

## CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (CPC)

LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion

### RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE N°3

Période du 07.10.2023 au 06.10.2024

#### I. INTRODUCTION

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a établi un cadre de prescription compassionnelle (CPC) pour LUTATHERA, 370 MBq/mL, solution pour perfusion, 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 par tomographie par émission de positons (TEP) des récepteurs de la somatostatine, en relation avec les résultats de la TEP au 2-désoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) et/ou à la fluorodopa (FDOPA) et après échec ou contre-indication d'un traitement par métaiodobenzylguanidine-(I131) et sur proposition de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire nationale COMETE. **(Indication 1)**
- Tumeur neuroendocrine (TNE) 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 Réunion de Concertation Pluridisciplinaire 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 Réunion de Concertation Pluridisciplinaire nationale RENATEN. **(Indication 3)**
- Tumeur neuroendocrine 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 Réunion de Concertation Pluridisciplinaire 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 Réunion de Concertation Pluridisciplinaire nationale OMEGA. **(Indication 5).**

La mise à disposition de ce médicament dans le cadre de prescription compassionnelle a démarré le 7 avril 2022. Ce résumé du 3<sup>ème</sup> rapport de synthèse couvre la période du 7 octobre 2023 au 6 octobre 2024.

## II. DONNEES RECUEILLIES

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

#### Suivi des patients

##### Période

- 88 patients ont été inclus (fiche d'initiation et indication complétées) dans le CPC conformément aux indications du CPC :
  - 5 patients (5,7 %) dans l'indication 1 (Phéochromocytome/paragangliome (PPGL)),
  - 20 patients (22,7 %) dans l'indication 2 (TNE bronchique),
  - 0 patients (0,0 %) dans l'indication 3 (TNE thymique),
  - 33 patients (37,5 %) dans l'indication 4 (Autre TNE),
  - 30 patients (34,1 %) dans l'indication 5 (Méningiome).

##### Cumul

- 233 patients ont été inclus dans le CPC conformément aux indications du CPC :
  - 12 patients (5,2 %) dans l'indication 1 (Phéochromocytome/paragangliome (PPGL)),
  - 58 patients (24,9 %) dans l'indication 2 (TNE bronchique),
  - 3 patients (1,3 %) dans l'indication 3 (TNE thymique),
  - 84 patients (36,1 %) dans l'indication 4 (Autre TNE),
  - 76 patients (32,6 %) dans l'indication 5 (Méningiome).
- Des données de suivi ont été reçues pour 191 patients, 552 fiches de suivi (189 post-cycle 1, 152 post-cycle 2, 120 post-cycle 3 et 91 post-cycle 4) et 113 fiches de fin de traitement.
- A ce stade, 122 patients ont arrêté définitivement le traitement, les arrêts sont majoritairement des arrêts car « Toutes les visites et administrations prévues ont été effectuées » (95 patients, 78 %) et pour progression de la maladie (11 patients, 9 %).

Sur la période cumulée, pour les 122 patients ayant eu les 4 injections ou pour lesquels une fiche d'arrêt de traitement a été transmise, les durées d'exposition médianes étaient les suivantes :

- Indication 1 : 4,8 mois (min : 0, max : 6) ;
- Indication 2 : 5,5 mois (min : 0, max : 12) ;
- Indication 3 : 3,1 mois (min : 0, max : 6) ;
- Indication 4 : 5,6 mois (min : 0, max : 8) ;
- Indication 5 : 5,6 mois (min : 0, max : 9).

Le pourcentage de données manquantes est en moyenne de 7,74 %.

## Caractéristiques générales des patients

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

### Période

		Indication 1 N = 5	Indication 2 N = 20	Indication 3 N = 0	Indication 4 N = 33	Indication 5 N = 30
Sexe	N	5	20	-	33	30
	Féminin	4 (80%)	6 (30%)		19 (58%)	16 (53%)
	Masculin	1 (20%)	14 (70%)		14 (42%)	14 (47%)
Âge à l'inclusion (années)	N	5	20	-	33	30
	Moyenne $\pm$ ET	65.5 $\pm$ 19.7	68.8 $\pm$ 9.0		63.6 $\pm$ 13.7	65.8 $\pm$ 11.7
	Médiane	71.6	69.1		63.8	66.0
	Q1 ; Q3	45.9 ; 83.4	66.0 ; 74.8		57.4 ; 72.6	60.3 ; 74.2
	Min ; Max	43 ; 83	48 ; 83		37 ; 86	38 ; 84

### Cumul

		Indication 1 N = 12	Indication 2 N = 58	Indication 3 N = 3	Indication 4 N = 84	Indication 5 N = 76
Sexe	N	12	58	3	84	76
	Féminin	5 (42%)	21 (36%)	0 (0%)	50 (60%)	42 (55%)
	Masculin	7 (58%)	37 (64%)	3 (100%)	34 (40%)	34 (45%)
Âge à l'inclusion (années)	N	12	58	3	84	76
	Moyenne $\pm$ ET	57.4 $\pm$ 16.6	68.0 $\pm$ 10.2	59.5 $\pm$ 7.6	60.4 $\pm$ 14.2	64.0 $\pm$ 12.8
	Médiane	47.4	70.5	59.6	62.0	64.2
	Q1 ; Q3	43.7 ; 72.1	63.1 ; 75.5	51.8 ; 67.0	52.4 ; 71.6	57.0 ; 74.0
	Min ; Max	42 ; 83	34 ; 83	52 ; 67	24 ; 86	29 ; 89

## Caractéristiques de la maladie

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

#### Période

- Indication 1 (Phéochromocytome/paragangliome (PPGL)) : 5 patients

Score PASS (N=3)	Stade actuel (N=5)	Cœur carcinoïde (N=5)	Ki-67 (en %) (N=5)
≤ 3 0 (0%)	Métastatique à distance 3 (60%)	Oui 1 (20%)	Moyenne $\pm$ ET 24.8 $\pm$ 28.0
≥ 4 3 (100%)	Localement avancé 2 (40%)	Non 3 (60%)	Médiane 15.0
		Non connu 1 (20%)	Q1, Q3 1.0 ; 45.0
			Min ; Max 0 ; 63

○ **Indication 2 (TNE bronchique) : 20 patients**

Type (N=20)	Stade actuel (N=20)	Cœur carcinoïde (N=20)	Ki-67 (en %) (N=20)
Typique 7 (35%)	Métastatique à distance 20 (100%)	Oui 0 (0%)	Moyenne ± ET 8.8 ± 6.1
Atypique 13 (65%)	Localement avancé 0 (0%)	Non 16 (80%)	Médiane 8.0
		Non applicable 1 (5%)	Q1, Q3 3.5 ; 15.0
		Non connu 3 (15%)	Min ; Max 1 ; 20

○ **Indication 4 (Autre TNE) : 33 patients**

Pour cette indication, les localisations du primitif sont variées :

- le pancréas (17 patients, 52 %)
- le rein (2 patients, 6 %)
- le tube digestif (3 patients, 9 %)
- l'endomètre (1 patient, 3 %)
- la fente olfactive (1 patient, 3 %)
- l'ovaire (1 patient, 3 %)
- la peau (1 patient, 3 %)
- l'épiglote (1 patient, 3 %)
- inconnue (6 patients, 18 %).

Grade OMS (N=33)	Stade actuel (N=33)	Cœur carcinoïde (N=30)	Ki-67 (en %) (N=33)
G1 5 (15%)	Métastatique à distance 32 (97%)	Oui 0 (0%)	Moyenne ± ET 24.2 ± 18.7
G2 7 (21%)	Localement avancé 1 (3%)	Non 21 (70%)	Médiane 23.0
G3 21 (64%)		Non applicable 6 (20%)	Q1, Q3 5.0 ; 30.0
		Non connu 3 (10%)	Min ; Max 1 ; 80

○ **Indication 5 (Méningiome) : 30 patients**

Grade OMS (N=30)	Stade actuel (N=28)	Cœur carcinoïde (N=32)	Ki-67 (en %) (N=29)
G1 9 (30%)	Métastatique à distance 1 (4%)	Oui 0 (0%)	Moyenne ± ET 14.8 ± 17.0
G2 20 (67%)	Localement avancé 27 (96%)	Non 9 (32%)	Médiane 10.0
G3 1 (3%)		Non applicable 19 (68%)	Q1, Q3 6.0 ; 20.0
		Non connu 0 (0%)	Min ; Max 0 ; 90

## Cumul

- **Indication 1 (Phéochromocytome/paragangliome (PPGL)) : 12 patients**

Score PASS (N=5)	Stade actuel (N=12)	Cœur carcinoïde (N=12)	Ki-67 (en %) (N=10)
≤ 3 0 (0%)	Métastatique à distance 9 (75%)	Oui 2 (17%)	Moyenne ± ET 18.1 ± 21.4
≥ 4 5 (100%)	Localement avancé 3 (25%)	Non 9 (75%)	Médiane 11.0
		Non connu 1 (8%)	Q1, Q3 1.0 ; 30.0
			Min ; Max 0 ; 63

- **Indication 2 (TNE bronchique) : 58 patients**

Type (N=35)	Stade actuel (N=58)	Cœur carcinoïde (N=56)	Ki-67 (en %) (N=57)
Typique 26 (46%)	Métastatique à distance 56 (97%)	Oui 3 (5%)	Moyenne ± ET 8.6 ± 9.1
Atypique 31 (54%)	Localement avancé 2 (3%)	Non 42 (75%)	Médiane 5.0
		Non applicable 6 (11%)	Q1, Q3 2.0 ; 10.0
		Non connu 5 (9%)	Min ; Max 0 ; 50

- **Indication 3 (TNE 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%)	Q1, Q3 2.0 ; 25.0
		Non connu 0 (0%)	Min ; Max 2 ; 25

- **Indication 4 (Autre TNE) : 84 patients**

Pour cette indication, les localisations du primitif sont variées :

- le pancréas (43 patients, 51 %)
- le tube digestif (6 patients, 7 %)
- le rein (5 patients, 6 %)
- le pré-sacré (3 patients, 4 %)
- l'hypophyse (2 patients, 2 %)
- l'estomac (1 patient, 1 %)
- l'endomètre (1 patient, 1 %)
- la fente olfactive (1 patient, 1 %)
- la peau (1 patient, 1 %)
- le foie (1 patient, 1 %)
- l'intestin grêle (1 patient, 1 %)
- la thyroïde (1 patient, 1 %)
- une tumeur fibreuse à la jambe gauche (1 patient, 1 %)
- l'ovaire (1 patient, 1 %)
- l'épiglote (1 patient, 1 %)
- inconnue (15 patients, 18 %).

Grade OMS (N=84)	Stade actuel (N=83)	Cœur carcinoïde (N=76)	Ki-67 (en %) (N=51)
G1 10 (12%)	Métastatique à distance 81 (98%)	Oui 3 (4%)	Moyenne ± ET 24.5 ± 16.8
G2 18 (21%)	Localement avancé 2 (2%)	Non 51 (67%)	Médiane 25.0
G3 56 (67%)		Non applicable 18 (24%)	Q1, Q3 13.5 ; 35.0
		Non connu 4 (5%)	Min ; Max 0 ; 80

○ **Indication 5 (Méningiome) : 76 patients**

Grade OMS (N=76)	Stade actuel (N=67)	Cœur carcinoïde (N=67)	Ki-67 (en %) (N=62)
G1 19 (25%)	Métastatique à distance 3 (4%)	Oui 0 (0%)	Moyenne ± ET 12.0 ± 13.6
G2 45 (59%)	Localement avancé 64 (96%)	Non 17 (25%)	Médiane 10.0
G3 12 (16%)		Non applicable 50 (75%)	Q1, Q3 5.0 ; 15.0
		Non connu 0 (0%)	Min ; Max 0 ; 90

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 = 5	Indication 2 N = 20	Indication 3 N = 0	Indication 4 N = 33	Indication 5 N = 30
Syndrome sécrétoire	N	5	19	-	33	28
	Données manquantes	0	1		0	2
	Non	3 (60%)	12 (63%)		31 (94%)	28 (100%)
	Oui	2 (40%)	7 (37%)		2 (6%)	0 (0%)

Parmi les 30 nouveaux patients traités pour l'indication 5 (Méningiome), 22 patients (76 %) présentaient des troubles neurologiques, visuels ou olfactifs et 10 patients (34 %) étaient atteints de crises d'épilepsies dont 9 contrôlés par traitement et 1 modérément contrôlé par traitement. Enfin, 8 patients (28 %) étaient traités par corticothérapie.

## Cumul

		Indication 1 N = 12	Indication 2 N = 58	Indication 3 N = 3	Indication 4 N = 84	Indication 5 N = 76
Syndrome sécrétoire	N	12	56	3	83	73
	Données manquantes	0	2	0	1	3
	Non	6 (50%)	34 (61%)	3 (100%)	68 (82%)	73 (100%)
	Oui	6 (50%)	22 (39%)	0 (0%)	15 (18%)	0 (0%)

Parmi les 76 patients traités pour l'indication 5 (Méningiome), 52 patients (69 %) présentaient des troubles neurologiques, visuels ou olfactifs et 23 patients (31 %) étaient atteints de crises d'épilepsies dont 20 contrôlés par traitement et 3 modérément contrôlés par traitement. Enfin, 15 patients (20 %) étaient traités par corticothérapie.

## Traitements antitumoraux antérieurs

### Période

		Indication 1 N = 5	Indication 2 N = 20	Indication 3 N = 0	Indication 4 N = 33	Indication 5 N = 30
Chirurgie	N	4	8	-	18	27
	Données manquantes [a]	1	12		15	3
Traitement radiologique interventionnel	N	1	4	-	10	-
	Données manquantes [a]	4	16		23	-
Radiothérapie externe	N	1	6	-	4	26
	Données manquantes [a]	4	14		29	4
Thérapie ciblée	N	3	15	-	18	7
	Données manquantes [a]	2	5		15	23
	Inhibiteur de la protéine kinase et Autre	1 (33%)	3 (20%)		3 (17%)	1 (14%)
	Autre	2 (67%)	2 (13%)		6 (33%)	3 (43%)
	Inhibiteur de la protéine kinase	0 (0%)	9 (60%)		8 (44%)	2 (29%)
	Inhibiteur de la protéine kinase, Autre et Analogue de la somatostatine	0 (0%)	1 (7%)		0 (0%)	1 (14%)
	Autre et Analogue de la somatostatine	0 (0%)	0 (0%)		1 (6%)	0 (0%)

[a] Les données manquantes peuvent également correspondre au fait qu'aucun type de traitement n'a été rapporté (Chirurgie, Traitement radiologique, ...).

## Cumul

		Indication 1 N = 12	Indication 2 N = 58	Indication 3 N = 3	Indication 4 N = 84	Indication 5 N = 76
Chirurgie	N	10	32	3	42	64
	Données manquantes [a]	2	26	0	42	12
Traitement radiologique interventionnel	N	6	13	-	21	2
	Données manquantes [a]	6	45		63	74
Radiothérapie externe	N	4	12	2	14	66
	Données manquantes [a]	8	46	1	70	10
Thérapie ciblée	N	8	47	2	54	21
	Données manquantes [a]	4	11	1	30	55
	Inhibiteur de la protéine kinase et Autre	2 (25%)	9 (19%)	2 (100%)	11 (20%)	1 (5%)
	Autre	2 (25%)	3 (6%)	0 (0%)	15 (28%)	4 (19%)
	Inhibiteur de la protéine kinase	4 (50%)	30 (64%)	0 (0%)	23 (43%)	6 (29%)
	Inhibiteur de la protéine kinase, Autre et Analogue de la somatostatine	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (29%)
	Autre et Analogue de la somatostatine	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (6%)	1 (5%)
	Inhibiteur de la protéine kinase et Analogue de la somatostatine	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (14%)
	Analogue de la somatostatine	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)

[a] Les données manquantes peuvent également correspondre au fait qu'aucun type de traitement n'a été rapporté (Chirurgie, Traitement radiologique, ...).

## Caractéristiques des prescripteurs

### Période (du 7 octobre 2023 au 6 octobre 2024)

Au cours de la période, 40 médecins issus de 24 centres hospitaliers (12 centres hospitaliers universitaires (CHU), 11 centres de lutte contre le cancer (CLCC) et 1 centre hospitalier général (CHG)) ont inclus au moins un patient dans le CPC. Il s'agit de médecins spécialisés en médecine nucléaire (N=30), en gastro-entérologie (N=6), en neurologie (N=2) et autre ou inconnu (N=2).

Ces 40 médecins provenaient principalement de la région Ile de France (9 médecins, 22,5%), de la région Auvergne Rhône-Alpes (8 médecins, 20,0 %), de la région Occitanie (5 médecins, 12,5%) et de la région Grand Est (5 médecins, 12,5 %).

### Cumul (du 7 avril 2022 au 6 octobre 2024)

Au cours du CPC, 73 médecins issus de 31 centres hospitaliers (15 CLCC, 15 CHU et 1 CHG) ont inclus au moins un patient dans le CPC.

Ces 73 médecins provenaient principalement de la région Ile de France (14 médecins, 19,2%), de la région Auvergne Rhône-Alpes (10 médecins, 13,7 %), de la région Occitanie (9 médecins, 12,3%), de la région Grand Est (8 médecins, 11,0 %) et de la région Bretagne (8 médecins, 11,0 %).



## 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. 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 Résumé des Caractéristiques du Produit (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 = 4	Indication 2 N = 31	Indication 3 N = 2	Indication 4 N = 43	Indication 5 N = 42
Durée d'exposition au traitement (mois) [a]	N	4	31	2	42	42
	Données manquantes [b]	0	0	0	1	0
	Moyenne ± ET	3.9 ± 2.8	5.3 ± 2.5	3.1 ± 4.4	5.3 ± 2.1	5.1 ± 1.7
	Médiane	4.8	5.5	3.1	5.6	5.6
	Q1 ; Q3	1.8 ; 5.9	5.5 ; 5.7	0.0 ; 6.2	5.5 ; 6.4	5.4 ; 5.9
	Min ; Max	0 ; 6	0 ; 12	0 ; 6	0 ; 8	0 ; 9
Nombre total d'administrations [c]	N	4	31	2	43	42
	Moyenne ± ET	3.0 ± 1.4	3.6 ± 1.0	2.5 ± 2.1	3.5 ± 1.0	3.5 ± 0.9
	Médiane	3.5	4.0	2.5	4.0	4.0
	Q1 ; Q3	2.0 ; 4.0	4.0 ; 4.0	1.0 ; 4.0	4.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0
	Min ; Max	1 ; 4	1 ; 4	1 ; 4	0 ; 4	1 ; 4

Note: Parmi tous les patients, 1 patient n'a aucune donnée de suivi car il est décédé avant l'administration de son traitement.

[a] Pour 7 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] La durée d'exposition d'un patient est manquante car la date de 1ère administration a été saisie après la cut-off date.

[c] Un patient est décédé avant le début de son traitement, il a donc un nombre d'administration à 0.

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 Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Suivi des Patients (PUT-SP). Aucun écart significatif n'est à signaler.

## II.3. Données d'efficacité

### 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 = 8	Indication 2 N = 51	Indication 3 N = 2	Indication 4 N = 67	Indication 5 N = 63
Meilleure réponse selon RECIST 1.1 ou RANO au cours du suivi	N	3	26	1	41	49
	Données manquantes	5	25	1	26	14
	Réponse complète (CR)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)
	Réponse partielle (PR)	1 (33%)	7 (27%)	0 (0%)	9 (22%)	2 (4%)
	Stabilisation (SD)	1 (33%)	17 (65%)	1 (100%)	23 (56%)	33 (67%)
	Progression (PD)	1 (33%)	2 (8%)	0 (0%)	8 (20%)	14 (29%)

### 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).

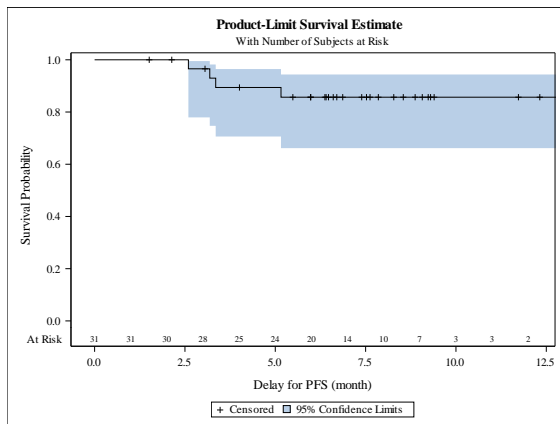
Spécifiquement pour les patients de l'indication 5 (Méningiome), les troubles neurologiques, visuels ou olfactifs mentionnés montraient une stabilité des troubles après chacune des 4 injections respectivement pour 75 %, 76 %, 78 % et 60 % des patients et une diminution pour 16 %, 6 %, 22 % et 35 % des patients. La présence de crises d'épilepsie rapportées chez quelques patients (pour 7 patients après l'injection 1, 1 patient après l'injection 2, 3 patients après l'injection 3 et 3 patients après l'injection 4) était stabilisée ou diminuée pour l'ensemble des patients après les injections 2, 3 et 4. Après l'injection 1, les crises d'épilepsie étaient soit stabilisées, soit augmentées.

Enfin, le recours à la corticothérapie rapportée pour environ 24 % des patients après les injections 1 et 2, 26 % après l'injection 3 et 16 % après l'injection 4 était majoritairement stable ou augmenté sauf après l'injection 1 (stable ou diminué).

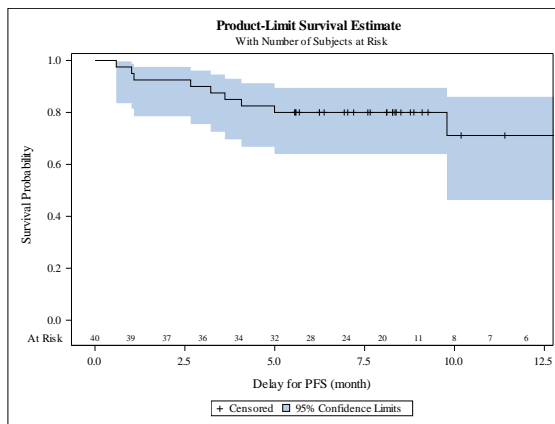
### Analyses de survie

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 (TNE thymique).

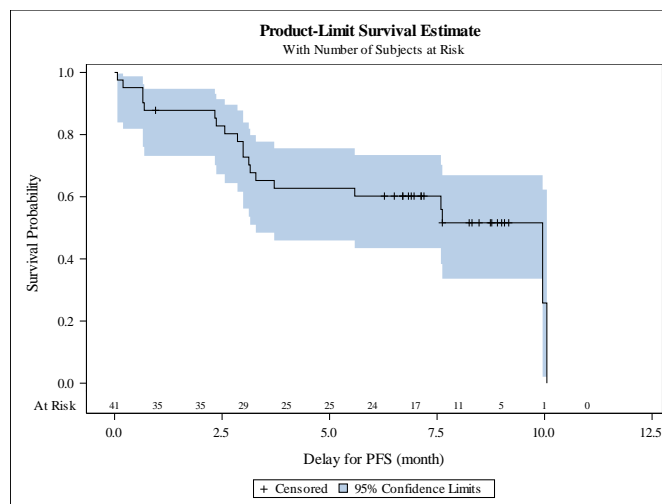
Les courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression sont présentées pour les autres indications, toutefois les résultats sont à prendre avec précaution du fait des effectifs analysés relativement faibles.



Indication 2 (TNE bronchique)



Indication 4 (Autre TNE)



Indication 5 (Méningiome)

### Données de mortalité

Sur la période, 2 patients traités par LUTATHERA sont décédés : 1 cas relié au traitement et 1 cas non-relié au traitement mais pour lequel le décès était en lien avec la maladie.

Sur la période cumulée, 7 patients traités par LUTATHERA dans le cadre du CPC sont décédés depuis le 07 avril 2022 : 6 cas reliés au traitement et 1 cas non-relié au traitement mais pour lequel le décès était en lien avec la maladie.

### II.4. Données nationales de pharmacovigilance

Entre le 7 octobre 2023 et le 6 octobre 2024, au total 36 cas (31 cas initiaux et 5 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 :

- 11 cas non graves, tous étant des cas initiaux
- 25 cas graves, dont 20 cas initiaux et 5 follow-up de cas
- 2 cas d'évolution fatale, dont 1 cas initial (pour lequel l'évènement évènements ayant entraîné le décès n'est pas considéré comme relié au traitement) et 1 follow-up de cas,

- 11 cas ayant conduit à une modification / interruption / arrêt du traitement, dont 10 cas initiaux et 1 follow-up de cas.

Depuis le début du CPC, un total de 59 cas a été identifiés :

- 19 cas non graves
- 40 cas graves
- 6 cas d'évolution fatale
- 21 cas ayant conduit à une modification / interruption / arrêt du traitement.

A noter que pour l'analyse des EI reliés au traitement, ont été retenus les EI considérés comme reliés au traitement par le notificateur ainsi que par mesure conservatoire les événements indésirables pour lesquels la causalité n'a pas été précisée par le notificateur et les événements indésirables considérés reliés par Novartis. A noter que la prise en compte de cette mesure conservatoire est nouvelle pour ce rapport, les cas pris en compte selon cette nouvelle méthodologie mais qui concernaient des cas des périodes précédentes ont été présentés uniquement au cumul.

Les éléments de pharmacovigilance sont synthétisés dans les tables suivantes.

	Période			Cumul		
	Grave	Non grave	Total	Grave	Non grave	Total
Nombre de cas	25	11	36	40	19	59
Nombre d'effets indésirables	54	22	76	82	45	127
- Attendus	15	3	18	28	11	39
- Inattendus	39	19	58	54	34	88
Nombre d'effets indésirables d'issue fatale	2	-	2	8	-	8
Nombre d'effets indésirables avec mise en jeu du pronostic vital	3	-	3	3	-	3

La synthèse des SOC/PT des effets inattendus par critère de gravité est présentée ci-dessous. Les effets rapportés sur la période sont listés en **bleu**.

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>Blood and lymphatic system disorders</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	.	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
Lymphopenia*	.	.	.	1	.	1
Neutropenia*	1	1	.	.	1	1
Pancytopenia*	1	.	.	.	1	.
Thrombocytopenia*	1	1	.	.	1	1

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>Endocrine disorders</b>	.	<b>3</b>	.	.	.	<b>3</b>
Carcinoid syndrome*	.	1	.	.	.	1
Pituitary apoplexy	.	2 (1 sur la période)	.	.	.	2 (1 sur la période)
<b>General disorders and administration site conditions</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>7</b>	<b>13</b>
Adverse event	.	.	.	3	.	3
Adverse reaction	.	.	.	1	.	1
Asthenia*	.	.	2	1	2	1
Condition aggravated	.	1	.	.	.	1
Disease recurrence	1	1	.	1	1	2
Drug ineffective	.	.	2	.	2	.
Fatigue*	.	.	1	.	1	.
General physical health deterioration	.	.	.	2	.	2
Ill-defined disorder	.	.	.	1	.	1
Infusion site extravasation	.	1	.	.	.	1
Oedema peripheral*	1	.	.	.	1	.
Therapeutic product effect incomplete	.	.	.	1	.	1
<b>Hepatobiliary disorders</b>	.	<b>2</b>	.	<b>1</b>	.	<b>3</b>
Hepatic cytolysis	.	1	.	.	.	1
Hepatitis	.	.	.	1	.	1
Jaundice	.	1	.	.	.	1

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>Injury, poisoning and procedural complications</b>	.	.	.	<b>14</b>	.	<b>14</b>
Inappropriate schedule of product administration	.	.	.	1	.	1
Incorrect dose administered	.	.	.	2	.	2
Intentional product use issue	.	.	.	2 (1 sur la période)	.	2 (1 sur la période)
Intentional underdose	.	.	.	2	.	2
Off label use	.	.	.	1	.	1
Prescribed underdose	.	.	.	2 (1 sur la période)	.	2 (1 sur la période)
Product use in unapproved indication	.	.	.	1	.	1
Underdose	.	.	.	3	.	3
<b>Investigations</b>	.	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
Blood bilirubin increased*	.	1	.	.	.	1
Blood test abnormal	.	.	.	1	.	1
Creatinine renal clearance decreased*	.	.	.	1	.	1
Glomerular filtration rate decreased*	.	.	1	.	1	.
Oxygen saturation decreased	.	1	.	.	.	1
<b>Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)</b>	<b>20</b>	<b>32</b>	.	.	<b>20</b>	<b>32</b>
Chronic myelomonocytic leukaemia*	.	1	.	.	.	1
Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour disease	3 (2 sur la période)	.	.	.	3 (2 sur la période)	.
Insulinoma	.	1	.	.	.	1
Malignant neoplasm progression	8 (5 sur la période)	10 (8 sur la période)	.	.	8 (5 sur la période)	10 (8 sur la période)

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
Meningioma	.	5 (3 sur la période)	.	.	.	5 (3 sur la période)
Metastases to bone	.	1	.	.	.	1
Metastases to liver	2 (1 sur la période)	2	.	.	2 (1 sur la période)	2
Myelodysplastic syndrome*	.	1	.	.	.	1
Neoplasm recurrence	.	3	.	.	.	3
Neuroendocrine carcinoma	1	1	.	.	1	1
Neuroendocrine tumour	3 (1 sur la période)	1	.	.	3 (1 sur la période)	1
Neuroendocrine tumour of the lung	.	2	.	.	.	2
Neuroendocrine tumour of the lung metastatic	.	3	.	.	.	3
Pancreatic neuroendocrine tumour	2	1	.	.	2	1
Recurrent cancer	1	.	.	.	1	.
<b>Nervous system disorders</b>	<b>.</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>6</b>
Cerebral haemorrhage	.	1	.	.	.	1
Cognitive disorder	.	1	.	.	.	1
Epilepsy	.	1	.	.	.	1
Headache*	.	.	2 (1 sur la période)	1	2 (1 sur la période)	1
Intracranial pressure increased	.	1	.	.	.	1
Status epilepticus	.	1	.	.	.	1

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>Product issues</b>	.	.	.	<b>2</b>	.	<b>2</b>
Product closure issue	.	.	.	2	.	2
<b>Renal and urinary disorders</b>	<b>3</b>	.	.	.	<b>3</b>	.
Acute kidney injury*	1	.	.	.	1	.
Renal failure*	1	.	.	.	1	.
Renal tubular necrosis	1	.	.	.	1	.
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	.	<b>3</b>	.	.	.	<b>3</b>
Bronchospasm	.	1	.	.	.	1
Dysphonia	.	1	.	.	.	1
Dyspnoea*	.	1	.	.	.	1
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	.	.	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
Alopecia*	.	.	1	2 (1 sur la période)	1	2 (1 sur la période)
Pruritus*	.	.	1	.	1	.
Rash*	.	.	1	.	1	.
Rash pruritic*	.	.	.	1	.	1
<b>Vascular disorders</b>	.	<b>2</b>	.	.	.	<b>2</b>
Haemorrhage	.	1	.	.	.	1
Hypotension*	.	1	.	.	.	1



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>TOTAL</b>	<b>Période : 15 Cumul : 28</b>	<b>Période : 39 Cumul : 54</b>	<b>Période : 3 Cumul : 11</b>	<b>Période : 19 Cumul : 34</b>	<b>Période : 18 Cumul : 39</b>	<b>Période : 58 Cumul : 88</b>

\* EI considéré comme listé selon le RCP

Les EI attendus et inattendus sont définis selon leur présence ou non dans le CDS (document de référence du laboratoire). Cependant selon les conventions de saisies du laboratoire, les EI sont considérés comme inattendus, lorsqu'ils sont rapportés dans une indication différente de celle mentionnée dans le CDS. Par conséquent, une majorité d'EI sont considérés inattendus dans le tableau ci-dessus, car ils surviennent dans une indication du CPC (différente des indications du CDS pour la plupart). Il est à noter la présence d'EI attendus car l'indication 4 du CPC recouvre partiellement l'indication du CDS. Dès lors si l'EI est listé dans le CDS et dans une indication du CDS, il est considéré comme attendu. Un même EI peut donc être rapporté comme attendu (si survenant dans une indication du CPC qui recoupe une indication du CDS) ou inattendu (si survenant dans une indication du CPC différente du CDS).

Par ailleurs, la majorité des EI mentionnés comme inattendus dans ce tableau sont des EI en lien avec la progression de la maladie (ces cas incluant les PT « malignant neoplasm progression » et « neoplasm recurrence » + la pathologie progressant) ou des situations particulières (problème d'utilisation/de produit, sous dosage, EI non précisé...).

En cumulatif, les EI non listés selon le RCP ont été discutés dans le rapport ou dans les rapports précédents. Ils ne constituent pas de signal par leur nature ou leur sévérité ou leur fréquence ou par la présence d'étiologies alternatives.

Parmi les 36 cas reçus sur la période, 11 cas ont nécessité une action vis-à-vis du traitement :

- 7 cas ont conduit à l'arrêt définitif du traitement,
- 2 cas ont conduit à une interruption temporaire de traitement,
- 2 cas ont conduit à un ajustement de la dose ou une réduction de la dose.

Depuis le début du CPC, parmi les 59 cas reçus, 21 cas ont nécessité une action vis-à-vis du traitement :

- 15 cas ont conduit à l'arrêt définitif du traitement,
- 3 cas ont conduit à une interruption temporaire de traitement,
- 3 cas ont conduit à un ajustement de la dose ou une réduction de la dose.

Sur la période, deux cas d'évolution fatale ont été rapportés. Cependant les causes du décès, méningiome pour un patient et hémorragie cérébrale associée à une augmentation de la pression intracrânienne sur progression du méningiome pour l'autre patient ont un lien de causalité avec le traitement par LUTATHERA non évaluable.

Depuis le début du CPC, un total de 6 cas d'évolution fatale ont été rapportés, aux 2 cas cités précédemment s'ajoutent 4 cas dont les causes de décès sont :

- Décès (raison non spécifiée),

- Sepsis et syndrome de défaillance multiviscérale,
- Cancer de la prostate métastatique et progression de tumeur maligne,
- Bilirubine sanguine augmentée, carcinome neuroendocrine, ictère, maladie tumorale neuroendocrinienne gastroentéropancréatique et progression de tumeur maligne).

On retrouve également depuis le début du CPC, 1 cas avec mise en jeu du pronostic vital (reçu sur la période) (insulinome, progression de tumeur maligne et tumeur neuroendocrinienne pancréatique).

Enfin, depuis le début du CPC, on retrouve un total de 51 situations particulières de pharmacovigilance (32 situations particulières ont été rapportées au cours de la période et 19 situations particulières ont été rapportées au cours des périodes précédentes et listées dans les précédents rapports).

Au total, on retrouve :

- 28 situations particulières relatives à une progression de la maladie (20 sur la période et 8 sur les périodes précédentes),
- 3 cas d'inefficacité médicamenteuse/effet thérapeutique incomplet (3 sur la période)
- 2 cas de problème de fermeture du produit (2 sur la période),
- 2 cas d'utilisation non conforme au document de référence/utilisation dans une indication non approuvée (1 sur la période et 1 sur les périodes précédentes),
- 4 situations d'évènements indésirables/réaction indésirables sans autre précision (3 sur la période et 1 sur les périodes précédentes),
- 9 situations de sous-dosage (sous dosage prescrit, sous dosage administré, sous dosage, sous dosage intentionnel) (1 sur la période et 6 sur les périodes précédentes), ces doses ont été administrées sur décision médicale,
- 2 problèmes d'utilisation intentionnelle du produit (1 sur la période et 1 sur les périodes précédentes), ce sont des cas de retraitement par LUTATHERA, (nouveau cycle de traitement initié après un premier cycle de 4 doses antérieur).
- 1 schéma d'administration du produit inapproprié (1 sur la période), délai d'administration supérieur à 8 semaines entre deux doses.

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 troisième 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 2024, 233 patients ont été inclus et traités par LUTATHERA : 36 % dans l'indication 4 « TNE ne correspondant pas à l'indication de l'AMM », 32 % dans l'indication 5 « Méningiome », 25 % dans l'indication 2 « TNE bronchique », 5 % dans l'indication 1 « Phéochromocytome/paragangliome » et 1 % dans l'indication 3 « TNE thymique ». Parmi ces 233 patients, 40 % ont reçu les 4 administrations recommandées dans le RCP, 48 % sont considérés comme étant toujours en cours de traitement et 12% 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 bénéfice/risque n'est pas remis en cause.