

# AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE ET DE COHORTE

## RESUME DES RAPPORTS N°1 ET N°2 DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE

LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion

Période du 01/06/2015 au 31/08/2015

et Période du 01/09/2015 au 30/11/2015

### I. Introduction

LUTATHERA est un radiopharmaceutique destiné à la radiothérapie interne vectorisée, qui se fixe sur les récepteurs de la somatostatine. A usage thérapeutique uniquement, LUTATHERA est indiqué chez l'adulte pour le traitement des tumeurs neuroendocrines bien différenciées de l'intestin moyen (jéjunum, iléon, appendice et partie ascendante du côlon) au stade métastatique ou inopérable, surexprimant des récepteurs de la somatostatine et dont l'indice de prolifération Ki67 est inférieur ou égal à 20%.

En France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) a autorisé la mise à disposition précoce du LUTATHERA dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation nominatives (ATUn) depuis le 26 novembre 2013, puis d'une ATU de cohorte (ATUc), accordée le 23 avril 2015. Cette mise à disposition est encadrée par un protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'information (PUT). Un essai clinique de phase III portant sur le LUTATHERA est également en cours en France (Essai NETTER 1).

Ce résumé couvre les données collectées dans le cadre de l'ATUn et de l'ATUc au cours de la période du 01/06/2015 au 30/11/2015.

### II. Données recueillies dans le cadre des ATUn et ATUc

#### II.1 Données cliniques et Démographiques

Au 30 novembre 2015, une ATUn a été accordée par l'ANSM pour 19 patients, 5 d'entre eux ont par la suite été inclus dans l'ATUc, et 4 ont été traités dans ce contexte. Sur la période du 01/06/2015 au 30/11/2015, 25 patients ont été inclus dans l'ATUc LUTATHERA.

Les caractéristiques de ces 25 patients sont les suivantes:

- La répartition homme / femme est de 64% (n = 16) / 36% (n = 9);
- L'âge moyen est de 64 ans (44 à 81 ans);
- 76% des patients présentent au moins deux localisations métastatiques différentes (88% des métastases hépatiques, 76% ganglionnaires, 44% osseuses, 20% péritonéales et 12% pulmonaires).
- 32% des patients présentent une tumeur de grade I et 56% une tumeur de grade II;

- 36% des patients ont reçu précédemment des traitements par chimiothérapie, 24% par radiothérapie. 8% des patients sont traités par des analogues de la somatostatine de courte durée d'action et 88% par des analogues de la somatostatine de longue durée d'action. Tous les patients ont au moins reçu un des traitements précités.

Au 30 novembre 2015, 35 doses de LUTATHERA ont été administrées dans le cadre de l'ATUn à 19 patients et 31 doses ont été administrées dans le cadre de l'ATUc à 17 patients. Un total de 32 patients ont été traités par LUTATHERA dans le cadre de l'ATU.

Sur les 31 doses de LUTATHERA administrées à 17 patients dans le cadre de l'ATUc, trois doses réduites de 25% et trois doses réduites de 50% ont été administrées en raison d'anomalies du bilan biologique hépatique, d'anomalie de la numération plaquettaire, d'une leuco-neutropénie et d'une altération de la fonction rénale. En terme d'adaptation de la posologie du traitement par LUTATHERA, seuls sont prévus par le PUT l'administration d'une demi-dose, la suspension, voire l'arrêt définitif du traitement. Le PUT ne prévoit pas l'administration d'une dose réduite de 25%.

Par ailleurs, l'intervalle entre deux administrations est supérieur aux 9 semaines recommandées par le PUT dans 10 cas (8 cas à 10 semaines; 1 cas à 14; 1 cas à 16). Ce retard est justifié par l'état clinique du patient ou sa disponibilité. Au 30 novembre 2015, un patient a reçu 4 administrations de LUTATHERA et ainsi effectué le cycle complet du protocole thérapeutique.

## ***II.2 Données de Pharmacovigilance***

### 2.2.1 Données recueillies sur la période concernées par le rapport

Depuis le début des ATUs, sur les 32 patients traités par LUTATHERA, 12 ont présenté au moins un effet indésirable (EI). Un total de 14 cas de pharmacovigilance, dont 4 graves, comprenant un total de 22 EI a été rapporté au service de pharmacovigilance de AAA.

#### Cas Graves (n=4) :

- un cas d'issue fatale associant les EI cytopénie (EI attendu) et choc septique (EI inattendu);
- un cas d'évolution favorable associant les EI hypotension orthostatique (EI inattendu), pancréatite aiguë (EI inattendu) et nausée (EI attendu) ;
- 1 cas associant les EI insuffisance cardiaque (EI inattendu, attribué à la perfusion d'acides aminés par le notificateur) et vomissement (EI attendu);
- Un cas de vomissements (EI attendu).

#### Cas non graves (n = 10) :

- 5 cas de vomissements (EI attendu);
- 3 cas associant les EI vomissement (EI attendu) et hypertension artérielle (EI inattendu) ;
- 1 cas associant les EI anomalie de la repolarisation de l'ECG (EI inattendu) et vomissement (EI attendu);
- 1 cas d'augmentation de la pression artérielle (EI inattendu).

Des vomissements (EI attendu avec une fréquence de 10% selon le RCP) ont été rapportés pour 10/32 (31.25%) des patients traités par LUTATHERA dans le cadre de l'ATU. Ils ont été majoritairement attribués aux perfusions d'acides aminés administrés avant le LUTATHERA. Afin de mieux caractériser cet EI, AAA a proposé de mettre en place un formulaire de recueil d'information complémentaire spécifique.

Des épisodes d'hypertension artérielle sont survenus chez 4 des 32 patients traités par LUTATHERA dans le cadre de l'ATU. Le lien de causalité entre la survenue de cet EI avec l'administration de LUTATHERA doit être étudié.

Enfin, trois cas de sous-dosage intentionnel, sans effet indésirable (EI) ont été rapportés.

#### 2.2.2 Effets d'intérêt particulier détectés dans la période (autres sources)

Usage compassionnel en Europe: Espagne : Cas grave d'insuffisance hépatique survenue 24 heures après la troisième administration de LUTATHERA chez un homme de 51 ans, spontanément résolutif.

Essai clinique NETTER 1: Un cas d'issue fatale associant les EI diarrhée réfractaire/ déshydratation / hypokaliémie et arythmie a été rapporté chez un homme de 65 ans, inclus aux USA.

### **III. Conclusion**

Au 30 novembre 2015, 32 patients ont été traités par LUTATHERA, dont 17 dans le cadre de l'ATUc. Pour ces 17 patients, les données recueillies indiquent que l'utilisation du LUTATHERA est globalement conforme aux recommandations du Protocole d'Utilisation Thérapeutique. Cependant il est à noter que dans certains cas l'intervalle entre deux administrations est supérieur aux 9 semaines recommandées et que des diminutions de dose de 25% ont été réalisées alors qu'elles ne sont pas prévues par le PUT.

Depuis le début des ATUs, un total de 14 cas de pharmacovigilance dont 4 graves ont été rapportés. 12 des 32 patients traités par LUTATHERA dans le cadre de cette ATU ont présenté un EI. Des vomissements sont survenus à une fréquence supérieure à celle attendue selon le RCP. L'utilisation d'un formulaire de recueil d'information complémentaire spécifique devrait permettre de mieux caractériser cet EI.

Des épisodes d'hypertension artérielle ont été rapportés pour 4 des 32 patients traités par LUTATHERA dans le cadre de l'ATU. Le lien de causalité entre la survenue de cet EI avec l'administration de LUTATHERA doit être étudié.

Le rapport bénéfice/risque du LUTATHERA est toujours présumé favorable sur la base des données recueillies à ce jour.