par le Ki-67 renseigné pour les 9 patients montrait un résultat moyen de  $9,2 \pm 15,9$  % avec des résultats allant de 1 à 50 %.

Les résultats concernant les caractéristiques générales de la maladie à l'initiation n'étaient disponibles que pour un des deux patients concernés par l'indication 3 (TNE thymique). On retrouve donc un patient atteint d'une tumeur atypique et de stade métastatique à distance. Le patient ne présentait pas de cœur carcinoïde et le résultat du marquage par le Ki-67 était de 25 %.

Pour l'indication 4 (Autre TNE) qui concerne 12 patients, les localisations du primitif sont variées. On retrouve le pancréas pour 3 patients (25 %) (tous de grade 3), le pré-sacré pour 2 patients (16 %), le tube digestif, le foie et le rein pour respectivement 3 autres patients et une localisation du primitif inconnue pour les 4 derniers patients (33 %). Le grade OMS de ces tumeurs (défini sur la base de la différenciation morphologique, l'index mitotique et l'index Ki-67) était de grade 1 pour 1 patient (8 %), grade 2 pour 6 patients (50 %) et de grade 3 pour 5 patients (42 %). Le stade de la maladie était métastatique à distance pour l'ensemble des 12 patients. Parmi ces 12 patients, 2 patients présentaient une complication de cœur carcinoïde. Enfin, l'index de marquage par le Ki-67 renseigné pour l'ensemble des 12 patients montrait un résultat moyen de  $18,6 \pm 15,7$  % avec des résultats allant de 2 à 40 %.

Parmi les 11 patients concernés par l'indication 5 (Méningiome), le grade OMS était de grade 1 pour 2 patients (18 %), grade 2 pour 5 patients (45 %) et de grade 3 pour 4 patients (36 %). Le stade de la maladie était localement avancé pour l'ensemble des 11 patients. Aucun patient ne présentait de cœur carcinoïde. Enfin, l'index de marquage par le Ki-67 renseigné pour 6 patients, montrait un résultat moyen de  $7,0 \pm 6,0$  % avec des résultats allant de 0 à 15 %.

### **Examen clinique à l'initiation du traitement**

Parmi les 3 patients traités pour l'indication 1 (Phéochromocytome/paragangliome (PPGL)), 2 patients (67 %) souffraient d'un syndrome sécrétoire.

Parmi les 9 patients traités pour l'indication 2 (TNE bronchique), 3 patients (38 %) (sur les 8 patients pour lesquels la donnée a été précisée) souffraient d'un syndrome sécrétoire.

Parmi les 2 patients traités pour l'indication 3 (TNE thymique), les données disponibles pour un seul patient précisent que ce patient n'était pas atteint de syndrome sécrétoire.

Parmi les 12 patients traités pour l'indication 4 (Autre tumeur TNE), 3 patients (27 %) (sur les 11 patients pour lesquels la donnée a été précisée) souffraient d'un syndrome sécrétoire.

Parmi les 11 patients traités pour l'indication 5 (Méningiome), aucun patient (sur les 9 patients pour lesquels la donnée a été précisée) ne souffrait de syndrome sécrétoire. En revanche, 9 patients (82%) présentaient des troubles neurologiques, visuels ou olfactifs et 1 patient (9 %) était atteint de crises d'épilepsies contrôlées par traitement. Enfin, 3 patients (27 %) étaient traités par corticothérapie.

### Traitements antitumoraux antérieurs

Les données relatives aux traitements antitumoraux antérieurs (chirurgie, traitement radiologique interventionnel, radiothérapie externe, thérapie ciblée et radiothérapie interne vectorisée (RIV)) sont présentées pour chaque indication dans la table ci-dessous.

A noter qu'une RIV par LUTATHERA antérieure au CPC a été reportée pour 7 patients (1 patient de l'indication 2 (Tumeur neuroendocrine bronchique), 5 patients de l'indication 4 (Autre tumeur neuroendocrine (TNE)) et 1 patient de l'indication 5 (Méningiome)). La RIV a été arrêtée en raison d'une fin programmée (après 4 cycles de traitement) pour 5 patients et était toujours en cours dans le cadre du CPC pour 2 patients.

		Indication 1 N = 3	Indication 2 N = 9	Indication 3 N = 2	Indication 4 N = 12	Indication 5 N = 11	
Chirurgie	N	2	4	1	5	9	
	Données manquantes	1	5	1	7	2	
	Primitif et Autre	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	
	Primitif et Métastases	1 (50%)	0 (0%)	1 (100%)	2 (40%)	0 (0%)	
	Autre	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)	
	Primitif	1 (50%)	4 (100%)	0 (0%)	2 (40%)	8 (89%)	
Traitement radiologique interventionnel	N	1	5	0	2	1	
	Données manquantes	2	4	2	10	10	
	Chimioembolisation et Autre	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Radiofréquence et Chimioembolisation	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Embolisation	0 (0%)	2 (40%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	
	Chimioembolisation	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	
Autre	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
Radiothérapie externe	N	0	2	1	1	11	
	Données manquantes	3	7	1	11	0	
	Radiothérapie externe	0 (0%)	2 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	11 (100%)	
	Autre	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Thérapie ciblée	N	1	7	1	7	4	
	Données manquantes	2	2	1	5	7	
	Inhibiteur de la protéine kinase et Autre	0 (0%)	3 (43%)	1 (100%)	2 (29%)	4 (100%)	
	Autre	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (43%)	0 (0%)	
Inhibiteur de la protéine kinase	1 (100%)	4 (57%)	0 (0%)	2 (29%)	0 (0%)		
RIV							
	RIV par LUTATHERA	N	3	9	2	12	11
		Non	3 (100%)	8 (89%)	2 (100%)	7 (58%)	10 (91%)
	Oui	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)	5 (42%)	1 (9%)	

		Indication 1 N = 3	Indication 2 N = 9	Indication 3 N = 2	Indication 4 N = 12	Indication 5 N = 11
RIV autre que LUTATHERA	N	3	9	2	12	11
	Non	3 (100%)	9 (100%)	2 (100%)	12 (100%)	11 (100%)
	Oui	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

## **II.2. Conditions d'utilisation du médicament**

La posologie de LUTATHERA recommandée est de 4 administrations de 7 400 MBq chacune. L'intervalle de temps recommandé entre chaque administration est de 8 semaines (+/- 1 semaine) avec un maximum de 4 cycles.

Toutes les injections respectent la posologie recommandée (minimum à 6960 MBq et maximum à 7640 MBq). On note 2 injections pour deux patients qui ont eu lieu dans un délai supérieur à 9 semaines après la dernière injection et une injection dans un délai inférieur à 7 semaines.

Les données relatives à la durée d'exposition au traitement et les raisons d'arrêt de traitement ont déjà été présentées dans la section II.1, Suivi des patients.

En conclusion, les conditions d'utilisation de LUTATHERA dans le cadre du CPC sont conformes à celles prévues dans le PUT. Aucun écart significatif n'est à signaler.

## **II.3. Données de suivi**

### **Meilleure réponse**

A ce stade du CPC, peu de données d'évaluations radiologiques sont disponibles. En effet, l'examen radiologique n'est pas réalisé de manière systématique après chaque 1<sup>ère</sup> injection mais plutôt après quelques cycles de traitement, le temps de pouvoir mesurer l'effet du traitement à moyen terme. Les quelques données disponibles montrent qu'actuellement la meilleure réponse obtenue au cours du suivi est une stabilisation pour 1 patient de l'indication 2 (Tumeur neuroendocrine bronchique) et 1 stabilisation et 1 progression respectivement pour 2 patients de l'indication 5 (Méningiome).

### **Examen clinique**

Indication 1 (Phéochromocytome/paragangliome (PPGL)) et Indication 2 (TNE bronchique), aucun syndrome sécrétoire n'a été rapporté au cours du suivi parmi les patients avec des données de suivi (respectivement 2 patients dans chaque indication).

Aucune fiche de suivi n'a été reçue pour les patients recevant LUTATHERA dans l'indication 3 (TNE thymique).

Pour l'indication 4 (Autre TNE), parmi les 3 patients qui présentaient un syndrome sécrétoire à l'initiation du traitement, on retrouve :

- un patient qui a une stabilité du syndrome sécrétoire après le cycle 1 puis une diminution après le cycle 2,
- un patient qui a une diminution après le cycle 2 (information post cycle 1 non disponible),
- un patient avec une stabilité post cycle 1.

A noter également, l'apparition d'un syndrome sécrétoire non présent à l'initiation et augmenté après le cycle 1 pour un patient.

Aucun syndrome sécrétoire n'a été rapporté au cours du suivi pour les patients atteints d'un méningiome (Indication 5).

Après la 1ère injection, les troubles neurologiques, visuels ou olfactifs mentionnés pour 5 patients montraient une stabilité des troubles pour 4 patients et une diminution pour 1 patient. De la même façon, la corticothérapie rapportée pour 3 patients était stable pour 2 patients et diminuée pour 1 patient.

Les troubles neurologiques, visuels ou olfactifs rapportés respectivement pour 2 patients après la 2ème injection et pour 1 patient après la 3ème injection étaient stables.

### **Analyses de survie**

A la date de rédaction du rapport, le faible nombre de données de suivi collectées ne permet pas de décrire la survie sans progression des patients traités par LUTATHERA dans le cadre du CPC.

### **II.4. Données nationales de pharmacovigilance**

Entre le 7 avril 2022 et le 6 octobre 2022, au total 4 cas ont été identifiés chez des patients dont l'indication rapportée était celle du CPC ou insuffisamment précise pour être celle du CPC ou de l'AMM :

- 3 cas déclarés aux autorités de santé via un CRPV rapportant chacun 1 effet indésirable, dont 2 patients ont présenté un EI grave. Tous les cas rapportés aux CRPV ont été considérés comme reliés au traitement.
- 1 cas déclaré à Novartis, considéré comme non relié au traitement. Il s'agit d'une progression de la maladie chez un patient traité dans l'indication méningiome.

Aucun patient n'a présenté d'EI d'évolution fatale.

Au total, 3 effets indésirables ont été rapportés :

- 2 effets indésirables graves : « pancytopénie »\* et « neutropénie »
- 1 effet indésirable non grave : « réaction liée à la perfusion »\*

Les effets indésirables « pancytopénie », « neutropénie » et « réaction liée à la perfusion » sont des effets attendus dans le CDS.

Un seul cas comportant 1 EI a conduit à l'arrêt du traitement. Il s'agit du cas non grave et attendu de réaction liée à la perfusion\* (arrêt temporaire ou définitif non précisé). L'évènement a été rapporté comme résolu.

Aucune situation particulière n'a été rapportée durant la période.

Les données de sécurité revues étaient cohérentes avec le profil de sécurité connu et décrit dans le RCP du LUTATHERA. Aucun signal de sécurité n'a été nouvellement détecté.

\* Suite à des données obtenues après la date de clôture des données pour ce rapport, les 2 cas rapportés aux CRPV mentionnant les Els « pancytopenie » et « réaction liée à la perfusion » ne concernent pas des patients traités dans les indications du CPC. Cette information sera prise en compte dans le prochain rapport.

### III. CONCLUSION

Les données recueillies dans ce premier rapport de synthèse ont permis d'établir une description de la population ayant bénéficié du traitement LUTATHERA dans le cadre des 5 indications prévues dans le CPC. Depuis la mise en place de ce CPC, le 7 avril 2022 jusqu'au 6 octobre 2022, 38 patients ont été inclus et traités par LUTATHERA. Parmi ces 38 patients, 2 ont arrêté le traitement prématurément pour progression de la maladie (arrêt documenté par une fiche d'arrêt). Dans l'ensemble, les premières données collectées montrent que LUTATHERA a été utilisé conformément au PUT-SP et au RCP du produit.

Au vu des données de pharmacovigilance recueillies dans le cadre de ce CPC, le profil de tolérance du LUTATHERA reste conforme au Protocole d'Utilisation Thérapeutique et ses annexes, et son rapport bénéfice/risque n'est pas remis en cause.