



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 MARS 2020

chlorhydrate de L-Arginine / chlorhydrate de L-Lysine
LYSAKARE 25 g/25 g solution pour perfusion

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement pour diminuer l'exposition des reins aux radiations lors d'une thérapie radionucléide par récepteur de peptides (PRRT) marqués au lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide chez l'adulte.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à la préparation hospitalière.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Lors d'une thérapie radionucléide par récepteur de peptide (PRRT), les reins sont fortement exposés aux radiations. L'administration d'une solution de 2,5 % de lysine et 2,5 % d'arginine dans 1 litre de solution de chlorure de sodium 0,9 %, permet de diminuer la dose de radiations administrée au rein. D'autres solutions avec une teneur en lysine et arginine de 18 à 24 g sont également utilisables, mais davantage susceptibles d'entraîner des nausées et vomissements à cause de leur plus forte osmolarité et du plus grand volume administré.

Plusieurs sociétés savantes recommandent la co-administration d'une solution d'acides aminés chez les patients traités par PRRT dans les tumeurs neuroendocrines-gastroentéropancréatique.

Pour toute administration de LUTATHERA (lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide), le RCP précise en rubrique 4.2 qu'une co-administration de solutions d'acides aminés doit être obligatoirement effectuée afin de protéger la fonction rénale. Par ailleurs, un traitement antiémétique doit être administré 30 minutes avant le début de la perfusion d'acides aminés pour limiter les nausées et vomissements liés à cette perfusion.

Place de LYSAKARE (chlorhydrate de L-Arginine / chlorhydrate de L-Lysine) dans la stratégie thérapeutique :

LYSAKARE est un médicament de première intention pour diminuer l'exposition des reins aux radiations dès lors qu'un patient reçoit une thérapie radionucléide par récepteur de peptides marqués au lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« LYSAKARE est indiqué chez l'adulte pour diminuer l'exposition des reins aux radiations lors d'une thérapie radionucléide par récepteur de peptide (PRRT) marqué au lutécium (¹⁷⁷ Lu) oxodotrétotide. »
SMR	Important
ASMR	Faute de données prospectives et comparatives spécifiques à LYSAKARE, la Commission considère que LYSAKARE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) versus la préparation hospitalière de même composition.
ISP	LYSAKARE n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	LYSAKARE est un médicament de première intention pour diminuer l'exposition des reins aux radiations dès lors qu'un patient reçoit une thérapie radionucléide par récepteur de peptides marqués au lutécium (¹⁷⁷ Lu) oxodotrétotide.
Population cible	Au total, la population cible de LYSAKARE est la même que celle de LUTATHERA soit un maximum de 510 patients.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de LYSAKARE 25 g/25 g, solution pour perfusion (chlorhydrate de L-Arginine / chlorhydrate de L-Lysine) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités **pour diminuer l'exposition des reins aux radiations lors d'une thérapie radionucléide par récepteur de peptide** (PRRT) marqué au lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide chez l'adulte.

A ce jour, une seule PRRT marquée au lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide a l'AMM en France depuis le 26 septembre 2017, il s'agit de LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion. Cette spécialité a obtenu un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) uniquement chez les patients avec des tumeurs neuroendocrines (TNE) intestinales en juillet 2018¹ (dans les TNE non intestinales le SMR est insuffisant). Le RCP de LUTATHERA mentionne la nécessité d'une perfusion d'acides aminés pour protéger la fonction rénale en respectant des proportions définies de lysine et arginine, idéalement 25 g lysine /25 g arginine (Cf chapitre 04)².

L'arginine et la lysine sont filtrés au niveau du glomérule et par compétition, interfèrent avec la résorption rénale du lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide, diminuant ainsi la dose de radiations administrée au rein.

LYSAKARE répond aux exigences de composition de la solution d'acides aminés mentionnées dans le RCP de LUTATHERA et a obtenu l'AMM dans cette indication le 25 juillet 2019 sur la base d'un usage bien établi (article 10a de la Directive Européenne 2001/83/CE) avec une utilisation chez plus de 2000 patients dans une trentaine d'études.

Dans le cadre de l'ATU de LUTATHERA, une solution d'acide aminés (lysine 25 g / arginine 25 g) ayant le statut de préparation hospitalière fabriquée par la société BIOLUZ était coadministrée. Cette préparation hospitalière est toujours disponible à ce jour.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« LYSAKARE est indiqué chez l'adulte pour diminuer l'exposition des reins aux radiations lors d'une thérapie radionucléide par récepteur de peptide (PRRT) marqué au lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide. »

03 POSOLOGIE

LysaKare est indiqué dans le cadre d'une administration avec une PRRT par lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide. Par conséquent, il doit être administré exclusivement par un prestataire de soins de santé ayant de l'expérience dans l'utilisation de la PRRT.

Posologie

- **Adultes**

Le schéma posologique recommandé chez l'adulte consiste à perfuser une poche entière de LysaKare en même temps qu'une perfusion de lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide, même quand les patients ont besoin d'une réduction de la dose de la PRRT.

Il est recommandé d'administrer un pré-traitement par antiémétique 30 minutes avant le début de la perfusion de LysaKare afin de diminuer l'incidence des nausées et des vomissements.

- **Populations particulières**

¹ Avis de la commission de la Transparence de LUTATHERA du 11 juillet 2018.

² RCP de LUTATHERA

Insuffisance rénale

Comme des complications cliniques liées à une surcharge de volume et une augmentation de la kaliémie peuvent survenir lors de l'utilisation de LysaKare, ce produit ne doit pas être administré aux patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min.

Il convient de prendre des précautions lors de l'utilisation de LysaKare chez des patients présentant une clairance de la créatinine située entre 30 et 50 mL/min. Le traitement par lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide n'est pas recommandé chez les patients présentant une fonction rénale située entre 30 et 50 mL/min. Par conséquent, chez ces patients, le rapport bénéfice/risque devra toujours être minutieusement évalué en prenant en compte le risque accru d'hyperkaliémie transitoire (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de LysaKare chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

- **Mode d'administration**

Voie intraveineuse.

Pour obtenir une protection rénale optimale, LysaKare doit être administré en perfusion de 4 heures (250 mL/heure), commençant 30 minutes avant l'administration du lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide. LysaKare et le lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide doivent être administrés par deux tubes de perfusion distincts.

04 BESOIN MEDICAL

Lors d'une thérapie radionucléide par récepteur de peptide (PRRT), les reins sont fortement exposés aux radiations. Cette toxicité a été mise en évidence dans l'étude de Kwekeboom et al³ (Rotterdam, 2001) avec une exposition médiane rénale d'environ 600 cGy pour une activité de 3,700 MBq évalué chez 6 patients. Pour diminuer la néphrotoxicité, l'administration d'une solution de 2,5 % de lysine et 2,5 % d'arginine dans 1 litre de solution de chlorure de sodium 0,9 %, a montré dans cette même étude une réduction moyenne de l'absorption rénale de radioactivité de 47 %.

L'arginine et la lysine subissent une filtration glomérulaire et par compétition, interfèrent avec la résorption rénale du lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide, diminuant ainsi la dose de radiations administrée au rein⁴.

Depuis cette première étude, dite du protocole de Rotterdam, une trentaine d'études avec plus de 2000 patients exposés a confirmé l'usage bien établi de la solution d'acides aminés d'arginine et de lysine 25 g / 25 g dans la PRRT pour la protection rénale.

Plusieurs sociétés savantes dont l'*European Neuro Endocrine Tumours Society* (ENETS), l'*Agence internationale de l'énergie atomique* (IAEA), l'*Agence européenne de médecine nucléaire* (EANM) et la *Société de médecine nucléaire et d'imagerie moléculaire* (SNMMI) recommandent la co-administration d'une solution d'acides aminés chez les patients traités par PRRT dans les tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques^{5,6}.

Pour toute administration de LUTATHERA (lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide), le RCP précise en rubrique 4.2 qu'une co-administration de solutions d'acides aminés doit être obligatoirement effectuée afin de protéger la fonction rénale. Par ailleurs, un traitement antiémétique doit être

³ Kwekeboom DJ, Bakker WH et al. [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotate: comparison with [^{111}In -DTPA⁰]octreotide in patients. Eur J Nucl Med 2001 ; 28:1319-25.

⁴ RCP de LYSAKARE

⁵ Hicks R, Kwekeboom DJ et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabelled Somatostatin Analogues. Neuroendocrinology 2017 ; 105 :295-309.

⁶ Bodei L, Mueller-Brand J et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013;40 :800-16.

administré 30 minutes avant le début de la perfusion d'acides aminés pour limiter les nausées et vomissements liés à cette perfusion.

La répartition idéale de la solution d'acides aminés a été définie dans le RCP de LUTATHERA comme étant de 25 g de lysine et 25 g d'arginine (cf. Tableau 1). Lors de l'octroi de l'AMM de LUTATHERA, cette solution était réalisée sous forme de préparation hospitalière.

Tableau 1 : Composition de la solution d'acides aminés préparée (rubrique 4.2 du RCP de LUTATHERA)

Composition	Quantité
Lysine	25 g
Arginine	25 g
Chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) solution pour injection	1 L

Alternativement les solutions commerciales avec une teneur en lysine et arginine comprises entre 18 et 24 g sont également acceptables pour être co-administrées avec LUTATHERA (cf. Tableau 2), mais plus susceptibles d'entraîner des nausées et vomissements à cause de leur plus forte osmolarité et du plus grand volume administré.

Tableau 2 : Spécifications des solutions commerciales d'acides aminés (rubrique 4.2 du RCP de LUTATHERA)

Propriété	Spécification
Teneur en lysine	Entre 18 et 24 g
Teneur en arginine	Entre 18 et 24 g
Volume	1,5 L à 2,2 L
Osmolarité	< 1 050 mOsm/L

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par la préparation hospitalière. LYSAKARE, qui dispose désormais d'une AMM obtenue sur la base de l'usage bien établi de la solution d'acides aminés (chlorhydrate de L-Arginine 25 g/ chlorhydrate de L-Lysine 25 g) contribue à répondre au besoin médical au même titre que la préparation hospitalière existante.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

A ce jour, aucun médicament autre que LYSAKARE ne dispose d'une AMM spécifique pour diminuer l'exposition des reins lors d'une thérapie radionucléide par récepteur de peptide (PRRT) marqué au lutécium (¹⁷⁷Lu) oxodotréotide chez l'adulte.

Une solution d'acides aminés disposant d'un statut de préparation hospitalière respectant la composition 25 g de lysine et 25 g d'arginine dans 1 L de solution est disponible et fournie par BIOLUZ.

En France, une solution d'acides aminés pour nutrition parentérale, PRIMENE 10 % solution injectable pour perfusion, est composée de 20 acides aminés dont 8,40 g d'arginine et 11 g de lysine dans 1 L de solution de 780 mOsm/L. Les spécifications de sa composition ne correspondant pas aux recommandations du RCP de LUTATHERA, cette solution n'est donc pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent de LYSAKARE.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent de LYSAKARE est la préparation hospitalière ayant la même composition.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Sans objet.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

LYSAKARE (chlorhydrate de L-Arginine / chlorhydrate de L-Lysine) répond aux exigences de composition de la solution d'acides aminés mentionnées dans le RCP de LUTATHERA et a obtenu l'AMM dans cette indication le 25 juillet 2019 sur la base d'un usage bien établi (article 10a de la Directive Européenne 2001/83/CE) avec une utilisation chez plus de 2000 patients dans une trentaine d'études. Le rationnel de cet usage bien établi est précisé dans le chapitre 07.1.

Le développement de LUTATHERA a été réalisé avec une co-administration de solutions d'acides aminés utilisées pour protéger la fonction rénale. Les données de tolérance issues des études du développement de LUTATHERA, NETTER-1 et étude de Bergsma et al⁷ (sous-étude d'ERASMUS), sont présentées dans le chapitre 07.3 Tolérance.

L'établissement du profil de tolérance spécifique de la solution d'acides aminés (lysine/ arginine) est rendu difficile par l'administration conjointe de LUTATHERA et le cas échéant d'une solution anti-émétique. De plus, ces études n'ont pas spécifiquement évalué la spécialité LYSAKARE.

07.1 Efficacité

La toxicité rénale lors d'une thérapie radionucléide par récepteur de peptide (PRRT), a été mise en évidence dans l'étude de Kwekeboom et al³ (Rotterdam, 2001) avec une exposition médiane rénale d'environ 600 cGy pour une activité de 3 700 MBq évalué chez 6 patients. Pour diminuer la néphrotoxicité, l'administration d'une solution de 2,5 % de lysine et 2,5 % d'arginine dans 1 litre de solution de chlorure de sodium 0,9 %, a montré dans cette même étude une réduction moyenne de l'absorption rénale de radioactivité de 47 %. Il s'agit de la seule étude ayant inclus des patients ne recevant pas de solution d'acides aminés pour protéger la fonction rénale.

Depuis cette première étude, dite du protocole de Rotterdam, 28 études réalisées entre 2001 et 2017 avec plus de 2000 patients exposés ont confirmé l'usage bien établi de la solution d'acides aminés d'arginine et de lysine 25 g / 25 g dans la PRRT pour la protection rénale.

Parmi ces études, 24 ont documenté spécifiquement l'association de la solution d'acides aminés avec le ¹⁷⁷Lu-oxodotreotide.

⁷ Bergsma H, Konijnenberg MW et al. Nephrotoxicity after PRRT with ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016 ; 43 :1802-11.

07.2 Qualité de vie

Il n'y a pas eu d'étude spécifique pour évaluer l'impact sur la qualité de vie uniquement de la solution d'acides aminés. Les données présentées ici sont celles des études réalisées avec LUTATHERA et les solutions commerciales d'acides aminés.

La qualité de vie était un critère de jugement secondaire de l'étude NETTER-1 mesurée avec les questionnaires de qualité de vie de l'EORTC⁸ : QLQ-C30⁹ et QLQ G.I.NET21.

Compte tenu du caractère ouvert de cette étude, les données disponibles ne permettent pas de retenir une conclusion fiable sur l'évaluation de la qualité de vie.

Concernant l'étude ERASMUS, comme il s'agit d'une étude non comparative, aucune conclusion ne peut être tirée des données de qualité de vie.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude NETTER-1

L'étude NETTER-1, comparative, de phase III, randomisée, en ouvert a comparé l'efficacité de l'association LUTATHERA (¹⁷⁷Lutécium oxodotréotide) + octréotide 30 mg LP à l'octréotide 60 mg LP chez des patients présentant des TNE bien différenciées de l'intestin moyen et surexprimant les récepteurs à la somatostatine (cf. avis de la Commission de LUTATHERA du 11 juillet 2018 pour le détail de l'étude).

Dans cette étude, les patients du groupe LUTATHERA recevaient une perfusion intraveineuse de solution d'acides aminés devant débiter 30 minutes avant l'administration de LUTATHERA et pendant une durée totale de 4 heures. Les solutions commerciales utilisées étaient :

- VAMINE 18 (22,6 g d'arginine, 18 g de lysine dans 2 L) en Europe,
- AMINOSYN II 10% (20,4 g d'arginine, 21 g de lysine dans 2 L) aux Etats-Unis.

Ces répartitions d'acides aminés sont différentes de celle de LYSAKARE, mais correspondent toutefois aux spécifications des solutions commerciales d'acides aminés autorisées d'après le RCP de LUTATHERA, rubrique 4.2.

Il n'y avait pas eu de traitement anti-émétique administré chez ces patients.

Dans la population de tolérance, 112 patients du groupe LUTATHERA étaient évaluables.

Plusieurs événements indésirables ont été imputés à l'administration des solutions d'acides aminés : 96 cas de nausées et 87 cas de vomissements ont été rapportés chez environ 40 % des patients (nausées 48/112 patients et vomissement 43/112 patients).

A noter également parmi les événements indésirables d'intérêt particulier une néphrotoxicité concernant 51/112 (45,5 %) patients du groupe LUTATHERA.

7.3.1.2 Etude de Bergsma et al, sous étude de ERASMUS¹⁰

Etude ERASMUS

L'étude ERASMUS de phase I/II non comparative, en ouvert, a évalué l'efficacité et la tolérance de LUTATHERA en monothérapie dans une population hétérogène en termes d'étiologie de la TNE

⁸ Le questionnaire EORTC QLQ-C30 est constitué de 5 échelles fonctionnelles (activité sociale, physique, aspect émotionnel, cognitif, et fonctionnement personnel) 9 échelles symptomatiques (fatigue, nausées, vomissements, douleurs, dyspnée, perte d'appétit, insomnie, constipation- diarrhée et perception de l'impact financier de la maladie) et une échelle de qualité de vie et de mesure de l'état de santé.

⁹ Le questionnaire QLQ G.I.NET21 comporte 20 questions spécifiques aux TNE-GEP permettant d'évaluer le ressenti des patients vis-à-vis des symptômes de leur maladie, des effets indésirables du traitement, des inquiétudes en lien avec la maladie, du fonctionnement social, de la communication, la sexualité, et de l'image corporelle.

¹⁰ Brabander T, Van der Zwan WA et al. Long-term efficacy, survival, and safety of [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3] octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors. Clin Cancer Res. 2017; 23:4617-4624.

(œsophage, intestin, pancréas, bronches, origine inconnue, autres tumeurs, paragangliomes, carcinomes de la thyroïde, tumeurs de type inconnu).

Le critère de jugement principal, exploratoire, concernait le taux de réponse objective tumorale (ORR) au LUTATHERA, les informations relatives à ce critère sont présentées dans l'avis de LUTATHERA du 11 juillet 2018.

Dans cette étude une solution d'acides aminés en perfusion I.V. devait débiter 30 minutes avant l'administration de LUTATHERA et pendant une durée totale de 4 heures. Il s'agissait d'une solution d'acides aminés respectant les mêmes proportions de lysine et arginine que LYSAKARE (25 g de lysine et 25 g d'arginine). Par ailleurs, en prophylaxie des nausées, de l'ONDANSETRON 8 mg ou GRANISETRON 3 mg, par voie intraveineuse était également administré 30 minutes avant LUTATHERA.

Dans l'étude ERASMUS, sur les 1214 patients inclus, 4,1 % (33 patients) ont rapportés des vomissements et 3,6 % (29 patients) ont rapportés des nausées, sans précision sur l'imputabilité.

Sous-étude de Bergsma et al

Dans la sous-étude de Bergsma et al issue de l'étude ERASMUS, un sous-groupe de 323 patients d'origine néerlandaise¹¹ a été suivi au long terme, jusqu'à 3 ans, avec notamment une mesure de la clairance de la créatinine tous les 6 à 8 mois jusqu'à la progression de la maladie ou le décès du patient, pour estimer la fonction rénale à partir de la formule de Cockcroft.

Le Tableau 3 présente les caractéristiques des patients à l'inclusion dans la sous-étude. En particulier au moment de l'inclusion, 37 patients (11 %) avaient une clairance de la créatinine < 60 ml/min/1,73m².

Tableau 3: Caractéristiques des 323 patients à l'inclusion dans la sous-étude de Bergsma et al

Caractéristiques	Nombre de patients, n (%)
Sexe	
Homme	158 (49)
Femme	165 (51)
Age	
≥ 70 ans	63 (20)
< 70 ans	260 (80)
Clairance de la créatinine à l'inclusion	
< 60 ml/min/1,73 m ²	37 (11)
≥ 60 ml/min/1,73 m ²	286 (89)
Activité cumulée en Giga Becquerel	
< 22,2	106 (33)
< 29,6	217 (66)
Dosimétrie et exposition au niveau rénal (n = 228)	
< 23 Gray	55 (24)
> 23 Gray	172 (76)

Au total, les toxicités rénales rapportées chez 22 des 323 (6,8 %) patients étaient réparties comme suit :

- 4 % de toxicité rénale subaigüe de grade 1 (n = 14)
- 1 % de toxicité rénale subaigüe de grade 2 (augmentation > 1,5 à 3 fois la valeur à l'inclusion ou à la normale) (n = 3). Ces cas ont été considérés comme non liés à LUTATHERA : un patient recevait des antibiotiques suite à une infection et a développé une insuffisance rénale réversible, un patient était déshydraté suite à des diarrhées, et un patient avait une progression de la maladie avec hypoalbuminémie puis insuffisance cardiaque ayant entraîné la mort.
- 1,5 % de toxicité rénale de grade 3 (n = 5). Ces cas ont été considérés comme non liés à LUTATHERA, et chez ces 3 patients la clairance de la créatinine à l'inclusion était < 60 ml/min correspondant déjà à un grade 2.

¹¹ Seuls les patients néerlandais étaient inclus dans l'étude de suivi à long terme pour éviter les patients perdus de vue dans ce centre situé aux Pays-Bas.

La distribution de la clairance de la créatinine à 1, 2 et 3 ans de suivi est présentée dans la Figure 1. La diminution moyenne du débit de filtration glomérulaire (DFG) sur la première année (n =208 patients¹²) a été estimée à $3,4 \pm 0,4$ %, avec une valeur moyenne de DFG à l'inclusion de 108 ± 5 ml/min.

Sur cette première année de suivi, pour 2,4 % (5/208) des patients, la diminution annuelle du DFG a été supérieure à 10 % (cf. Figure 2).

Il n'y a pas de donnée disponible sur la diminution annuelle du DFG pour les patients suivis 2 ans et 3 ans.

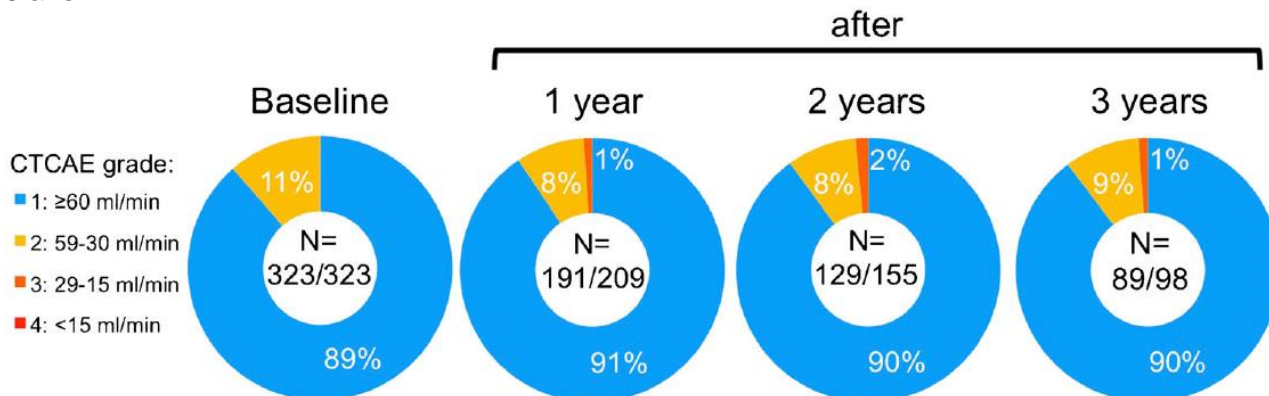


Figure 1: Distribution de la clairance de la créatinine à l'inclusion et sur les 3 années de suivi.

N = A/B, A correspond aux nombres de patients avec une valeur de créatininémie disponible et B au nombre total de patients ayant pu être suivi.

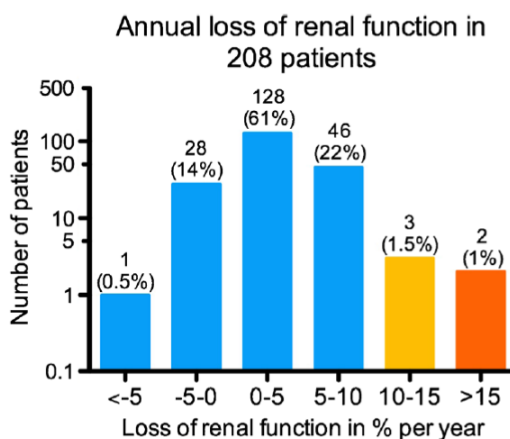


Figure 2: Altération de la fonction rénale sur la première année de suivi

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Un seul risque important est identifié pour LYSAKARE, il s'agit de l'hyperkaliémie.

Etant donné l'administration concomitante avec le LUTATHERA, se référer au PGR de LUTATHERA¹ (177 Lutécium octréotide).

7.3.3 Données issues des PSUR

Sans objet.

¹² Au total, 209 patients ont été suivis la première année, mais pour un patient les données concernant les facteurs de risques associés sont incomplètes. Ce patient a donc été exclu de l'analyse, ce qui amène à une analyse avec 208 patients.

7.3.4 Données issues du RCP

Dans le RCP de LYSAKARE, en rubrique 4.8 *Effets indésirables*, il est mentionné :

« Résumé du profil de sécurité

Les données sont très limitées sur le profil de sécurité de la solution pour perfusion contenant de l'arginine et de la lysine, utilisée sans administration concomitante de PRRT, qui inclut également l'administration d'anti-émétiques comme pré-médication et, souvent, la prescription concomitante d'analogues de la somatostatine à courte durée d'action.

Les principaux effets indésirables liés essentiellement à la solution d'acides aminés sont les nausées (environ 25 %), les vomissements (environ 10 %) et l'hyperkaliémie. Ces effets indésirables sont majoritairement d'intensité légère à modérée.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables répertoriés ci-dessous ont été identifiés dans des études publiées portant sur des solutions d'acides aminés ayant la même composition en ce qui concerne la teneur en acides aminés. Ces études concernent plus de 900 patients recevant plus de 2 500 doses d'arginine et de lysine pendant une PRRT comportant différents analogues radiomarqués de la somatostatine.

Les effets indésirables sont présentés en fonction de leur fréquence. Les fréquences sont classées en catégories, comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Effet indésirable	Fréquence
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hyperkaliémie	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	
Vertiges	Fréquence indéterminée
Céphalées	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires	
Bouffées congestives	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	
Nausées	Très fréquent
Vomissements	Très fréquent
Douleurs abdominales	Fréquence indéterminée

Dans le RCP de LUTATHERA en rubrique 4.8 *Effets indésirables*, il est mentionné :

« Le profil de sécurité général de Lutathera se base sur des données groupées de patients ayant participé à des essais cliniques (NETTER-1 phase III et Erasmus phase I/II patients néerlandais) et à des programmes d'usage compassionnel.

Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients recevant le traitement par Lutathera étaient les nausées et les vomissements qui se produisaient au début de la perfusion respectivement chez 58,9 % et 45,5 % des patients. La relation de causalité entre les nausées/vomissements et Lutathera est difficile à déterminer en raison de l'effet émétisant de la perfusion concomitante d'acides aminés administrés pour protéger les reins. »

07.4 Résumé & discussion

LYSAKARE, spécialité comprenant 25 de lysine et 25 d'arginine dans 1 L de solution, a obtenu une AMM « chez l'adulte, pour diminuer l'exposition des reins aux radiations lors d'une thérapie radionucléide par récepteur de peptide (PRRT) marqué au lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide » sur la base d'un usage bien établi et recommandé par plusieurs sociétés savantes nationales et internationales.

La demande d'inscription repose sur les données issues de 29 études réalisées entre 2001 et 2017 avec plus de 2000 patients exposés qui ont permis de confirmer l'usage bien établi de la solution d'acides aminés d'arginine et de lysine 25 g / 25 g dans la PRRT pour la protection rénale. Parmi ces études, 24 ont documenté l'association de la solution d'acides aminés avec le ¹⁷⁷Lu-oxodotreotide.

De plus les données du développement clinique de LUTATHERA, spécialité dont l'utilisation nécessite l'administration d'une solution d'acides aminés pour protéger la fonction rénale ont été prises en compte. Elles ont apporté des informations complémentaires sur la co-administration des solutions d'acides aminés même s'il ne s'agissait pas spécifiquement de LYSAKARE :

- Dans l'étude NETTER-1, 112 patients recevant LUTATHERA, n'avaient pas de traitement antiémétisant et ont reçu des solutions commerciales d'acides aminés : VAMINE 18 (22,6 g d'arginine, 18 g de lysine dans 2 L) en Europe ou AMINOSYN II 10% (20,4 g d'arginine, 21 g de lysine dans 2 L) aux Etats-Unis. **Ces répartitions d'acides aminés étaient différentes de celle de LYSAKARE**, mais correspondaient toutefois aux spécifications des solutions commerciales d'acides aminés autorisées d'après le RCP de LUTATHERA, rubrique 4.2. Plusieurs événements indésirables ont été imputés à l'administration des solutions d'acides aminés : 96 cas de nausées et 87 cas de vomissements ont été rapportés chez environ 40 % des patients (nausées 48/112 patients et vomissement 43/112 patients).
- Dans l'étude ERASMUS, chez 1214 patients recevant un **traitement anti-émétisant et une solution d'acides aminés avec la même composition que LYSAKARE** (25 g d'arginine et 25 g de lysine), 4,1 % (33/1214) des patients ont rapportés des vomissement et 3,6 % (29/1214) des patients ont rapportés des nausées, sans précision sur l'imputabilité. Par ailleurs, la sous-étude Bergsma et al a suivi 323 patients au long terme, notamment sur la survenue de toxicité rénale et l'évolution du débit de filtration glomérulaire :
 - o 22 des 323 (6,8 %) patients ont présenté une toxicité rénale sur les 3 ans de suivi : 14 grade 1 ; 3 grade 2 ; 5 grade 3.
 - o La diminution moyenne de la filtration glomérulaire (DFG) sur la première année (n =208 patients) a été estimée à $3,4 \pm 0,4$ %, avec une valeur moyenne de DFG à l'inclusion de 108 ± 5 ml/min. Pour 2,4 % (5/208) des patients, la diminution annuelle du DFG a été supérieure à 10 %.

► Discussion

Les données disponibles ont permis de documenter l'utilisation de solutions d'acides aminés (arginine/ lysine) en co-administration avec une PRRT. Toutefois ces données ne concernent pas spécifiquement LYSAKARE (chlorhydrate de L-Arginine / chlorhydrate de L-Lysine). Aussi, il est difficile d'apprécier l'apport thérapeutique attribuable à LYSAKARE (chlorhydrate de L-Arginine / chlorhydrate de L-Lysine). L'établissement du profil de tolérance spécifique de la solution d'acide aminés (lysine/ arginine) est également rendu difficile par l'administration conjointe de LUTATHERA (lutécium (¹⁷⁷Lu) oxodotréotide) et le cas échéant d'une solution antiémétique.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles et de l'usage bien établi de cette solution d'acides aminés, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de LYSAKARE sur la morbi-mortalité.

En conséquence, LYSAKARE apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert au même titre que la préparation hospitalière.

07.5 Programme d'études

Sans objet.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Lors d'une thérapie radionucléide par récepteur de peptide (PRRT), les reins sont fortement exposés aux radiations. L'administration d'une solution de 2,5 % de lysine et 2,5 % d'arginine dans 1 litre de solution de chlorure de sodium 0,9 %, permet de diminuer la dose de radiations administrée au rein³. D'autres solutions avec une teneur en lysine et arginine de 18 à 24 g sont également utilisables, mais davantage susceptibles d'entraîner des nausées et vomissements à cause de leur plus forte osmolarité et du plus grand volume administré².

Plusieurs sociétés savantes dont l'European Neuro Endocrine Tumours Society (ENETS), l'Agence internationale de l'énergie atomique (IAEA), l'Agence européenne de médecine nucléaire (EANM) et la Société de médecine nucléaire et d'imagerie moléculaire (SNMMI) recommandent la co-administration d'une solution d'acides aminés chez les patients traités par PRRT dans les TNE-GEP^{4,5}.

Pour toute administration de LUTATHERA (lutécium (¹⁷⁷Lu) oxodotrétotide), le RCP précise en rubrique 4.2 qu'une co-administration de solutions d'acides aminés doit être obligatoirement effectuée afin de protéger la fonction rénale. Par ailleurs, un traitement antiémétique doit être administré 30 minutes avant le début de la perfusion d'acides aminés pour limiter les nausées et vomissements liés à cette perfusion.

Place de LYSAKARE (chlorhydrate de L-Arginine / chlorhydrate de L-Lysine) dans la stratégie thérapeutique :

LYSAKARE (chlorhydrate de L-Arginine / chlorhydrate de L-Lysine) est un médicament de première intention pour diminuer l'exposition des reins aux radiations dès lors qu'un patient reçoit une thérapie radionucléide par récepteur de peptides marqués au lutécium (¹⁷⁷Lu) oxodotrétotide.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de LYSAKARE et de LUTATHERA doit être respecté.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les conséquences de l'irradiation rénale lors d'une thérapie radionucléide par récepteur de peptide (PRRT) peuvent être graves.
- ▶ LYSAKARE (chlorhydrate de L-Arginine / chlorhydrate de L-Lysine) est un traitement à visée préventive.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe une alternative thérapeutique, avec la préparation hospitalière, bien que ne disposant pas d'AMM.
- ▶ LYSAKARE (chlorhydrate de L-Arginine / chlorhydrate de L-Lysine) est un médicament de première intention pour diminuer l'exposition des reins aux radiations dès lors qu'un patient reçoit une thérapie radionucléide par récepteur de peptides marqué au lutécium (¹⁷⁷Lu) oxodotrétotide.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- des conséquences d'une irradiation rénale lors d'une PRRT en absence de protection rénale,
 - de l'incidence de TNE-GEP dans lesquelles la PRRT par LUTATHERA est utilisée de 3,56/100 000¹³,
 - du besoin médical partiellement couvert par la préparation hospitalière,
 - de l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie et le parcours de soins et de vie,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins,
 - de la réponse partielle au besoin identifié au même titre que la préparation hospitalière,
- LYSAKARE n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LYSAKARE (chlorhydrate de L-Arginine / chlorhydrate de L-Lysine) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Faute de données prospectives et comparatives spécifiques à LYSAKARE (chlorhydrate de L-Arginine / chlorhydrate de L-Lysine), la Commission considère que LYSAKARE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) versus la préparation hospitalière de même composition.

09.3 Population cible

La population cible de LYSAKARE (chlorhydrate de L-Arginine / chlorhydrate de L-Lysine) est constituée par l'ensemble des patients recevant LUTATHERA 177 Lutécium oxodotrétotide. La co-administration de solution d'acide aminés (lysine / arginine) est en effet une condition obligatoire à l'administration de LUTATHERA. La population cible de LYSAKARE correspond donc aux adultes recevant LUTATHERA, atteints de tumeurs neuroendocrines intestinales inopérables ou

¹³ Dasari A et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. JAMA Oncol. 2017; 3:1335–1342.

métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine.

Les données actualisées de la population cible restent identiques à celles de l'avis de la Commission du 11 juillet 2018 relatif à LUTATHERA :

L'incidence des TNE-GEP est d'environ 3,56/100 000¹³, soit environ 2 400 nouveaux cas par an en France après extrapolation à partir des données démographiques de la population française au 1^{er} Janvier 2020¹⁴.

D'après avis d'expert, les TNE intestinales représentent environ la moitié des TNE-GEP, soit environ 1200 nouveaux cas par an.

Il n'existe pas de donnée sur les caractéristiques spécifiques des TNE intestinales, néanmoins, celles-ci peuvent être approcher avec les données portant sur l'ensemble des TNE : environ la moitié des TNE sont métastatiques ou non résécables au moment du diagnostic et environ 85 % sont bien différenciées^{15,16}. Sur ces bases, il y aurait environ 510 patients avec une TNE intestinale inopérable ou métastatique et bien différenciée (G1 et G2).

Il n'est pas possible d'estimer précisément parmi ces 510 patients, ceux qui auraient des tumeurs progressives et exprimant des récepteurs à la somatostatine, il s'agit donc d'une surestimation.

Au total, la population cible de LYSAKARE est la même que celle de LUTATHERA soit un maximum de 510 patients.

¹⁴ Données INSEE au 1er janvier 2020

¹⁵ Lepage C et al. Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population. Gut 2004; 53:549-553.

¹⁶ Walter T et al. Epidémiologie des tumeurs neuroendocrines digestives : la situation en France. Hepato Gastro 2013; 20:160-6.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 11 mars 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>LYSAKARE 25 g/25 g, solution pour perfusion</u> 1 Poche (PVC) – 1000 mL (25 mg/mL + 25 mg/mL) (CIP : 34009 550 687 4 7)
Demandeur	ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 25 juillet 2019
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Médicament administré exclusivement par un prestataire de soins de santé ayant de l'expérience dans l'utilisation de la PRRT (thérapie radionucléide par récepteur de peptide).
Code ATC	V03AF11 Médicaments détoxifiants dans un traitement antinéoplasique