

## CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (CPC)

LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion

### RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE N°2

Période du 07.10.2022 au 06.10.2023

#### 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 gastroentéropancréatiques (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 2<sup>ème</sup> rapport de synthèse couvre la période du 7 octobre 2022 au 6 octobre 2023.

## II. DONNEES RECUEILLIES

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

#### Caractéristiques des prescripteurs

##### Période (du 7 octobre 2022 au 6 octobre 2023)

Au cours de la période, 44 médecins issus de 24 centres hospitaliers (12 CLCC, 11 CHU et 1 CHG) ont inclus au moins un patient dans le CPC. Il s'agit tous de médecins spécialisés en médecine nucléaire. Ces 44 médecins provenaient principalement de la région Occitanie (8 médecins, 18,2%), de la région Bretagne (6 médecins, 13,6%) et de la région Ile de France (6 médecins, 13,6%).

##### Cumul (du 7 avril 2022 au 6 octobre 2023)

Au cours du CPC, 53 médecins issus de 25 centres hospitaliers (13 CLCC, 11 CHU et 1 CHG) ont inclus au moins un patient dans le CPC.

Ces 53 médecins provenaient principalement de la région Ile de France (9 médecins, 17,0%), de la région Occitanie (8 médecins, 15,1%) et de la région Pays de la Loire (7 médecins, 13,2%).

#### Suivi des patients

##### Période

- 108 patients ont été inclus (fiche d'initiation et indication complétées) dans le CPC conformément aux indications du CPC :
  - o 4 patients (3,7 %) dans l'indication 1 (Phéochromocytome/paragangliome (PPGL)),
  - o 29 patients (26,9 %) dans l'indication 2 (Tumeur neuroendocrine bronchique),
  - o 1 patient (0,9 %) dans l'indication 3 (Tumeur neuroendocrine thymique),
  - o 39 patients (36,1 %) dans l'indication 4 (Autre tumeur neuroendocrine (TNE)),
  - o 35 patients (32,4 %) dans l'indication 5 (Méningiome).

##### Cumul

- 145 patients ont été inclus dans le CPC conformément aux indications du CPC :
  - o 7 patients (4,8 %) dans l'indication 1 (Phéochromocytome/paragangliome (PPGL)),
  - o 38 patients (26,2 %) dans l'indication 2 (Tumeur neuroendocrine bronchique),
  - o 3 patients (2,1 %) dans l'indication 3 (Tumeur neuroendocrine thymique),
  - o 51 patients (35,2 %) dans l'indication 4 (Autre tumeur neuroendocrine (TNE)),
  - o 46 patients (31,7 %) dans l'indication 5 (Méningiome).
- Des données de suivi ont été reçues pour 114 patients, 288 fiches de suivi (112 post-cycle 1, 83 post-cycle 2, 58 post-cycle 3 et 35 post-cycle 4) et 45 fiches de fin de traitement.
- A ce stade, 54 patients ont arrêté définitivement le traitement, les arrêts sont majoritairement des arrêts car « Toutes les visites et administrations prévues ont été effectuées » (35 patients, 65 %) et pour progression de la maladie (9 patients, 17 %).

## Caractéristiques générales des patients

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

### Période

		Indication 1 N = 4	Indication 2 N = 29	Indication 3 N = 1	Indication 4 N = 39	Indication 5 N = 35
Sexe	N	4	29	1	39	35
	Féminin	1 (25%)	12 (41%)	0 (0%)	21 (54%)	19 (54%)
	Masculin	3 (75%)	17 (59%)	1 (100%)	18 (46%)	16 (46%)
Âge à l'inclusion (années)	N	4	29	1	39	35
	Moyenne ± ET	56.2 ± 15.3	69.0 ± 10.2	51.8	58.7 ± 14.0	62.8 ± 13.6
	Médiane	55.0	72.7	51.8	60.7	63.0
	Q1 ; Q3	43.2 ; 69.2	63.3 ; 76.3	51.8 ; 51.8	50.4 ; 67.6	55.6 ; 74.8
	Min ; Max	42 ; 73	43 ; 81	52 ; 52	26 ; 79	29 ; 89

### Cumul

		Indication 1 N = 7	Indication 2 N = 38	Indication 3 N = 3	Indication 4 N = 51	Indication 5 N = 46
Sexe	N	7	38	3	51	46
	Féminin	1 (14%)	15 (39%)	0 (0%)	31 (61%)	26 (57%)
	Masculin	6 (86%)	23 (61%)	3 (100%)	20 (39%)	20 (43%)
Âge à l'inclusion (années)	N	7	38	3	51	46
	Moyenne ± ET	51.7 ± 12.3	67.6 ± 10.9	59.5 ± 7.6	58.4 ± 14.2	62.8 ± 13.5
	Médiane	44.9	71.6	59.6	60.1	62.9
	Q1 ; Q3	43.0 ; 65.9	62.6 ; 75.5	51.8 ; 67.0	52.2 ; 67.6	56.2 ; 73.7
	Min ; Max	42 ; 73	34 ; 81	52 ; 67	24 ; 79	29 ; 89

## Caractéristiques de la maladie

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

#### Période

- Indication 1 (Phéochromocytome/paragangliome (PPGL)) : 4 patients

Score PASS (N=1)	Stade actuel (N=4)	Cœur carcinoïde (N=4)	Ki-67 (en %) (N=4)
≤ 3 0 (0%)	Métastatique à distance 4 (100%)	Oui 1 (25%)	Moyenne ± ET 11.8 ± 13.0
≥ 4 1 (100%)	Localement avancé 0 (0%)	Non 3 (75%)	Médiane 8.0
			Q1, Q3 2.5 ; 21.0
			Min ; Max 1 ; 30

○ **Indication 2 (TNE bronchique) : 29 patients**

Type (N=28)		Stade actuel (N=29)		Cœur carcinoïde (N=28)		Ki-67 (en %) (N=28)	
Typique	13 (46%)	Métastatique à distance	27 (93%)	Oui	2 (7%)	Moyenne ± ET	8.3 ± 8.5
Atypique	15 (54%)	Localement avancé	2 (7%)	Non	19 (68%)	Médiane	5.5
				Non applicable	5 (18%)	Q1, Q3	3.0 ; 10.0
				Non connu	2 (7%)	Min ; Max	0 ; 43

○ **Indication 3 (Tumeur neuroendocrine thymique) : 1 patient**

Le patient inclus dans cette indication était atteint d'une tumeur atypique et de stade métastatique à distance. Le patient ne présentait pas de cœur carcinoïde et l'index de prolifération Ki-67 était de 2 %.

○ **Indication 4 (Autre TNE) : 39 patients**

Pour cette indication, les localisations du primitif sont variées :

- le pancréas (23 patients, 59 %)
- le rein (2 patients, 5 %)
- le tube digestif (2 patients, 5 %)
- l'hypophyse (2 patients, 5 %)
- l'estomac (1 patient, 3 %)
- l'intestin grêle (1 patient, 3 %)
- le pré-sacré (1 patient, 3 %)
- la thyroïde (1 patient, 3 %)
- une tumeur fibreuse à la jambe gauche (1 patient, 3 %)
- inconnue (5 patients, 13 %).

Grade OMS (N=39)		Stade actuel (N=38)		Cœur carcinoïde (N=36)		Ki-67 (en %) (N=39)	
G1	4 (10%)	Métastatique à distance	37 (97%)	Oui	1 (3%)	Moyenne ± ET	26.7 ± 15.2
G2	5 (13%)	Localement avancé	1 (3%)	Non	25 (69%)	Médiane	25.0
G3	30 (77%)			Non applicable	9 (25%)	Q1, Q3	20.0 ; 35.0
				Non connu	1 (3%)	Min ; Max	0 ; 80

○ **Indication 5 (Méningiome) : 35 patients**

Grade OMS (N=35)		Stade actuel (N=28)		Cœur carcinoïde (N=32)		Ki-67 (en %) (N=29)	
G1	8 (23%)	Métastatique à distance	2 (7%)	Oui	0 (0%)	Moyenne ± ET	10.3 ± 10.6
G2	20 (57%)	Localement avancé	26 (93%)	Non	8 (25%)	Médiane	8.0
G3	7 (20%)			Non applicable	24 (75%)	Q1, Q3	0.0 ; 15.0
				Non connu	0 (0%)	Min ; Max	0 ; 40

## Cumul

- **Indication 1 (Pheochromocytome/paragangliome (PPGL)) : 7 patients**

Score PASS (N=2)		Stade actuel (N=7)		Cœur carcinoïde (N=7)		Ki-67 (en %) (N=5)	
≤ 3	0 (0%)	Métastatique à distance	6 (86%)	Oui	1 (14%)	Moyenne ± ET	11.4 ± 11.3
≥ 4	2 (100%)	Localement avancé	1 (14%)	Non	6 (86%)	Médiane	10.0
						Q1, Q3	4.0 ; 12.0
						Min ; Max	1 ; 30

- **Indication 2 (TNE bronchique) : 38 patients**

Type (N=37)		Stade actuel (N=38)		Cœur carcinoïde (N=36)		Ki-67 (en %) (N=37)	
Typique	19 (51%)	Métastatique à distance	36 (95%)	Oui	3 (8%)	Moyenne ± ET	8.5 ± 10.5
Atypique	18 (49%)	Localement avancé	2 (5%)	Non	26 (72%)	Médiane	5.0
						Non applicable	5 (14%)
						Non connu	2 (6%)
						Q1, Q3	2.0 ; 10.0
						Min ; Max	0 ; 50

- **Indication 3 (Tumeur neuroendocrine thymique) : 3 patients**

Type (N=3)		Stade actuel (N=3)		Cœur carcinoïde (N=3)		Ki-67 (en %) (N=3)	
Typique	0 (0%)	Métastatique à distance	3 (100%)	Oui	0 (0%)	Moyenne ± ET	10.7 ± 12.5
Atypique	3 (100%)	Localement avancé	0 (0%)	Non	2 (67%)	Médiane	5.0
						Non applicable	1 (33%)
						Non connu	0 (0%)
						Q1, Q3	2.0 ; 25.0
						Min ; Max	2 ; 25

- **Indication 4 (Autre TNE) : 51 patients**

Pour cette indication, les localisations du primitif sont variées :

- le pancréas (26 patients, 51 %)
- le rein (3 patients, 6 %)
- le tube digestif (3 patients, 6 %)
- le pré-sacré (3 patient, 6 %)
- l'hypophyse (2 patients, 4 %)
- l'estomac (1 patient, 2 %)
- le foie (1 patient, 2 %)
- l'intestin grêle (1 patient, 2 %)
- la thyroïde (1 patient, 3 %)
- une tumeur fibreuse à la jambe gauche (1 patient, 3 %)
- inconnue (9 patients, 18 %).

Grade OMS (N=51)		Stade actuel (N=50)		Cœur carcinoïde (N=46)		Ki-67 (en %) (N=51)	
G1	5 (10%)	Métastatique à distance	49 (98%)	Oui	3 (7%)	Moyenne ± ET	24.8 ± 15.6
G2	11 (22%)	Localement avancé	1 (2%)	Non	30 (65%)	Médiane	25.0
G3	35 (69%)			Non applicable	12 (26%)	Q1, Q3	15.0 ; 35.0
						Non connu	1 (2%)
						Min ; Max	0 ; 80

○ **Indication 5 (Méningiome) : 46 patients**

Grade OMS (N=46)		Stade actuel (N=39)		Cœur carcinoïde (N=39)		Ki-67 (en %) (N=35)	
G1	10 (22%)	Métastatique à distance	2 (5%)	Oui	0 (0%)	Moyenne ± ET	9.8 ± 10.0
G2	25 (54%)	Localement avancé	37 (95%)	Non	8 (21%)	Médiane	8.0
G3	11 (24%)			Non applicable	31 (79%)	Q1, Q3	0.0 ; 15.0
				Non connu	0 (0%)	Min ; Max	0 ; 40

Examen clinique à l'initiation du traitement

La présence d'un syndrome sécrétoire à l'initiation du traitement par type d'indication est présentée dans les tables suivantes :

Période

		Indication 1 N = 4	Indication 2 N = 29	Indication 3 N = 1	Indication 4 N = 39	Indication 5 N = 35
Syndrome sécrétoire	N	4	29	1	39	35
	Non	2 (50%)	17 (59%)	1 (100%)	30 (77%)	35 (100%)
	Oui	2 (50%)	12 (41%)	0 (0%)	9 (23%)	0 (0%)

Parmi les 35 nouveaux patients traités pour l'indication 5 (Méningiome), 21 patients (60 %) présentait des troubles neurologiques, visuels ou olfactifs et 12 patients (34 %) étaient atteints de crises d'épilepsies dont 10 contrôlés par traitement et 2 modérément contrôlés par traitement. Enfin, 4 patients (11 %) étaient traités par corticothérapie.

Cumul

		Indication 1 N = 7	Indication 2 N = 38	Indication 3 N = 3	Indication 4 N = 51	Indication 5 N = 46
Syndrome sécrétoire	N	7	37	3	50	45
	Données manquantes	0	1	0	1	1
	Non	3 (43%)	22 (59%)	3 (100%)	37 (74%)	45 (100%)
	Oui	4 (57%)	15 (41%)	0 (0%)	13 (26%)	0 (0%)

Parmi les 46 patients traités pour l'indication 5 (Méningiome), 30 patients (65 %) présentait des troubles neurologiques, visuels ou olfactifs et 13 patients (28 %) étaient atteints de crises d'épilepsies dont 11 contrôlés par traitement et 2 modérément contrôlés par traitement. Enfin, 7 patients (15 %) étaient traités par corticothérapie.

## 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. L'intervalle de temps peut être étendu à 16 semaines en cas de toxicité.

La majorité des injections respectent la posologie recommandée de 7400 MBq, certaines injections sont faites à activité réduite conformément aux modifications posologiques recommandées dans le RCP lors de la présence d'effets indésirables. On note également que la majorité des injections sont réalisées dans l'intervalle de temps recommandé mais que certaines injections ont parfois eu lieu dans un délai supérieur à 9 semaines ou dans un délai inférieur à 7 semaines après la dernière injection

La durée d'exposition au traitement et le nombre total d'injections reçues sont présentés dans la table ci-dessous pour les patients ayant reçus les 4 administrations ou ayant arrêté le traitement :

		Indication 1 N = 2	Indication 2 N = 15	Indication 3 N = 2	Indication 4 N = 16	Indication 5 N = 19
Durée d'exposition au traitement (mois) [a]	N	2	15	1	15	19
	Données manquantes [b]	0	0	1*	1**	0
	Moyenne ± ET	3.0 ± 4.2	5.7 ± 3.8	13.0	5.7 ± 2.6	4.6 ± 1.9
	Médiane	3.0	5.5	13.0	5.5	5.5
	Q1 ; Q3	0.0 ; 5.9	1.8 ; 8.8	13.0 ; 13.0	5.4 ; 7.4	4.0 ; 5.9
	Min ; Max	0 ; 6	0 ; 12	13 ; 13	0 ; 10	0 ; 7
Nombre total d'administrations	N	2	15	2	16	19
	Moyenne ± ET	2.5 ± 2.1	3.3 ± 1.3	2.5 ± 2.1	3.3 ± 1.3	3.3 ± 1.1
	Médiane	2.5	4.0	2.5	4.0	4.0
	Q1 ; Q3	1.0 ; 4.0	2.0 ; 4.0	1.0 ; 4.0	2.5 ; 4.0	2.0 ; 4.0
	Min ; Max	1 ; 4	1 ; 4	1 ; 4	0 ; 4	1 ; 4

[a] Pour 6 patients, la durée d'exposition est à 0 car ces patients ont une date de première administration égale à leur date de dernière administration.

[b] Pour 2 patients, aucune donnée de suivi n'est disponible (\*un patient a reçu une injection mais n'a pas de fiche de suivi 1 et \*\*un patient est décédé avant l'administration de son traitement), la durée d'exposition n'est pas calculable pour ces patients.

Les données relatives aux 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-SP. Aucun écart significatif n'est à signaler.

## II.3. Données de suivi

### Meilleure réponse

Sur la base des données disponibles (en pratique courante, l'évaluation radiologique n'est pas réalisée de manière systématique après chaque injection mais plutôt à la fin des 4 cures), la meilleure réponse obtenue au cours du suivi est présentée dans la table ci-après par indication :

		Indication 1 N = 6	Indication 2 N = 34	Indication 3 N = 2	Indication 4 N = 34	Indication 5 N = 36
Meilleure réponse selon RECIST 1.1 ou RANO au cours du suivi	N	2	13	1	15	21
	Données manquantes	4	21	1	19	15
	Réponse complète (CR)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Réponse partielle (PR)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (20%)	1 (5%)
	Stabilisation (SD)	1 (50%)	12 (92%)	1 (100%)	8 (53%)	14 (67%)
	Progression (PD)	1 (50%)	1 (8%)	0 (0%)	4 (27%)	6 (29%)
	Non évaluable	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

### Examen clinique

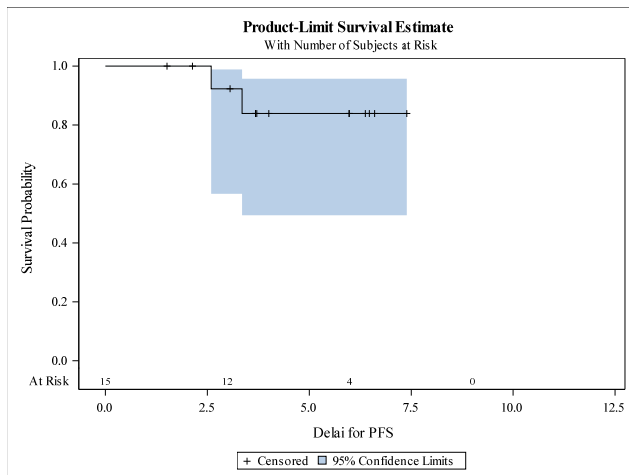
Dans l'ensemble et ce pour chaque indication, on note majoritairement une stabilité ou une diminution du syndrome sécrétoire lorsque ce dernier était présent au cours du suivi. A noter qu'aucun syndrome sécrétoire n'a été rapporté au cours du suivi pour les patients de l'indication 3 (TNE thymique) et ceux de l'indication 5 (Méningiome).

Spécifiquement pour les patients de l'indication 5 (Méningiome), les troubles neurologiques, visuels ou olfactifs mentionnés montraient majoritairement une stabilité des troubles après chacune des 4 injections respectivement pour 79 %, 75 %, 80 % et 60 % des patients. La présence de crises d'épilepsie rapportées chez quelques patients (pour 3 patients après l'injection 1, 1 patient après l'injection 3 et 2 patients après l'injection 4) était stabilisée ou diminuée pour l'ensemble des patients.

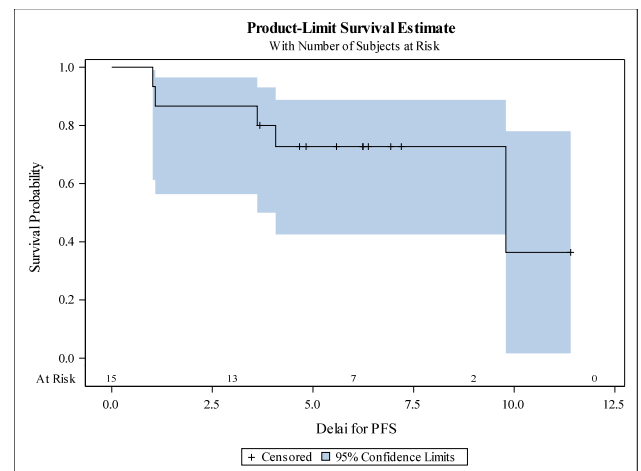
Enfin, le recours à la corticothérapie rapportée pour environ 30% des patients après chaque injection était majoritairement stable ou diminué avec toutefois quelques augmentations rapportées après la 2<sup>ème</sup> injection.

### Analyses de survie

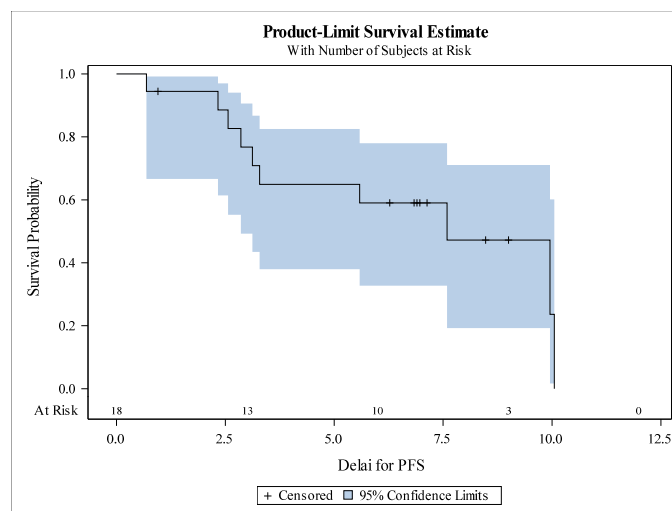
A la date de rédaction du rapport, le faible nombre de données de suivi collectées ne permet pas de décrire la survie sans progression des patients traités par LUTATHERA dans l'indication 1 Phéochromocytome/paragangliome (PPGL) et dans l'indication 3 (Tumeur neuroendocrine thymique). Les courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression sont présentées pour les autres indications, toutefois les résultats sont à prendre avec précaution du fait des effectifs analysés relativement faibles.



Indication 2 (TNE bronchique)



Indication 4 (Autre TNE)



Indication 5 (Méningiome)

## II.4. Données nationales de pharmacovigilance

### Période

Entre le 7 octobre 2022 et le 6 octobre 2023, au total 9 cas (8 cas initiaux et 1 follow-up) 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 non graves, tous étant des cas initiaux
- 6 cas graves, dont 5 cas initiaux et 1 follow-up de cas
- 1 cas initial d'évolution fatale mais les évènements ayant entraîné le décès ne sont pas considérés comme reliés au traitement,
- 3 cas initiaux ayant conduit à une modification / interruption / arrêt du traitement.

L'ensemble des effets indésirables déclarés sur la période est présenté ci-dessous par SOC et PT en fonction de la gravité et du caractère attendu/inattendu.

SOC MedDRA  PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
<b>Affections endocriniennes</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
Syndrome carcinoïde	0	1	0	0	0	1
Apoplexie hypophysaire	0	1	0	0	0	1
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
Utilisation du produit dans une indication non approuvée.	0	0	0	1	0	1
<b>Affections du système nerveux</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
Céphalée	0	0	1	0	1	0
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
Insuffisance rénale aigue	1	0	0	0	1	0
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
Bronchospasme	0	1	0	0	0	1
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
Alopécie	0	0	0	1*	0	1*
Prurit	0	0	1	0	1	0
Rash prurigineux	0	0	0	1*	0	1*
<b>Affections vasculaires</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
Hémorragie	0	1	0	0	0	1
<b>TOTAL</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>7</b>

\* EI listé dans le CDS – Pour les cas rapportés aux CRPV (cas spontanés), les EI sont toujours considérés inattendus vs CDS s'ils sont rapportés dans une indication hors-AMM.

Parmi les 9 cas reçus sur la période, 3 cas ont nécessité une action vis-à-vis du traitement :

- 2 cas ont conduit à l'arrêt définitif du traitement :
  - Un cas grave de bronchospasme dont l'évolution a été rapportée comme résolue.
  - Un cas grave de syndrome carcinoïde associé à d'autres événements indésirables non reliés au traitement (sepsis et syndrome de défaillance multiviscérale) ayant entraîné le décès.
- 1 cas a conduit à une interruption temporaire de traitement :
  - Un cas grave d'insuffisance rénale aiguë ayant entraîné une hospitalisation et dont l'évolution était en voie d'amélioration au moment de la notification.

Sur la période, un seul cas d'évolution fatale a été rapporté. Cependant la cause du décès, un sepsis associé à un syndrome de défaillance multiviscérale, n'a pas été considérée reliée au traitement par Lutathera.

#### Cumul

Les informations au cumul sont identiques à celles présentées dans la section précédente sur la période hormis la présence d'un EI grave supplémentaire (« neutropénie ») présenté lors du précédent rapport.

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.

### **III. CONCLUSION**

Les données recueillies dans ce second 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, du 7 avril 2022 jusqu'au 6 octobre 2023, 145 patients ont été inclus et traités par LUTATHERA : 35 % dans l'indication 4 « TNE ne correspondant pas à l'indication de l'AMM », 32 % dans l'indication 5 « Méningiome », 26 % dans l'indication 2 « TNE bronchique », 5 % dans l'indication 1 « Phéochromocytome/paragangliome » et 2 % dans l'indication 3 « TNE thymique ». Parmi ces 145 patients, 24 % ont reçu les 4 administrations recommandées dans le RCP et 13% ont arrêté prématurément le traitement dont la moitié en raison d'une progression de la maladie. Dans l'ensemble, les 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 profil de tolérance connu tel que décrit dans le RCP. Son rapport bénéfique/risque n'est pas remis en cause.