

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

Période du 01/02/2023 au 31/01/2024

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 ».

Suite à l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) le 9 décembre 2022 dans l'indication suivante : « Pluvicto en association avec une suppression androgénique et avec ou sans hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes 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. » ; la Haute Autorité de Santé (HAS) a octroyé, en date du 13 juillet 2023, un Accès Précoce post-AMM (AP2) à Pluvicto® dans l'indication de l'AMM.

Le suivi des patients dans le cadre de l'accès précoce post-AMM s'est poursuivi dans la continuité de l'AP1 avec un recueil de données quasi identiques à celles collectées dans le cadre l'ATU de cohorte et de l'AP1. L'accès précoce post-AMM a officiellement débuté le 24 juillet 2023.

II. DONNEES RECUEILLIES

II.1. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Période (du 1^{er} février 2023 au 31 janvier 2024)

- 1073 patients ont fait l'objet d'une demande d'accès au traitement dans le cadre de l'AP durant la période du 1^{er} février 2023 au 31 janvier 2024. Un seul patient n'a pas été inclus en raison des critères d'éligibilité non respecté et 967 ont été exposés.
- Parmi les 967 nouveaux patients exposés, des données de suivi ont été reçues pour 857 patients.
- La durée d'exposition au traitement était de 15,86 semaines en médiane allant de 0,1 à 51,9 semaines. Sur la période, 293 patients (parmi les 967) ont arrêté définitivement le traitement pour les raisons suivantes :
 - o 183 progressions de la maladie,
 - o 47 fins programmées de traitement après 6 cycles,
 - o 18 décès non suspectés d'être liés au traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617,
 - o 18 effets indésirables suspectés d'être liés au traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617,
 - o 18 décisions du médecin.
 - o 2 effets indésirables non suspectés d'être liés au traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617,
 - o 5 décisions du patient
 - o 2 patients perdus de vue

Cumul (du 1^{er} décembre 2021 au 31 janvier 2024)

- 1861 patients ont fait l'objet d'une demande d'accès au traitement dans le cadre de l'ATU de cohorte/AP1/AP2 durant la période cumulée du 1^{er} décembre 2021 au 31 janvier 2024. Parmi eux, 1858 patients ont été inclus et 1626 exposés.
- Des données de suivi ont été reçues pour 1495 patients.
- La durée d'exposition au traitement était de 18,14 semaines en médiane allant de 0,1 à 51,9 semaines. Depuis le début de l'ATUc/AP1/AP2, 909 patients ont arrêté définitivement le traitement pour les raisons suivantes :
 - o 436 progressions de la maladie,
 - o 284 fins programmées de traitement après 6 cycles,
 - o 57 décès dont 2 suspectés d'être liés au traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617,
 - o 56 effets indésirables suspectés d'être liés au traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617,
 - o 41 décisions du médecin,
 - o 22 effets indésirables non suspectés d'être liés au traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617,
 - o 8 décisions du patient,
 - o 3 raisons techniques,
 - o 2 patients perdus de vue

Caractéristiques générales des patients

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

		Période	Cumul
		Population d'analyse N = 967	Population d'analyse N = 1626
Âge (années)	N	967	1626
	Moyenne $\pm$ ET	72.89 $\pm$ 7.69	72.53 $\pm$ 7.89
	Médiane	73.67	73.33
	Q1 ; Q3	68.08 ; 78.25	67.50 ; 77.75
	Min ; Max	37.3 ; 92.2	37.3 ; 92.2

*

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 15 patients contre-indiqués au taxane inclus sur la période de l'AP1).

Les patients présentaient principalement des métastases osseuses (respectivement 93,1 % sur la période et 93,5 % en cumulé) et ganglionnaires (respectivement 58,0 % sur la période et 60,0 % 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 159,32 $\pm$ 401,56 ng/mL avec une médiane à 45,40 ng/mL et des valeurs allant de 0,0 ; 6972,0 ng/mL pour les nouveaux patients exposés sur la période,
- en moyenne à 201,26 $\pm$ 437,05 ng/mL avec une médiane à 58,04 ng/mL et des valeurs allant de 0,0 ; 6972,0 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 285 patients (29,5 %)	ECOG 0 pour 454 patients (28,0 %)
- ECOG 1 pour 568 patients (58,9 %)	ECOG 1 pour 961 patients (59,2 %)
- ECOG 2 pour 107 patients (11,1 %)	ECOG 2 pour 197 patients (12,1 %)
- ECOG 3 pour 5 patients (0,5 %)	ECOG 3 pour 12 patients (0,7 %)

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 756 patients (78,2 %) sur la période et pour 1255 patients (77,2 %) en cumulé,
- une positivité d'une majorité des lésions pour 210 patients (21,7 %) sur la période et pour 369 patients (22,7 %) en cumulé,
- une positivité de la minorité des lésions pour 1 patient (0,1 %) sur la période et pour 2 patients (0,1 %) en cumulé.

Historique des traitements

Période

Parmi les 967 nouveaux patients exposés sur la période, 39 patients avaient déjà été traités par radiothérapie interne au Radium-223 ou à l'Iode radioactif.

Un peu moins de la moitié des patients avaient bénéficié d'une radiothérapie externe sur moins de 25 % de la moelle (437 patients, 45,2 %).

Tous les patients avaient été préalablement traités par une hormonothérapie anti-androgénique, 541 patients (55,9 %) avaient reçu plusieurs molécules d'hormonothérapie (allant de 2 à 4 molécules) avec une médiane à 2.

La quasi-totalité des patients (98,1 %) avait également reçu au moins une ligne de chimiothérapie par taxane, dont 443 patients (45,8 %) avaient reçu 2 chimiothérapies par taxane.

Concernant les autres alternatives de traitement reçues :

- autre chimiothérapie (type platine), 59 patients (6,1 %),
- inhibiteurs de PARP, 37 patients (3,8 %).
- immunothérapie, 35 patients (3,6 %).

Enfin, 239 patients (24,7 %) étaient traités par un antalgique opiacé et 464 patients (48,0 %) traités par un antalgique non-opiacé.

Cumul

Parmi les 1626 patients exposés, 49 patients avaient déjà été traités par radiothérapie interne au Radium-223 ou à l'Iode radioactif.

Un peu moins de la moitié des patients avaient bénéficié d'une radiothérapie externe sur moins de 25 % de la moelle (788 patients, 48,5 %).

Tous les patients avaient été préalablement traités par une hormonothérapie anti-androgénique, 989 patients (60,8 %) avaient reçu plusieurs molécules d'hormonothérapie (allant de 2 à 5 molécules) avec une médiane à 2.

La quasi-totalité des patients (97,8 %) avait également reçu au moins une ligne de chimiothérapie par taxane, dont 875 patients (53,8 %) avaient reçu 2 chimiothérapies par taxane.

Concernant les autres alternatives de traitement reçues :

- autre chimiothérapie (type platine), 119 patients (7,3 %),
- immunothérapie, 82 patients (5,0 %),
- inhibiteurs de PARP, 67 patients (4,1 %).

Enfin, 446 patients (27,4 %) étaient traités par un antalgique opiacé et 830 patients (51,0 %) 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, 126 médecins répartis dans 40 centres hospitaliers (19 CHU, 16 CLCC 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 Auvergne-Rhône-Alpes (14,3 %), de la région Pays de la Loire (13,5 %), de la région Bretagne (12,7 %) et de la région Ile de France (12,7 %).

Cumul

Au cours de l'ATUc/Accès Précoce, 136 médecins répartis dans 40 centres hospitaliers (19 CHU, 16 CLCC 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 (19,2%), 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 chacune. L'intervalle de temps recommandé entre chaque administration est de 6 semaines (+/- 1 semaine) avec un maximum de 6 cycles.

Période

Parmi les 857 patients nouvellement exposés sur la période et pour lesquels au moins une fiche de suivi a été reçue, 128 patients (14,9 %) ont eu un décalage de cure correspondant à une administration au-delà de 7 semaines ; 18 d'entre eux ont eu un décalage de cure à plusieurs reprises. Le délai maximum observé était de 42,86 semaines entre le cycle 1 et le cycle 2 pour un patient, le maximum observé pour les autres cycles étant situé autour de 10 semaines.

Au total, 193 patients ont eu au moins une diminution de la dose administrée (correspondant à une dose inférieure à celle recommandée qui est de 7 400 MBq $\pm$ 10 %) . A noter que le pallier de dose réduit est de 5,9 GBq $\pm$ 10% selon le RCP.

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

		Cycle n°1 N = 863	Cycle n°2 N = 649	Cycle n°3 N = 425	Cycle n°4 N = 267	Cycle n°5 N = 165	Cycle n°6 N = 46
Activité réellement administrée (GBq)	N	862	646	424	266	165	46
	Données manquantes	1	3	1	1	0	0
	Moyenne $\pm$ ET	7.157 $\pm$ 0.262	7.135 $\pm$ 0.321	7.102 $\pm$ 0.387	7.137 $\pm$ 0.346	7.162 $\pm$ 0.349	7.181 $\pm$ 0.334
	Médiane	7.170	7.171	7.156	7.186	7.222	7.206
	Q1 ; Q3	7.015 ; 7.350	7.008 ; 7.357	6.973 ; 7.330	7.011 ; 7.368	7.051 ; 7.379	7.024 ; 7.350
	Min ; Max	5.78 ; 7.97	5.45 ; 7.70	3.53 ; 8.02	5.49 ; 7.74	5.48 ; 7.85	5.71 ; 7.81

Cumul

En cumulé, parmi les 1495 patients pour lesquels au moins une fiche de suivi a été reçue, 393 patients ont eu un décalage de cure correspondant à une administration au-delà de 7 semaines dont 99 patients ont eu un décalage à plusieurs reprises.

Au total, 311 patients ont eu au moins une diminution de la dose administrée (correspondant à une dose inférieure à celle recommandée qui est de 7 400 MBq $\pm$ 10%). L'activité de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 administrée à chaque cycle de traitement est présentée dans la table ci-après.

		Cycle n°1 N = 1501	Cycle n°2 N = 1206	Cycle n°3 N = 880	Cycle n°4 N = 619	Cycle n°5 N = 465	Cycle n°6 N = 284
Activité réellement administrée (GBq)	N	1500	1201	879	617	465	284
	Données manquantes	1	5	1	2	0	0
	Moyenne $\pm$ ET	7.157 $\pm$ 0.248	7.134 $\pm$ 0.326	7.113 $\pm$ 0.374	7.122 $\pm$ 0.344	7.125 $\pm$ 0.345	7.095 $\pm$ 0.358
	Médiane	7.169	7.180	7.167	7.170	7.171	7.131
	Q1 ; Q3	7.026 ; 7.332	7.042 ; 7.332	7.027 ; 7.323	7.023 ; 7.330	7.025 ; 7.329	7.001 ; 7.280
	Min ; Max	5.20 ; 7.97	5.00 ; 7.70	3.53 ; 8.02	5.49 ; 7.76	5.41 ; 7.85	5.52 ; 7.81

En résumé, les conditions d'utilisation du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 dans le cadre de l'AP sont identiques à celles prévues dans les protocoles d'études cliniques dans cette indication et dans le PUT-RD. 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 survenus entre le 2 mai 2022 et le 7 juin 2022. 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.

N.B. : 32 patients ont arrêté le traitement et ont ensuite bénéficié d'un retraitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Ces patients sont actuellement en cours de traitement. Au moment de la DLP, 14 patients avaient été au-delà de 6 injections de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Les patients avaient reçu au moment de la DLP et dans le cadre de leur retraitement en moyenne entre 1 et 2 injections.

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 = 863	Visite de suivi n°2 N = 649	Visite de suivi n°3 N = 425	Visite de suivi n°4 N = 267	Visite de suivi n°5 N = 165	Visite de suivi n°6 N = 46
Evolution de l'ECOG	N	856	639	419	262	164	46
	Données manquantes	7	10	6	5	1	0
	Amélioration	132 (15.4%) [13.00;17.84]	116 (18.2%) [15.16;21.14]	72 (17.2%) [13.57;20.80]	50 (19.1%) [14.33;23.84]	35 (21.3%) [15.07;27.61]	13 (28.3%) [15.25;41.27]
	Stabilisation	568 (66.4%) [63.19;69.52]	406 (63.5%) [59.80;67.27]	273 (65.2%) [60.59;69.72]	167 (63.7%) [57.92;69.56]	91 (55.5%) [47.88;63.09]	28 (60.9%) [46.77;74.97]
	Dégradation	156 (18.2%) [15.64;20.81]	117 (18.3%) [15.31;21.31]	74 (17.7%) [14.01;21.31]	45 (17.2%) [12.61;21.74]	38 (23.2%) [16.71;29.63]	5 (10.9%) [1.87;19.86]
Evaluation radiologique (si réalisée)	N	127	240	203	167	89	38
	Données manquantes	2	5	0	1	0	0
	Réponse complète	1 (0.8%) [0.00;2.32]	1 (0.4%) [0.00;1.23]	1 (0.5%) [0.00;1.46]	6 (3.6%) [0.77;6.42]	2 (2.2%) [0.00;5.33]	2 (5.3%) [0.00;12.36]
	Réponse partielle	1 (0.8%) [0.00;2.32]	44 (18.3%) [13.44;23.23]	65 (32.0%) [25.60;38.44]	75 (44.9%) [37.37;52.45]	39 (43.8%) [33.51;54.13]	14 (36.8%) [21.50;52.18]
	Stabilisation	33 (26.0%) [18.36;33.61]	110 (45.8%) [39.53;52.14]	80 (39.4%) [32.69;46.13]	54 (32.3%) [25.24;39.43]	33 (37.1%) [27.04;47.11]	9 (23.7%) [10.17;37.20]
	Progression	11 (8.7%) [3.77;13.55]	21 (8.8%) [5.18;12.32]	34 (16.7%) [11.61;21.89]	24 (14.4%) [9.05;19.69]	11 (12.4%) [5.52;19.20]	12 (31.6%) [16.80;46.36]
	Non évaluable	81 (63.8%) [55.42;72.14]	64 (26.7%) [21.07;32.26]	23 (11.3%) [6.97;15.69]	8 (4.8%) [1.55;8.03]	4 (4.5%) [0.19;8.80]	1 (2.6%) [0.00;7.72]

		Visite de suivi n°1 N = 863	Visite de suivi n°2 N = 649	Visite de suivi n°3 N = 425	Visite de suivi n°4 N = 267	Visite de suivi n°5 N = 165	Visite de suivi n°6 N = 46
Evaluation clinique (si réalisée)	N	778	593	392	239	155	44
	Données manquantes	2	6	0	2	0	0
	Amélioration clinique	202 (26.0%) [22.88;29.04]	141 (23.8%) [20.35;27.20]	81 (20.7%) [16.66;24.67]	52 (21.8%) [16.53;26.99]	26 (16.8%) [10.89;22.66]	5 (11.4%) [1.99;20.74]
	Stabilisation	526 (67.6%) [64.32;70.90]	423 (71.3%) [67.69;74.97]	294 (75.0%) [70.71;79.29]	181 (75.7%) [70.30;81.17]	125 (80.6%) [74.43;86.86]	38 (86.4%) [76.22;96.50]
	Progression des symptômes	50 (6.4%) [4.70;8.15]	29 (4.9%) [3.15;6.63]	17 (4.3%) [2.32;6.35]	6 (2.5%) [0.53;4.49]	4 (2.6%) [0.08;5.08]	1 (2.3%) [0.00;6.68]
Evaluation biologique (PSA total sérique) (si réalisée)	N	633	571	374	243	150	45
	Données manquantes	2	3	0	0	0	0
	Diminution	258 (40.8%) [36.93;44.59]	349 (61.1%) [57.12;65.12]	234 (62.6%) [57.66;67.47]	123 (50.6%) [44.33;56.90]	73 (48.7%) [40.67;56.67]	18 (40.0%) [25.69;54.31]
	Stabilisation	135 (21.3%) [18.14;24.52]	97 (17.0%) [13.91;20.07]	66 (17.6%) [13.78;21.51]	60 (24.7%) [19.27;30.11]	30 (20.0%) [13.60;26.40]	8 (17.8%) [6.61;28.95]
	Progression	211 (33.3%) [29.66;37.01]	117 (20.5%) [17.18;23.80]	71 (19.0%) [15.01;22.96]	59 (24.3%) [18.89;29.67]	45 (30.0%) [22.67;37.33]	18 (40.0%) [25.69;54.31]
	Non évaluable	29 (4.6%) [2.95;6.21]	8 (1.4%) [0.44;2.37]	3 (0.8%) [0.00;1.71]	1 (0.4%) [0.00;1.22]	2 (1.3%) [0.00;3.17]	1 (2.2%) [0.00;6.53]

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/AP2.

		Visite de suivi n°1 N = 1501	Visite de suivi n°2 N = 1206	Visite de suivi n°3 N = 880	Visite de suivi n°4 N = 619	Visite de suivi n°5 N = 465	Visite de suivi n°6 N = 284
Evolution de l'ECOG	N	1493	1191	874	609	462	283
	Données manquantes	8	15	6	10	3	1
	Amélioration	228 (15.3%) [13.45;17.10]	219 (18.4%) [16.19;20.59]	169 (19.3%) [16.72;21.95]	131 (21.5%) [18.25;24.77]	100 (21.6%) [17.89;25.40]	62 (21.9%) [17.09;26.73]
	Stabilisation	982 (65.8%) [63.37;68.18]	734 (61.6%) [58.87;64.39]	533 (61.0%) [57.75;64.22]	369 (60.6%) [56.71;64.47]	263 (56.9%) [52.41;61.44]	159 (56.2%) [50.40;61.96]
	Dégradation	283 (19.0%) [16.97;20.94]	238 (20.0%) [17.71;22.25]	172 (19.7%) [17.04;22.32]	109 (17.9%) [14.85;20.94]	99 (21.4%) [17.69;25.17]	62 (21.9%) [17.09;26.73]
Evaluation radiologique (si réalisée)	N	218	449	381	394	248	255
	Données manquantes	2	5	0	1	2	0
	Réponse complète	2 (0.9%) [0.00;2.18]	2 (0.4%) [0.00;1.06]	2 (0.5%) [0.00;1.25]	6 (1.5%) [0.31;2.73]	4 (1.6%) [0.05;3.18]	12 (4.7%) [2.11;7.31]
	Réponse partielle	1 (0.5%) [0.00;1.36]	77 (17.1%) [13.66;20.64]	131 (34.4%) [29.61;39.15]	169 (42.9%) [38.01;47.78]	116 (46.8%) [40.56;52.98]	106 (41.6%) [35.52;47.62]
	Stabilisation	44 (20.2%) [14.86;25.51]	204 (45.4%) [40.83;50.04]	141 (37.0%) [32.16;41.86]	138 (35.0%) [30.31;39.74]	85 (34.3%) [28.37;40.18]	52 (20.4%) [15.45;25.34]

		Visite de suivi n°1 N = 1501	Visite de suivi n°2 N = 1206	Visite de suivi n°3 N = 880	Visite de suivi n°4 N = 619	Visite de suivi n°5 N = 465	Visite de suivi n°6 N = 284
	Progression	20 (9.2%) [5.34;13.01]	54 (12.0%) [9.02;15.04]	55 (14.4%) [10.91;17.96]	62 (15.7%) [12.14;19.33]	35 (14.1%) [9.78;18.45]	78 (30.6%) [24.93;36.24]
	Non évaluable	151 (69.3%) [63.14;75.39]	112 (24.9%) [20.94;28.95]	52 (13.6%) [10.20;17.10]	19 (4.8%) [2.71;6.94]	8 (3.2%) [1.03;5.42]	7 (2.7%) [0.74;4.75]
Evaluation clinique (si réalisée)	N	1353	1091	793	542	421	271
	Données manquantes	2	6	0	2	0	0
	Amélioration clinique	373 (27.6%) [25.19;29.95]	287 (26.3%) [23.69;28.92]	197 (24.8%) [21.83;27.85]	121 (22.3%) [18.82;25.83]	77 (18.3%) [14.60;21.98]	50 (18.5%) [13.83;23.07]
	Stabilisation	883 (65.3%) [62.73;67.80]	746 (68.4%) [65.62;71.14]	558 (70.4%) [67.19;73.54]	401 (74.0%) [70.29;77.68]	323 (76.7%) [72.69;80.76]	185 (68.3%) [62.72;73.81]
	Progression des symptômes	97 (7.2%) [5.79;8.54]	58 (5.3%) [3.98;6.65]	38 (4.8%) [3.31;6.28]	20 (3.7%) [2.10;5.28]	21 (5.0%) [2.91;7.07]	36 (13.3%) [9.24;17.33]
Evaluation biologique (PSA total sérique) (si réalisée)	N	1099	1045	769	552	416	273
	Données manquantes	2	4	0	0	0	0
	Diminution	459 (41.8%) [38.85;44.68]	620 (59.3%) [56.35;62.31]	450 (58.5%) [55.04;62.00]	283 (51.3%) [47.10;55.44]	189 (45.4%) [40.65;50.22]	110 (40.3%) [34.47;46.11]
	Stabilisation	224 (20.4%) [18.00;22.76]	179 (17.1%) [14.84;19.41]	157 (20.4%) [17.57;23.27]	137 (24.8%) [21.22;28.42]	97 (23.3%) [19.25;27.38]	54 (19.8%) [15.05;24.51]
	Progression	362 (32.9%) [30.16;35.72]	230 (22.0%) [19.50;24.52]	155 (20.2%) [17.32;22.99]	124 (22.5%) [18.98;25.95]	126 (30.3%) [25.87;34.70]	105 (38.5%) [32.69;44.23]
	Non évaluable	54 (4.9%) [3.64;6.19]	16 (1.5%) [0.79;2.28]	7 (0.9%) [0.24;1.58]	8 (1.4%) [0.45;2.45]	4 (1.0%) [0.02;1.90]	4 (1.5%) [0.04;2.89]

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

Sur la période, 44 patients parmi les 967 nouveaux patients exposés (4,6 %) 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 22 patients et les plaquettes (< 75×10⁹/L) pour 22 patients.

Cumul

En cumulé, 127 patients (7,8 %) 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 75 patients, l'hémoglobine (< 8 g/dL) pour 66 patients et les leucocytes (< 2×10⁹/L) pour 27 patients.

Analyses de survie

Des analyses de Kaplan-Meier sur les patients exposés et sur une population d'efficacité ont été réalisées et les résultats sont présentées ci-après. La population d'efficacité est la population ayant

reçu une première dose du traitement entre le 01/12/2021 et le 30/04/2023. En sélectionnant ainsi la population, cela permet de s'assurer que les patients ont eu la possibilité d'avoir un suivi de leurs données d'efficacité et de tolérance sur une période plus longue et d'obtenir ainsi des données plus robustes (majorité de patients ayant terminé leur prise en charge dans le cadre de l'ATUc / AP).

- **la survie sans progression (SSP) à l'imagerie**, 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,

Estimations de l'analyse de Kaplan-Meier de la survie sans progression à l'imagerie

	Cumul	Population d'efficacité*
	Total N = 1626	Total N = 790
N	1626	790
Censure	1072 (65.9%)	398 (50.4%)
Evènement	554 (34.1%)	392 (49.6%)
Décès	43 (7.8%)	32 (8.2%)
Progression	511 (92.2%)	360 (91.8%)
Temps de suivi médian [95% CI] (mois)	4.50 [4.71 ; 5.03]	6.90 [6.47 ; 6.88]
Délai à l'évènement :		
Q3 [95% CI] (mois)	9.20 [8.71 - 9.63]	9.23 [8.71 - 9.63]
Médiane [95% CI] (mois)	6.57 [5.88 - 7.56]	7.29 [6.11 - 7.95]
Q1 [95% CI] (mois)	3.52 [3.42 - 3.71]	3.75 [3.52 - 4.11]
Min ; Max (mois)	0.00 ; 14.46	0.03 ; 14.46

- **survie sans progression des symptômes cliniques**, 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,

Estimations de l'analyse de Kaplan-Meier de la survie sans progression des symptômes cliniques

	Cumul	Population d'efficacité*
	Total N = 1626	Total N = 790
N	1626	790
Censure	1102 (67.8%)	441 (55.8%)
Evènement	524 (32.2%)	349 (44.2%)
Décès	33 (6.3%)	26 (7.4%)
Progression des symptômes	491 (93.7%)	323 (92.6%)
Temps de suivi médian [95% CI] (mois)	4.50 [4.71 ; 5.03]	6.90 [6.47 ; 6.88]
Délai à l'évènement :		
Q3 [95% CI] (mois)	9.40 [8.77 - 10.28]	9.40 [8.84 - 10.28]
Médiane [95% CI] (mois)	7.52 [6.93 - 8.08]	7.89 [7.29 - 8.44]

	Cumul	Population d'efficacité*
	Total N = 1626	Total N = 790
Q1 [95% CI] (mois)	3.45 [3.22 - 3.61]	3.68 [3.42 - 4.07]
Min ; Max (mois)	0.00 ; 20.93	0.00 ; 20.93

- **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.

Estimations de l'analyse de Kaplan-Meier de la survie sans progression du PSA sérique

	Cumul	Population d'efficacité*
	Total N = 1626	Total N = 790
N	1626	790
Censure	725 (44.6%)	239 (30.3%)
Evènement	901 (55.4%)	551 (69.7%)
Décès	33 (3.7%)	22 (4.0%)
Progression du PSA	868 (96.3%)	529 (96.0%)
Temps de suivi médian [95% CI] (mois)	4.50 [4.71 ; 5.03]	6.90 [6.47 ; 6.88]
Délai à l'évènement :		
Q3 [95% CI] (mois)	7.20 [6.64 - 7.75]	7.66 [7.13 - 8.08]
Médiane [95% CI] (mois)	3.45 [3.35 - 3.68]	3.88 [3.48 - 4.30]
Q1 [95% CI] (mois)	0.92 [0.72 - 1.25]	1.25 [0.79 - 1.84]
Min ; Max (mois)	0.00 ; 12.88	0.10 ; 12.88

Données de mortalité

En cumulé, 57 décès dont 2 suspectés d'être liés au traitement par ^{177}Lu Lu-PSMA-617 ont été rapportés via les fiches d'arrêt de traitement.

Le 1^{er} cas suspecté d'être lié au traitement concerne un patient âgé de 54 ans qui a présenté une coagulation intravasculaire disséminée et une thrombocytopénie ayant conduit au décès. Les EI sont survenus 3 mois et 3 jours après la première injection de ^{177}Lu Lu-PSMA-617. Ces EI 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, déjà présenté lors du précédent rapport).

Le 2^{ème} cas de décès suspecté d'être lié au traitement concerne un patient âgé de 77 ans qui a présenté cholestase ictérique et un syndrome de défaillance multiviscérale ayant entraîné le décès après une 1^{ère} injection de ^{177}Lu Lu-PSMA-617 (cas NVSC2022FR290015).

II.4. Données nationales de pharmacovigilance

Période

Au cours de la période (entre le 1^{er} février 2023 et le 31 janvier 2024), ont été rapportés :

- 137 cas, dont 120 cas initiaux et 17 follow-up de cas,
- 27 cas non graves, dont 24 cas initiaux et 3 follow-up de cas,
- 110 cas graves, dont 96 cas initiaux et 14 follow-up de cas,
- 2 cas initiaux avec EI d'évolution fatale (c'est-à-dire avec au moins un événement fatal relié)
- 81 cas ayant conduit à une modification / interruption / arrêt du traitement, dont 72 cas initiaux et 9 follow-up de cas.

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=129	Inattendu N=35	Attendu N=50	Inattendu N=22	Attendu N=179	Inattendu N=57
Blood and lymphatic system disorders		91	3	18	0	109	3
	Anaemia	22	1*	15	0	37	1*
	Bicytopenia	1	0	0	0	1	0
	Haematotoxicity	2	0	2	0	4	0
	Leukopenia	11	0	0	0	11	0
	Lymphopenia	1	0	1	0	2	0
	Myelosuppression	1	0	0	0	1	0
	Neutropenia	16	0	0	0	16	0
	Pancytopenia	4	0	0	0	4	0
	Thrombocytopenia	33	0	0	0	33	0
	Thrombotic microangiopathy	0	2	0	0	0	2
Endocrine disorders		0	1	0	0	0	1
	Addison's disease	0	1	0	0	0	1
Eye disorders		0	2	0	0	0	2
	Eye pain	0	1	0	0	0	1
	Xerophthalmia	0	1	0	0	0	1
Gastrointestinal disorders		2	2	2	1	4	3
	Dry mouth	2	0	2	0	4	0
	Nausea	0	1****	0	0	0	1****
	Pancreatitis	0	1	0	0	0	1
	Tooth loss	0	0	0	1	0	1
General disorders and administration site conditions		1	7	4	4	5	11
	Asthenia	0	3	1***	1	1***	4
	Chest pain	0	1	0	0	0	1

SOC MedDRA	PT	Nombre d'Effets indésirables graves		Nombre d'Effets indésirables non-graves		Nombre Total d'Effets indésirables	
		Attendu N=129	Inattendu N=35	Attendu N=50	Inattendu N=22	Attendu N=179	Inattendu N=57
	Condition aggravated	1	0	0	0	1	0
	Drug ineffective	0	0	2	0	2	0
	General physical health deterioration	0	2	0	1	0	3
	Localised oedema	0	1	0	0	0	1
	Mucosal inflammation	0	0	0	1	0	1
	Pain	0	0	0	1	0	1
	Treatment failure	0	0	1	0	1	0
Hepatobiliary disorders		1	2	0	1	1	3
	Cholestasis	1	0	0	0	1	0
	Hepatic cytolysis	0	1	0	0	0	1
	Hepatic lesion	0	0	0	1	0	1
	Jaundice cholestatic	0	1	0	0	0	1
Infections and infestations		0	5	0	0	0	5
	Oral fungal infection	0	1	0	0	0	1
	Pneumonia	0	1	0	0	0	1
	Spinal cord infection	0	3	0	0	0	3
Injury, poisoning and procedural complications		0	0	0	4	0	4
	Incorrect dose administered	0	0	0	2	0	2
	Underdose	0	0	0	2	0	2
Investigations		18	2	24	6	42	8
	Blood alkaline phosphatase increased	0	0	0	4	0	4
	Blood bilirubin increased	0	0	0	1	0	1
	Blood creatine increased	1	0	1	0	2	0
	Creatinine renal clearance decreased	1	0	0	0	1	0
	Haemoglobin abnormal	0	0	3	0	3	0
	Haemoglobin decreased	8	0	5	0	13	0
	Neutrophil count abnormal	0	0	1	0	1	0
	Neutrophil count decreased	1	0	1	0	2	0
	Platelet count abnormal	0	0	2	0	2	0
	Platelet count decreased	5	0	6	0	11	0
	Prostatic specific antigen increased	1	0	0	0	1	0
	Troponin increased	0	1	0	0	0	1
	Weight decreased	1	1****	1	0	2	1****

SOC	MedDRA	PT	Nombre d'Effets indésirables graves		Nombre d'Effets indésirables non-graves		Nombre Total d'Effets indésirables	
			Attendu N=129	Inattendu N=35	Attendu N=50	Inattendu N=22	Attendu N=179	Inattendu N=57
		White blood cell count abnormal	0	0	1	0	1	0
		White blood cell count decreased	0	0	3	0	3	0
		White blood cell count increased	0	0	0	1	0	1
		Metabolism and nutrition disorders	0	3	2	2	2	5
		Decreased appetite	0	1****	2	0	2	1****
		Hyperamylasaemia	0	1	0	0	0	1
		Hypoalbuminaemia	0	0	0	1	0	1
		Hyponatraemia	0	1	0	0	0	1
		Malnutrition	0	0	0	1	0	1
		Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1	0	1	0	2
		Bone lesion	0	0	0	1	0	1
		Pathological fracture	0	1	0	0	0	1
		Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10	1	0	0	10	1
		Hormone-refractory prostate cancer	2	0	0	0	2	0
		Malignant neoplasm progression	4	0	0	0	4	0
		Metastases to bone	0	1	0	0	0	1
		Metastases to spinal cord	1	0	0	0	1	0
		Prostate cancer	3	0	0	0	3	0
		Nervous system disorders	0	2	0	1	0	3
		Balance disorder	0	1	0	0	0	1
		Cerebral disorder	0	0	0	1	0	1
		Motor dysfunction	0	1	0	0	0	1
		Product issues	0	0	0	2	0	2
		Product measured potency issue	0	0	0	2	0	2
		Psychiatric disorders	0	1	0	0	0	1
		Behaviour disorder	0	1	0	0	0	1
		Renal and urinary disorders	6	1	0	0	6	1
		Acute kidney injury	1	0	0	0	1	0
		Chronic kidney disease	1	0	0	0	1	0
		Nephropathy toxic	1	0	0	0	1	0
		Renal failure	2	1**	0	0	2	1**
		Renal impairment	1	0	0	0	1	0

SOC MedDRA	PT	Nombre d'Effets indésirables graves		Nombre d'Effets indésirables non-graves		Nombre Total d'Effets indésirables	
		Attendu N=129	Inattendu N=35	Attendu N=50	Inattendu N=22	Attendu N=179	Inattendu N=57
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		0	1	0	0	0	1
	Acute respiratory distress syndrome	0	1	0	0	0	1
Skin and subcutaneous tissue disorders		0	1	0	0	0	1
	Melanoderma	0	1	0	0	0	1

* L'EI « Anemia » (cas NVSC2024FR000559) est non listé car le critère de gravité rapporté est « mise en jeu du pronostic vital ».

** L'EI « Renal failure » (cas NVSC2023FR160802) est non listé car le critère de gravité est « fatal ».

*** L'EI « Asthenia » (NVSC2023FR039058) est inattendu selon le CDS, une correction sera effectuée en base PV.

**** Les EIs « Nausea », « Weight decreased » et « Decreased appetite » sont rapportés comme des symptômes liés à la maladie d'Addison et sont donc considérés inattendus dans le cas NVSC2023FR057632, bien que listés dans le CDS.

Parmi les 236 EIs rapportés, 138 ont nécessité une action vis à vis du traitement :

- 11 EIs ont entraîné une modification de traitement,
- 37 EIs ont entraîné une interruption de traitement,
- 9 EIs ont abouti à l'arrêt définitif du traitement.

Deux cas d'évolution fatale et 3 cas de mise en jeu du pronostic vital ont été rapportés.

Cas d'évolution fatale :

- le cas initial NVSC2023FR160802 concerne un patient âgé de 76 ans décédé des suites d'un **cancer de la prostate** évolutif avec des causes multifactorielles (**pancytopenie, insuffisance rénale**).
- le cas NVSC2024FR008618 concerne un patient âgé de 76 ans. Le patient avait présenté une décompensation neurologique fatale. Des facteurs confondants sont identifiés notamment un traitement concomitant par venlafaxine et un antécédent de trouble dépressif.

Cas mettant en jeu le pronostic vital :

- le cas NVSC2023FR091271 concerne un patient de 57 ans qui a présenté une **fracture pathologique** associée à des **métastase osseuses**.
- le cas NVSC2023FR180676 concerne un patient âgé de 77 ans qui a présenté une pneumonie associée à un **syndrome de détresse respiratoire** ayant mis en jeu le pronostic vital du patient. La temporalité des événements semble exclure une possible relation avec le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617.
- le cas NVSC2024FR000559 concerne un patient âgé de 58 ans qui a présenté une **anémie** considérée comme ayant mis en jeu le pronostic vital du patient.

Au total 56 cas situations particulières ont été rapportées au cours de la période :

- 28 situations en lien avec la dose administrée,
- 13 situations en lien avec l'efficacité du traitement,
- 10 situations en lien avec le schéma d'administration du produit recommandé,
- 5 situations en lien avec les problèmes de qualité.

Cumul

Entre le 1^{er} décembre 2021 et le 31 janvier 2024, ont été rapportés :

- 203 cas (comportant au moins un EI relié),
- 41 cas non graves,
- 162 cas graves,
- 62 cas d'évolution fatale,
- 5 cas avec EI d'évolution fatale (avec au moins un événement fatal relié),
- 127 cas ayant conduit à une modification / interruption / arrêt du traitement.

Parmi les 413 effets indésirables rapportés, on observe :

- 110 EI non graves,
- 303 EI graves,
- 14 EI d'évolution fatale,
- 246 EI ont conduit à une modification / interruption / arrêt du traitement.

Au total, 5 cas avec EI d'évolution fatale et 6 cas mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportés.

En cumulé, parmi les 413 EIs rapportés, 246 ont nécessité une action vis à vis du traitement :

- 27 EIs ont entraîné une modification de traitement,
- 64 EIs ont entraîné une interruption de traitement,
- 155 EIs ont abouti à l'arrêt définitif du traitement.

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

- 51 situations en lien avec la dose administrée,
- 15 situations en lien avec l'efficacité du traitement,
- 16 situations en lien avec le schéma d'administration du produit recommandé,
- 6 situations en lien avec les problèmes de qualité.

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

Enfin, le 9 décembre 2022, la Commission Européenne a accordé une autorisation de mise sur le marché pour Pluvicto® (^{177}Lu -PSMA-617) dans cette indication : Pluvicto® en association avec une suppression androgénique et avec ou sans hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes 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.

En date du 19 avril 2023, la CT a rendu un avis favorable au remboursement dans l'indication de l'AMM, et lui a octroyé un SMR important et une ASMR III.

Les données recueillies dans ce quatrième rapport périodique permettent d'élargir la description de la population ayant bénéficié du traitement [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 dans le cadre de l'ATU de cohorte puis de l'Accès Précoce pré-AMM (mis en place à compter du 7 septembre 2022) puis de l'Accès Précoce post-AMM (mis en place le 24 juillet 2023) 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 et au moins une hormonothérapie dite de seconde génération. Depuis la mise en place de cette ATUc le 1er décembre 2021 et jusqu'au 31 janvier 2024, 1858 patients ont été inclus, parmi lesquels 1626 ont été exposés au traitement dont 967 nouveaux patients exposés sur la période du 1er février 2023 au 31 janvier 2024.

Dans l'ensemble, les données collectées montrent que le [^{177}Lu]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) conformément aux données de l'essai de phase 3 VISION.

Les analyses présentées dans ce rapport sont réalisées jusqu'au cut-off du 31 janvier 2024, les patients encore en cours de traitement à cette date ne sont pas inclus dans les analyses exploratoires d'efficacité.

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