

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION
DE COHORTE/ACCES PRECOCE
RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE
[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 solution injectable/pour perfusion**

Période du 01/11/2022 au 31/01/2023

I. INTRODUCTION

Le 30 juin 2021, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite "de cohorte" [article L 5121-12 I - 1° du Code de la santé publique] pour le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 solution injectable/pour perfusion, pour le traitement des adultes atteints d'un cancer de la prostate progressif, métastatique, résistant à la castration, surexprimant l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) qui ont été traités par une chimiothérapie par taxane et par au moins une hormonothérapie androgénique.

Cette autorisation temporaire d'utilisation de cohorte a démarré le 1^{er} décembre 2021.

Le 13 juillet 2022, l'ANSM et la Haute Autorité de Santé (HAS) ont octroyé un Accès Précoce (AP1) au [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, prolongeant ainsi son utilisation en pré-AMM dans l'indication : « traitement des adultes atteints d'un cancer de la prostate progressif, métastatique, résistant à la castration, exprimant des récepteurs au PSMA et qui ont été traités par une chimiothérapie par taxane (pour les patients éligibles) et au moins une hormonothérapie dite de seconde génération ».

Le suivi des patients dans le cadre de l'Accès Précoce s'est poursuivi dans la continuité de l'ATU de cohorte avec un recueil de données identiques à celles collectées dans le cadre de l'ATU de cohorte. L'Accès Précoce a officiellement débuté le 7 septembre 2022.

Ce médicament dispose depuis le 9 décembre 2022 d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) octroyée par la Commission Européenne.

II. DONNEES RECUEILLIES

II.1. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Période (du 1^{er} novembre 2022 au 31 janvier 2023)

- 209 patients ont fait l'objet d'une demande d'accès au traitement dans le cadre de l'AP1 durant la période du 1^{er} novembre 2022 au 31 janvier 2023. L'intégralité des 209 patients a été inclus et 150 ont été exposés.

- Parmi les 212 nouveaux patients exposés, des données de suivi ont été reçues pour 160 patients (160 post cycle 1 et 66 post cycle 2).
- La durée d'exposition au traitement était de 7,86 semaines en médiane allant de 0,1 à 13,0 semaines. Sur la période, 10 patients (parmi les 212) ont arrêté définitivement le traitement pour les raisons suivantes :
 - 3 décès non suspectés d'être liés au traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617,
 - 2 progressions de la maladie,
 - 2 effets indésirables suspectés d'être liés au traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617,
 - 2 effets indésirables non suspectés d'être liés au traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617,
 - 1 décision du médecin.

Cumul (du 1^{er} décembre 2021 au 31 janvier 2023)

- 789 patients ont fait l'objet d'une demande d'accès au traitement dans le cadre de l'ATU de cohorte/AP1 durant la période cumulée du 1^{er} décembre 2021 au 31 janvier 2023. Parmi eux, 787 patients ont été inclus et 664 exposés.
- Des données de suivi ont été reçues pour 599 patients (598 post cycle 1, 438 post cycle 2, 280 post cycle 3, 155 post cycle 4, 95 post cycle 5 et 43 post cycle 6). A noter que 180 patients ont reçu au moins 4 injections.
- Le pourcentage de données manquantes par variable est en moyenne de 1,25 % ce qui traduit une excellente exhaustivité des données recueillies.
- La durée d'exposition au traitement était de 15,71 semaines en médiane allant de 0,1 à 53,1 semaines. Depuis le début de l'ATUc/AP1, 236 patients ont arrêté définitivement le traitement pour les raisons suivantes :
 - 118 progressions de la maladie,
 - 40 fins programmées de traitement après 6 cycles,
 - 26 décès dont 1 suspecté d'être lié au traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617,
 - 24 effets indésirables suspectés d'être liés au traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617,
 - 15 décisions du médecin,
 - 9 effets indésirables non suspectés d'être liés au traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617,
 - 2 raisons techniques,
 - 1 décision du patient,
 - 1 donnée manquante.

Caractéristiques générales des patients

L'âge des patients exposés est présenté ci-dessous :

		Période	Cumul	Patients ayant reçu au moins 4 injections
		Population d'analyse N = 212	Population d'analyse N = 664	Population d'analyse N = 180
Âge (années)	N	212	664	180
	Moyenne ± ET	72.00 ± 7.78	71.98 ± 8.15	73.18 ± 7.82

	Période	Cumul	Patients ayant reçu au moins 4 injections
	Population d'analyse N = 212	Population d'analyse N = 664	Population d'analyse N = 180
Médiane	73.08	72.92	74.17
Q1 ; Q3	66.67 ; 76.88	66.75 ; 77.33	68.13 ; 78.42
Min ; Max	45.7 ; 89.8	45.7 ; 91.6	50.1 ; 89.8

Caractéristiques de la maladie

Caractéristiques générales de la maladie

La totalité des patients exposés étaient :

- atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm) progressif avec confirmation histologique, anatomopathologique ou cytologique, et avec une imagerie TEP avec un ligand du PSMA positive,
- traités par au moins un traitement de type hormonothérapie anti-androgénique et une chimiothérapie à base de taxane (sauf 13 patients contre-indiqués au taxane inclus sur la période de l'AP1).

Les patients présentaient principalement des métastases osseuses (respectivement 93,4 % sur la période et 94,1 % en cumulé) et ganglionnaires (respectivement 60,4 % sur la période et 63,0 % en cumulé), un même patient pouvant être atteint de plusieurs localisations métastatiques.

La concentration de PSA au moment de la demande d'accès était :

- en moyenne à $255,19 \pm 407,65$ ng/mL avec une médiane à 63,00 ng/mL et des valeurs allant de 0,0 à 2 830,0 ng/mL pour les nouveaux patients exposés sur la période,
- en moyenne à $262,08 \pm 476,78$ ng/mL avec une médiane à 81,94 ng/mL et des valeurs allant de 0,0 à 4 562,0 ng/mL pour l'ensemble des patients en cumulé,

(à noter que les valeurs inférieures à 1 ng/mL et supérieures à 2 000 ng/mL ont été confirmées par les médecins).

Au moment de l'inclusion, les patients exposés étaient majoritairement en bon état général :

<u>Période :</u>	<u>Cumul :</u>
- ECOG 0 pour 57 patients (26,9 %)	ECOG 0 pour 172 patients (25,9 %)
- ECOG 1 pour 118 patients (55,7 %)	ECOG 1 pour 395 patients (59,5 %)
- ECOG 2 pour 36 patients (17,0 %)	ECOG 2 pour 90 patients (13,6 %)
- ECOG 3 pour 1 patient (0,5 %)	ECOG 3 pour 7 patients (1,1 %)

Enfin, la TEP avec un ligand du PSMA réalisée pour chaque patient avant la demande d'accès au traitement montrait :

- une positivité de 100% des lésions pour 167 patients (78,8 %) sur la période et pour 504 patients (75,9 %) en cumulé,
- une positivité d'une majorité des lésions pour 45 patients (21,2 %) sur la période et pour 159 patients (23,9 %) en cumulé,
- une positivité de la minorité des lésions pour 1 patient uniquement en cumulé (0,2 %).

Historique des traitements

Période

Parmi les 212 nouveaux patients exposés sur la période, 5 patients avaient déjà été traités par Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV) ou par Radium-223.

Un peu plus de la moitié des patients avaient bénéficié d'une radiothérapie externe sur moins de 25 % de la moelle (108 patients, 50,9 %).

Tous les patients avaient été préalablement traités par une hormonothérapie anti-androgénique, 134 patients (63,2 %) avaient reçu plusieurs molécules d'hormonothérapie (allant de 2 à 5 molécules) avec une médiane à 2.

La quasi-totalité des patients (97,6 %) avait également reçu au moins une ligne de chimiothérapie par taxane, dont 119 patients (56,1 %) avaient reçu 2 chimiothérapies par taxane.

Concernant les autres alternatives de traitement reçues :

- autre chimiothérapie (type platine), 15 patients (7,1 %),
- immunothérapie, 14 patients (6,6 %),
- inhibiteurs de PARP, 6 patients (2,8 %).

Enfin, 63 patients (29,7 %) étaient traités par un antalgique opiacé contre 107 patients (50,5 %) traités par un antalgique non-opiacé.

Cumul

Parmi les 664 patients exposés, 10 patients avaient déjà été traités par Radium-223 et 3 patients par ligand du PSMA marqué au ¹⁷⁷Lu.

Plus de la moitié des patients avaient bénéficié d'une radiothérapie externe sur moins de 25 % de la moelle (353 patients, 53,2 %).

Tous les patients avaient été préalablement traités par une hormonothérapie anti-androgénique, 451 patients (67,9 %) avaient reçu plusieurs molécules d'hormonothérapie (allant de 2 à 5 molécules) avec une médiane à 2.

La quasi-totalité des patients (97,4 %) avait également reçu au moins une ligne de chimiothérapie par taxane, dont 435 patients (65,5 %) avaient reçu 2 chimiothérapies par taxane.

Concernant les autres alternatives de traitement reçues :

- autre chimiothérapie (type platine), 62 patients (9,4 %),
- immunothérapie, 47 patients (7,1 %),
- inhibiteurs de PARP, 29 patients (4,4 %).

Enfin, 209 patients (31,5 %) étaient traités par un antalgique opiacé contre 368 patients (55,4 %) traités par un antalgique non-opiacé.

Données biologiques

Les paramètres biologiques recueillis au moment de la demande d'accès au traitement (ASAT, ALAT, Albuminémie, Phosphatase alcaline, Bilirubine totale, Créatinine sérique, Clairance de la créatinine, Hémoglobine, Leucocytes totaux, Neutrophiles et Plaquettes) étaient en grande majorité considérés dans les normes compte tenue de la pathologie avancée. En cas de valeur considérée comme anormale, le laboratoire Advanced Accelerator Applications rappelait au médecin les paramètres à contrôler de nouveau et les précautions à prendre avant l'administration du produit.

Caractéristiques des prescripteurs

Période

Sur la période considérée, 58 médecins répartis dans 29 centres hospitaliers (14 CLCC, 10 CHU et 5 CHG) ont complété une fiche de demande d'accès et ont inclus au moins un patient. Il s'agit tous de médecins spécialisés en médecine nucléaire.

Ces médecins provenaient principalement de la région Pays de la Loire (19,0 %), de la région Auvergne-Rhône-Alpes (13,8 %) et de la région Grand-Est (10,3 %).

Cumul

Au cours de l'ATUc/AP1, 78 médecins répartis dans 30 centres hospitaliers (14 CLCC, 10 CHU et 6 CHG) ont complété une fiche de demande d'accès et ont inclus au moins un patient. Il s'agit tous de médecins spécialisés en médecine nucléaire.

Ces médecins provenaient principalement de la région Pays de la Loire (19,2 %), de la région Auvergne-Rhône-Alpes (16,7 %) et de la région Occitanie (11,5 %).

II.2. Conditions d'utilisation du médicament

La posologie de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 recommandée est de 6 administrations de 7 400 MBq ± 10% chacune.

L'intervalle de temps recommandé entre chaque administration est de 6 semaines (+/- 1 semaine) avec un maximum de 6 cycles.

Période

Parmi les 160 patients nouvellement exposés sur la période et pour lesquels au moins une fiche de suivi a été reçue, 5 patients ont eu un décalage de cure correspondant à une administration au-delà de 7 semaines.

Au total, 25 diminutions de dose ont été reportées (pour 20 patients) :

- 1 diminution de dose suite à l'apparition d'un effet indésirable lié au traitement (1 à C1*),
- 24 pour une autre raison non liée au traitement (16 à C1 et 8 à C2).

La dose minimale administrée était de 5 550 MBq.

L'activité du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 administrée à chaque cycle de traitement est présentée dans la table ci-dessous.

		Cycle n°1 N = 160	Cycle n°2 N = 66
Activité réellement administrée (GBq)	N	160	66
	Moyenne ± ET	7.172 ± 0.224	7.165 ± 0.313
	Médiane	7.177	7.202
	Q1 ; Q3	7.067 ; 7.306	7.086 ; 7.393
	Min ; Max	5.87 ; 7.70	5.55 ; 7.68

Cumul

En cumulé, parmi les 599 patients pour lesquels au moins une fiche de suivi a été reçue, 171 patients ont eu un décalage de cure correspondant à une administration au-delà de 7 semaines. (Pour rappel, le laboratoire Advanced Accelerator Applications a eu une interruption de production et de l'approvisionnement du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 entre le 2 mai 2022 et le 7 juin 2022. Cela explique le nombre élevé de cures administrées dans un délai supérieur à celui recommandé).

Au total, 126 diminutions de dose ont été reportées (pour 94 patients) :

- 25 diminutions de dose suite à l'apparition d'un effet indésirable lié au traitement (3 à C1*, 10 à C2, 7 à C3, 3 à C4 et 2 à C6),
- 101 pour une autre raison non liée au traitement (39 à C1, 37 à C2, 11 à C3, 9 à C4, 4 à C5 et 1 à C6).

**Pour les 3 patients concernés par une réduction de dose en raison de l'apparition d'un EI lié au traitement lors de la 1^{ère} injection, il semble s'agir d'une erreur de remplissage : d'une part les doses rapportées (7 170 MBq, 7 013 MBq et 7 051 MB) respectent le RCP (7 400 MBq ±10%) ce qui ne constitue pas une réelle diminution de l'activité ; d'autre part l'EI est survenu après la 1^{ère} injection et n'est pas la raison d'une diminution de dose*

La dose minimale injectée suite à une réduction de dose était de 5 000 MBq.

L'activité de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 administrée à chaque cycle de traitement est présentée dans la table ci-après.

		Cycle n°1 N = 598	Cycle n°2 N = 438	Cycle n°3 N = 280	Cycle n°4 N = 155	Cycle n°5 N = 95	Cycle n°6 N = 43
Activité réellement administrée (GBq)	N	598	437	280	153	95	41
	Données manquantes	0	1	0	2	0	2
	Moyenne ± ET	7.153 ± 0.230	7.113 ± 0.356	7.129 ± 0.315	7.140 ± 0.307	7.181 ± 0.213	7.082 ± 0.341
	Médiane	7.162	7.183	7.181	7.182	7.177	7.105
	Q1 ; Q3	7.040 ; 7.294	7.048 ; 7.301	7.056 ; 7.301	7.068 ; 7.318	7.081 ; 7.322	7.046 ; 7.261
	Min ; Max	5.20 ; 7.88	5.00 ; 7.68	5.64 ; 7.57	5.57 ; 7.60	5.98 ; 7.64	5.75 ; 7.44

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

En conclusion, les conditions d'utilisation du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 dans le cadre de l'ATUc/AP1 sont identiques à celles prévues dans les protocoles d'études cliniques dans cette indication et dans le PUT. Aucun écart significatif n'est à signaler hormis les décalages de cure en raison de l'interruption de la production et de l'approvisionnement du produit entre le 2 mai 2022 et le 7 juin 2022.

II.3. Données d'efficacité

Situation clinique

Période

L'indice de performance ECOG et les résultats d'évaluation radiologique, clinique et biologique (PSA total sérique) sont présentés au cours du suivi dans la table suivante pour les nouveaux patients exposés sur la période.

		Visite de suivi n°1 N = 160	Visite de suivi n°2 N = 66
Evolution de l'ECOG	N	160	66
	Amélioration	27 (16.9%) [11.07;22.68]	16 (24.2%) [13.90;34.58]
	Stabilisation	100 (62.5%) [55.00;70.00]	40 (60.6%) [48.82;72.39]
	Dégradation	33 (20.6%) [14.36;26.89]	10 (15.2%) [6.50;23.80]
Evaluation radiologique (si réalisée)	N	21	19
	Réponse complète	0 (0.0%) [0;0]	0 (0.0%) [0;0]
	Réponse partielle	0 (0.0%) [0;0]	6 (31.6%) [10.68;52.48]
	Stabilisation	4 (19.0%) [2.25;35.84]	6 (31.6%) [10.68;52.48]
	Progression	0 (0.0%) [0;0]	3 (15.8%) [0.00;32.19]
	Non évaluable	17 (81.0%) [64.16;97.75]	4 (21.1%) [2.72;39.38]
Evaluation clinique (si réalisée)	N	136	54
	Amélioration clinique	32 (23.5%) [16.40;30.66]	15 (27.8%) [15.83;39.72]
	Stabilisation	97 (71.3%) [63.72;78.92]	38 (70.4%) [58.19;82.55]
	Progression des symptômes	7 (5.1%) [1.43;8.86]	1 (1.9%) [0.00;5.45]
Evaluation biologique (PSA total sérique) (si réalisée)	N	122	58
	Diminution	56 (45.9%) [37.06;54.74]	34 (58.6%) [45.95;71.30]
	Stabilisation	28 (23.0%) [15.49;30.41]	11 (19.0%) [8.88;29.05]
	Progression	33 (27.0%) [19.17;34.93]	13 (22.4%) [11.68;33.15]
	Non évaluable	5 (4.1%) [0.58;7.62]	0 (0.0%) [0;0]

Cumul

L'indice de performance ECOG et les résultats d'évaluation radiologique, clinique et biologique (PSA total sérique) sont présentés au cours du suivi dans la table suivante pour l'ensemble des patients exposés au cours de l'ATUc/AP1.

		Visite de suivi n°1 N = 598	Visite de suivi n°2 N = 438	Visite de suivi n°3 N = 280	Visite de suivi n°4 N = 155	Visite de suivi n°5 N = 95	Visite de suivi n°6 N = 43
Evolution de l'ECOG	N	598	438	280	155	95	43
	Amélioration	87 (14.5%) [11.72;17.37]	77 (17.6%) [14.02;21.14]	50 (17.9%) [13.37;22.34]	31 (20.0%) [13.70;26.30]	15 (15.8%) [8.46;23.12]	9 (20.9%) [8.77;33.09]
	Stabilisation	388 (64.9%) [61.06;68.71]	264 (60.3%) [55.69;64.86]	157 (56.1%) [50.26;61.88]	88 (56.8%) [48.98;64.57]	60 (63.2%) [53.46;72.86]	21 (48.8%) [33.90;63.78]
	Dégradation	123 (20.6%) [17.33;23.81]	97 (22.1%) [18.26;26.03]	73 (26.1%) [20.93;31.21]	36 (23.2%) [16.58;29.87]	20 (21.1%) [12.85;29.25]	13 (30.2%) [16.51;43.96]
Evaluation radiologique (si réalisée)	N	87	158	113	91	49	37
	Réponse complète	0 (0.0%) [0;0]	1 (0.6%) [0.00;1.87]	0 (0.0%) [0;0]	0 (0.0%) [0;0]	1 (2.0%) [0.00;6.00]	1 (2.7%) [0.00;7.93]
	Réponse partielle	0 (0.0%) [0;0]	25 (15.8%) [10.13;21.51]	46 (40.7%) [31.65;49.77]	39 (42.9%) [32.69;53.02]	27 (55.1%) [41.18;69.03]	15 (40.5%) [24.72;56.36]
	Stabilisation	9 (10.3%) [3.95;16.74]	68 (43.0%) [35.32;50.76]	35 (31.0%) [22.45;39.50]	30 (33.0%) [23.31;42.63]	13 (26.5%) [14.17;38.89]	10 (27.0%) [12.72;41.34]
	Progression	8 (9.2%) [3.12;15.27]	27 (17.1%) [11.22;22.96]	15 (13.3%) [7.02;19.53]	19 (20.9%) [12.53;29.23]	7 (14.3%) [4.49;24.08]	10 (27.0%) [12.72;41.34]
	Non évaluable	70 (80.5%) [72.13;88.79]	37 (23.4%) [16.81;30.02]	17 (15.0%) [8.45;21.64]	3 (3.3%) [0.00;6.97]	1 (2.0%) [0.00;6.00]	1 (2.7%) [0.00;7.93]
Evaluation clinique (si réalisée)	N	538	392	254	131	80	42
	Amélioration clinique	162 (30.1%) [26.24;33.99]	122 (31.1%) [26.54;35.71]	73 (28.7%) [23.17;34.31]	32 (24.4%) [17.07;31.79]	12 (15.0%) [7.18;22.82]	5 (11.9%) [2.11;21.70]
	Stabilisation	332 (61.7%) [57.60;65.82]	252 (64.3%) [59.54;69.03]	164 (64.6%) [58.68;70.45]	94 (71.8%) [64.05;79.47]	64 (80.0%) [71.23;88.77]	33 (78.6%) [66.16;90.98]
	Progression des symptômes	44 (8.2%) [5.86;10.49]	18 (4.6%) [2.52;6.66]	17 (6.7%) [3.62;9.77]	5 (3.8%) [0.54;7.10]	4 (5.0%) [0.22;9.78]	4 (9.5%) [0.65;18.40]
Evaluation biologique (PSA total sérique) (si réalisée)	N	444	384	242	135	85	38
	Diminution	191 (43.0%) [38.41;47.62]	218 (56.8%) [51.82;61.73]	131 (54.1%) [47.85;60.41]	73 (54.1%) [45.67;62.48]	40 (47.1%) [36.45;57.67]	13 (34.2%) [19.13;49.29]
	Stabilisation	84 (18.9%) [15.28;22.56]	70 (18.2%) [14.37;22.09]	56 (23.1%) [17.83;28.45]	36 (26.7%) [19.21;34.13]	17 (20.0%) [11.50;28.50]	13 (34.2%) [19.13;49.29]
	Progression	143 (32.2%) [27.86;36.55]	88 (22.9%) [18.71;27.12]	54 (22.3%) [17.07;27.56]	24 (17.8%) [11.33;24.23]	28 (32.9%) [22.95;42.93]	12 (31.6%) [16.80;46.36]
	Non évaluable	26 (5.9%) [3.67;8.04]	8 (2.1%) [0.65;3.51]	1 (0.4%) [0.00;1.22]	2 (1.5%) [0.00;3.52]	0 (0.0%) [0;0]	0 (0.0%) [0;0]

Données biologiques

Les valeurs biologiques rapportées au cours du suivi étaient en grande majorité des valeurs considérées dans les normes compte tenu de la pathologie.

Période

Parmi les nouveaux patients exposés sur la période, seuls 4 patients (1,4 %) ont présenté des valeurs anormales suspectées d'être liées au traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Les paramètres concernés étaient majoritairement l'hémoglobine (< 8 g/dL) pour 3 patients, les plaquettes (< 75×10⁹/L) pour 2 patients et les leucocytes (< 2×10⁹/L) pour 2 patients.

Cumul

En cumulé, 53 patients (8,0 %) ont présenté des valeurs anormales suspectées d'être liées au traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Les paramètres concernés étaient majoritairement les plaquettes (< 75×10⁹/L) pour 36 patients, l'hémoglobine (< 8 g/dL) pour 8 patients et les leucocytes (< 2×10⁹/L) pour 13 patients.

Analyses de survie

Des analyses de Kaplan-Meier sur les patients exposés ont été réalisées sur :

- **la survie sans progression (SSP)**, définie comme le temps écoulé depuis la date de première administration réalisée du traitement jusqu'à la date de la progression documentée ou du décès, quelle qu'en soit la cause,
- **survie sans progression des symptômes**, définie comme le temps écoulé depuis la date de première administration réalisée du traitement jusqu'à la date de la progression des symptômes ou du décès, quelle qu'en soit la cause,
- **survie sans progression du PSA**, définie comme le temps écoulé depuis la date de première administration réalisée du traitement jusqu'à la date de la progression du PSA ou du décès, quelle qu'en soit la cause.

Ces analyses montrent qu'à 6 mois et à 12 mois de suivi respectivement, le taux de survie en cumulé :

- sans progression est de 78,8 % et 75,9 %,
- sans progression des symptômes est de 75,9 % et 73,3 %,
- sans progression du PSA sérique à 6 mois est de 56,8 % et 53,3 %.

Données de mortalité

En cumulé, 26 décès dont 1 suspecté d'être lié au traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 ont été rapportés. Le cas suspecté d'être lié au traitement concerne un patient âgé de 54 ans qui a présenté une coagulation intravasculaire disséminée et une thrombocytopenie ayant conduit au décès. Les Els sont survenus 3 mois et 3 jours après la première injection de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Ces Els sont associés à une neutropénie dans un contexte de dégradation de l'état général en lien avec une progression de la maladie associée à une dyspnée, une anémie et une leucopénie dont le lien de causalité avec ces événements était non évaluable d'après le notificateur (Cas NVSC2022FR227394).

II.4. Données nationales de pharmacovigilance

Période

Au cours de la période (entre le 1^{er} novembre 2022 et le 31 janvier 2023), un total de 35 cas initiaux et 30 follow-up de cas reliés, correspondant à un total de 140 effets indésirables (EIs) survenus chez 64 patients (9,6 % des patients exposés) a été rapporté :

- 29 cas initiaux et 29 follow-up de cas ont été considérés comme graves correspondant à un total de 107 EIs graves,
- 6 cas initiaux et 1 follow-up de cas ont été considérés comme non graves correspondant à un total de 33 EIs non graves.

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	PT	Nombre d'Effets indésirables graves		Nombre d'Effets indésirables non-graves		Nombre Total d'Effets indésirables	
		Attendu N=86	Inattendu N=21	Attendu N=13	Inattendu N=20	Attendu N=99	Inattendu N=41
Blood and lymphatic system disorders		78	7	8	0	86	7
	Anaemia	18	2*	7	0	25	2*
	Disseminated intravascular coagulation	0	1	0	0	0	1
	Febrile neutropenia	0	1	0	0	0	1
	Granulocytosis	0	1	0	0	0	1
	Hyperleukocytosis	0	1	0	0	0	1
	Leukopenia	11	0	0	0	11	0
	Lymphopenia	2	0	0	0	2	0
	Neutropenia	15	0	0	0	15	0
	Pancytopenia	3	0	0	0	3	0
	Thrombocytopenia	29	1*	1	0	30	1*
Eye disorders		0	0	1	0	1	0
	Dry eye	0	0	1	0	1	0
Gastrointestinal disorders		2	1	0	3	2	4
	Dry mouth	0	0	0	2	0	2
	Dyspepsia	0	0	0	1	0	1
	Nausea	1	1*	0	0	1	1*
	Vomiting	1	0	0	0	1	0
General disorders and administration site conditions		0	4	0	2	0	6
	Adverse event**	0	0	0	1	0	1
	Asthenia	0	1	0	1	0	2
	General physical health deterioration	0	2	0	0	0	2

SOC		Nombre d'Effets indésirables graves		Nombre d'Effets indésirables non-graves		Nombre Total d'Effets indésirables	
MedDRA	PT	Attendu N=86	Inattendu N=21	Attendu N=13	Inattendu N=20	Attendu N=99	Inattendu N=41
	Multiple organ dysfunction syndrome	0	1	0	0	0	1
Hepatobiliary disorders		0	4	0	0	0	4
	Cholestasis	0	2	0	0	0	2
	Hepatic cytolysis	0	1	0	0	0	1
	Jaundice	0	1	0	0	0	1
Injury, poisoning and procedural complications		0	0	0	1	0	1
	Underdose	0	0	0	1	0	1
Investigations		5	3	4	9	9	12
	Amylase increased	0	1	0	3	0	4
	Blood albumin decreased	0	0	0	1	0	1
	Blood alkaline phosphatase increased	0	0	0	2	0	2
	Haemoglobin decreased	4	0	1	0	5	0
	Lipase increased	0	1	0	2	0	3
	Platelet count abnormal	0	0	0	1	0	1
	Platelet count decreased	0	0	3	0	3	0
	Transaminases increased	0	1	0	0	0	1
	White blood cell count decreased	1	0	0	0	1	0
Metabolism and nutrition disorders		0	1	0	2	0	3
	Hypoalbuminaemia	0	0	0	1	0	1
	Hyponatraemia	0	1	0	1	0	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders		0	0	0	2	0	2
	Bone pain	0	0	0	2	0	2
Nervous system disorders		0	0	0	1	0	1
	Ageusia	0	0	0	1	0	1
Renal and urinary disorders		1	1	0	0	1	1
	Acute kidney injury	0	1*	0	0	0	1*
	Renal failure	1	0	0	0	1	0

*- L'EI « nausée » (cas NVSC2023FR025179) est considéré inattendu vs IB car dans cette situation la nausée est un symptôme de l'EI « hyponatrémie » qui est inattendu dans la BI.

- Les EI « anémie » (cas NVSC2022FR250499 et cas NVSC2022FR285574), « thrombocytopénie » (NVSC2022FR250499) et « insuffisance rénale aigue » (cas NVSC2022FR216235) sont considérés comme inattendus vs BI car ils concernent des cas avec menace du pronostic vital ou fatals et dans ce cas les EI sont considérés inattendus vs BI.

** - L'EI « événement indésirable » (NVSC2023FR008523) correspond à un cas de progression de la maladie (causalité non évaluable) avec survenue d'un EI non précisé mais indiqué comme étant relié au traitement.

A noter que certains Els sont non listés dans la BI mais listés dans le RCP de l'AMM : fatigue, diminution de l'appétit, xérostomie.

Parmi les 140 Els rapportés sur la période, 103 ont nécessité une action vis à vis du traitement chez 45 patients (46 cas) :

- 14 Els ont entraîné une modification de traitement (8 cas),
- 19 Els ont entraîné une interruption de traitement (5 cas),
- 70 Els ont abouti à l'arrêt définitif du traitement (33 cas).

Un cas d'évolution fatale et 3 cas de mise en jeu du pronostic vital ont été rapportés. Des informations de suivi ont également été rapportés pour 2 cas de décès reçus sur les périodes précédentes.

Cas d'évolution fatale :

- Le cas initial NVSC2022FR290015 concerne un patient âgé de 77 ans. Le patient a présenté une **cholestase** et un **syndrome de défaillance multiviscérale** ayant conduit au décès.
- Le cas NVSC2022FR216235 rapporté précédemment concerne un patient âgé de 82 ans également atteint de métastases hépatiques. Le patient a présenté une **détérioration générale de l'état de santé** associée à une **cytolyse hépatique**, une **cholestase**, une jaunisse et une **insuffisance rénale aiguë** ayant conduit au décès.
- Le cas NVSC2022FR227394 rapporté précédemment concerne un patient âgé de 54 ans. Le patient a présenté une **coagulation intravasculaire disséminée** et une **thrombocytopénie** ayant conduit au décès.

Cas mettant en jeu le pronostic vital :

- Le cas NVSC2022FR285574 concerne un patient qui a présenté une **anémie** de grade IV.
- Le cas NVSC2022FR250499 concerne un patient âgé de 82 ans qui a présenté une **anémie** associée à une **leucopénie** avec **neutropénie** puis à une **thrombocytopénie**, dans un contexte de dégradation de l'état général avec asthénie sévère, xérostomie et perte totale de goût.
- Le cas NVSC2023FR003085 concerne un patient âgé de 75 ans. Le patient a développé une **thrombocytopénie** associée à une **leucopénie** considérées comme mettant en jeu le pronostic vital. Ces Els étaient également associés à une **anémie** de grade 2, une neutropénie de grade 3 et une pancytopenie de grade 3.

Cumul

Entre le 1^{er} décembre 2021 et le 31 janvier 2023, un total de 80 cas correspondant à 176 Els survenus chez 79 patients (11,9 % des patients exposés) ont été rapportés :

- 70 cas graves correspondant à un total de 138 Els graves,
- 10 cas non graves correspondant à 38 El non graves.

Parmi les 176 effets indésirables rapportés, on observe :

- 120 effets indésirables attendus (104 graves et 16 non graves),
- 56 effets indésirables inattendus (34 graves et 22 non graves).

Au total, 3 cas d'évolution fatale et 3 cas mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportés.

Trente-deux cas rapportant une situation particulière ont été notifiés depuis le début de l'ATUc/Accès Précoce :

- 17 cas de sous-dosage sans EI associé,
- 5 cas de sous-dosage avec EI associés conduisant à une réduction de dose,
- 5 cas rapportant un intervalle entre 2 doses supérieur à 7 semaines en lien avec le problème d'approvisionnement du produit survenu en mai 2022,
- 2 cas rapportant une inefficacité médicamenteuse dont 1 cas associé à une progression de la maladie,
- 1 cas rapportant une erreur médicamenteuse en raison d'une impureté détectée dans le produit en fin d'administration probablement lié à une mauvaise manipulation,
- 1 cas d'administration de dose incorrecte,
- 1 cas d'erreur d'étiquetage.

Les données de sécurité revues étaient cohérentes avec le profil de sécurité connu et décrit dans le RCP du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617.

III. CONCLUSION

En novembre 2022, la version mise à jour des recommandations de l'Association française d'urologie (AFU) a ajouté le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 dans les options de traitement pour les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm) après une chimiothérapie à base de taxane et une hormonothérapie de seconde génération. En septembre 2022, les guidelines pockets de la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO) ont également recommandé l'usage du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 dans cette population.

Enfin, le 9 décembre 2022, la Commission Européenne a accordé une autorisation de mise sur le marché pour Pluvicto® ([¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617) dans cette indication : en association avec une suppression androgénique et avec ou sans hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes Pluvicto® est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration (CPRCm), progressif, positif à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) qui ont été traités par hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes et par chimiothérapie à base de taxane.

Les données recueillies dans ce troisième rapport périodique permettent d'élargir la description de la population ayant bénéficié du traitement [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 dans le cadre de l'ATU de cohorte puis de l'Accès Précoce (mis en place à compter du 7 septembre 2022) chez les patients atteints d'un cancer de la prostate progressif, métastatique, résistant à la castration, exprimant des récepteurs au PSMA

et qui ont été traités par une chimiothérapie par taxane (pour les patients éligibles) et au moins une hormonothérapie dite de seconde génération. Depuis la mise en place de cette ATUc le 1^{er} décembre 2021 et jusqu'au 31 janvier 2023, 787 patients ont été inclus, parmi lesquels 664 ont été exposés au traitement dont 212 nouveaux patients exposés sur la période du 1^{er} novembre 2022 au 31 janvier 2023.

Dans l'ensemble, les données collectées montrent que le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 a été utilisé conformément au PUT et que les données de suivi radiologiques, biologiques et cliniques sont en faveur d'un contrôle de la maladie (réponse partielle, réponse complète ou stabilisation).

Les analyses présentées dans ce rapport sont réalisées jusqu'au cut-off du 31 janvier 2023, les patients encore en cours de traitement à cette date ne sont pas inclus dans les analyses exploratoires d'efficacité ainsi que dans celle du nombre moyen de traitements injectés.

Au vu des données des pharmacovigilance recueillies dans le cadre de cette ATUc/AP, le profil de tolérance du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 reste conforme au Protocole d'Utilisation Thérapeutique et ses annexes, son rapport bénéfice/risque n'est pas modifié et reste positif.