

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

Période du 01/02/2024 au 29/04/2025

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 au moins une chimiothérapie par taxane et par au moins une hormonothérapie anti-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 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 et a pris fin le 30 avril 2025 à la suite de l'inscription de Pluvicto® sur la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (arrêté du 22 avril 2025 publié au journal officiel).

II. DONNEES RECUEILLIES

II.1. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Période (du 1^{er} février 2024 au 29 avril 2025)

- 2367 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 2024 au 29 avril 2025. Un seul patient n'a pas été inclus en raison des critères d'éligibilité non respecté et 2082 nouveaux patients ont été exposés.
- Parmi les 2082 nouveaux patients exposés, des données de suivi ont été reçues pour 1928 patients.
- La durée d'exposition au traitement était de 16,00 semaines en médiane allant de 0,1 à 51,9 semaines. Sur la période, 905 patients (parmi les 2082) ont arrêté définitivement le traitement pour les raisons suivantes :
 - 487 progressions de la maladie, dont 5 patients après avoir reçu 6 cycles de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617,
 - 254 fins programmées de traitement après 6 cycles,
 - 59 décès dont 1 décès suspecté d'être lié au traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617,
 - 38 décisions du médecin.
 - 28 effets indésirables suspectés d'être liés au traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617,
 - 18 décisions du patient
 - 15 effets indésirables non suspectés d'être liés au traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617,
 - 4 raisons manquantes,
 - 1 raison technique (interne à l'hôpital, organisation),
 - 1 patient perdu de vue.

Cumul (du 1^{er} décembre 2021 au 29 avril 2025)

- 4228 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 29 avril 2025. Parmi eux, 4224 patients ont été inclus et 3709 exposés.
- Des données de suivi ont été reçues pour 3502 patients.
- La durée d'exposition au traitement était de 18,57 semaines en médiane allant de 0,1 à 52,0 semaines. Depuis le début de l'ATUc/AP1/AP2, 2440 patients ont arrêté définitivement le traitement pour les raisons suivantes :
 - 1124 progressions de la maladie, dont 22 patients après avoir reçu 6 cycles de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617,
 - 895 fins programmées de traitement après 6 cycles,
 - 131 décès dont 4 suspectés d'être liés au traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617,
 - 96 effets indésirables suspectés d'être liés au traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617,
 - 104 décisions du médecin,
 - 44 effets indésirables non suspectés d'être liés au traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617,
 - 32 décisions du patient,
 - 6 raisons manquantes,

- 4 raisons techniques,
- 4 patients perdus de vue.

Caractéristiques générales des patients

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

		Période	Cumul
		Population d'analyse N = 2082	Population d'analyse N = 3709
Âge (années)	N	2082	3709
	Moyenne $\pm$ ET	73.48 $\pm$ 7.60	73.06 $\pm$ 7.74
	Médiane	74.25	73.83
	Q1 ; Q3	68.83 ; 78.67	68.08 ; 78.33
	Min ; Max	46.3 ; 99.8	37.3 ; 99.8

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

Les patients présentaient principalement des métastases osseuses (respectivement 91,1 % sur la période et 92,1 % en cumulé) et ganglionnaires (respectivement 59,1 % sur la période et 59,5 % 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 134,55 $\pm$ 353,64 ng/mL avec une médiane à 32,19 ng/mL et des valeurs allant de 0,0 ; 6680,0 ng/mL pour les nouveaux patients exposés sur la période,
- en moyenne à 164,02 $\pm$ 394,67 ng/mL avec une médiane à 41,60 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 627 patients (30,1 %),	- ECOG 0 pour 1082 patients (29,2 %),
- ECOG 1 pour 1179 patients (56,6 %),	- ECOG 1 pour 2141 patients (57,8 %),
- ECOG 2 pour 269 patients (12,9 %),	- ECOG 2 pour 465 patients (12,5 %),
- ECOG 3 pour 6 patients (0,3 %),	- ECOG 3 pour 18 patients (0,5 %),
- ECOG 4 pour 1 patient (0,04%).	- ECOG 4 pour 1 patient (0,03%).

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 1383 patients (66,6 %) sur la période et pour 2641 patients (71,3 %) en cumulé,
- une positivité d'une majorité des lésions pour 691 patients (33,3 %) sur la période et pour 1058 patients (28,6 %) en cumulé,
- une positivité de la minorité des lésions pour 4 patients (0,2 %) sur la période et pour 6 patients (0,2 %) en cumulé.

Historique des traitements

Période

Parmi les 2082 nouveaux patients exposés sur la période :

- 53 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 (984 patients, 47,3 %).
- Tous les patients avaient été préalablement traités par une hormonothérapie anti-androgénique, 907 patients (43,6 %) avaient reçu plusieurs molécules d'hormonothérapie (allant de 2 à 5 molécules) avec une médiane à 2.
- La totalité des patients avait également reçu au moins une ligne de chimiothérapie par taxane, dont 655 patients (31,5 %) avaient reçu 2 chimiothérapies par taxane.

Concernant les autres alternatives de traitement reçues :

- inhibiteurs de PARP, 123 patients (5,9 %),
- autre chimiothérapie (type platine), 81 patients (3,9 %),
- immunothérapie, 54 patients (2,6 %).

Enfin, 495 (23,8 %) étaient traités par un antalgique opiacé et 1000 patients (48,0 %) traités par un antalgique non-opiacé.

Cumul

Parmi les 3709 patients exposés :

- 103 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 (1771 patients, 47,8 %).

- Tous les patients avaient été préalablement traités par une hormonothérapie anti-androgénique, 1898 patients (51,2 %) avaient reçu plusieurs molécules d'hormonothérapie (allant de 2 à 5 molécules) avec une médiane à 2.
- La quasi-totalité des patients (99,1 %) avait également reçu au moins une ligne de chimiothérapie par taxane, dont 1532 patients (41,3 %) avaient reçu 2 chimiothérapies par taxane.

Concernant les autres alternatives de traitement reçues :

- autre chimiothérapie (type platine), 200 patients (5,4 %),
- inhibiteurs de PARP, 189 patients (5,1 %),
- immunothérapie, 136 patients (3,7 %).

Enfin, 941 patients (25,4 %) étaient traités par un antalgique opiacé et 1830 patients (49,3 %) 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, 164 médecins répartis dans 46 centres hospitaliers (23 CHU, 17 CLCC 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 Ile de France (26 médecins, 15,9 %), de la région Auvergne-Rhône-Alpes (25 médecins, 15,2 %), de la région Bretagne (21 médecins, 12,8%) et de la région Pays de la Loire (20 médecins, 12,2 %).

Cumul

Au cours de l'ATUc/Accès Précoce, 199 médecins répartis dans 47 centres hospitaliers (24 CHU, 17 CLCC 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 Ile de France (31 médecins, 15,6 %), de la région Auvergne-Rhône-Alpes (31 médecins, 15,6 %), de la région Pays de la Loire (24 médecins, 12,1 %) et de la Bretagne (22 médecins, 11,1 %).

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 1928 patients nouvellement exposés sur la période et pour lesquels au moins une fiche de suivi a été reçue, 326 patients (16,9 %) ont eu un décalage de cure correspondant à une administration au-delà de 7 semaines ; 76 d'entre eux ont eu un décalage de cure à plusieurs reprises. Le délai maximum observé était de 20,71 semaines entre le cycle 1 et le cycle 2 pour un patient, le maximum observé pour les autres cycles étant situé autour de 12 et 20 semaines.

Au total, 392 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 = 1928	Cycle n°2 N = 1473	Cycle n°3 N = 1007	Cycle n°4 N = 717	Cycle n°5 N = 499	Cycle n°6 N = 254
Activité réellement administrée (GBq)	N	1928	1468	1005	716	498	254
	Données manquantes	0	5	2	1	1	0
	Moyenne $\pm$ ET	7.182 $\pm$ 0.259	7.150 $\pm$ 0.316	7.147 $\pm$ 0.341	7.134 $\pm$ 0.360	7.157 $\pm$ 0.287	7.110 $\pm$ 0.323
	Médiane	7.202	7.192	7.194	7.189	7.197	7.144
	Q1 ; Q3	7.062 ; 7.361	7.048 ; 7.346	7.049 ; 7.351	7.045 ; 7.343	7.031 ; 7.366	7.001 ; 7.316
	Min ; Max	3.26 ; 7.74	3.18 ; 7.71	3.43 ; 7.88	2.58 ; 7.60	5.52 ; 7.60	5.34 ; 7.63

Cumul

En cumulé, parmi les 3502 patients pour lesquels au moins une fiche de suivi a été reçue, 818 patients ont eu un décalage de cure correspondant à une administration au-delà de 7 semaines dont 212 patients ont eu un décalage à plusieurs reprises.

Au total, 755 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 = 3501	Cycle n°2 N = 2851	Cycle n°3 N = 2134	Cycle n°4 N = 1614	Cycle n°5 N = 1251	Cycle n°6 N = 898
Activité réellement administrée (GBq)	N	3500	2842	2132	1609	1248	898
	Données manquantes	1	9	2	5	3	0
	Moyenne $\pm$ ET	7.173 $\pm$ 0.254	7.147 $\pm$ 0.325	7.140 $\pm$ 0.355	7.138 $\pm$ 0.352	7.144 $\pm$ 0.328	7.119 $\pm$ 0.345
	Médiane	7.193	7.190	7.187	7.186	7.189	7.161
	Q1 ; Q3	7.050 ; 7.348	7.047 ; 7.346	7.042 ; 7.347	7.040 ; 7.350	7.040 ; 7.360	7.019 ; 7.317
	Min ; Max	3.26 ; 7.97	3.18 ; 7.78	3.43 ; 8.07	2.58 ; 7.76	5.41 ; 7.85	5.34 ; 7.81

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. : 134 patients ont arrêté le traitement et ont ensuite bénéficié d'un retraitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Ces patients ont reçu en moyenne 5,63 $\pm$ 0,91 injections lors de leur premier run de traitement (dont 110 patients, 82,1 % ont reçu 6 injections) et en moyenne 2,54 $\pm$ 1,87 injections lors de leur second run de traitement.

A noter que parmi ces 134 patients, 4 patients ont bénéficié d'un troisième run de traitement, au moment de la DLP et de la fin de l'AP, ces patients avaient reçu :

- 3 injections lors du 3ème run pour 1 patient,
- 2 injections lors du 3ème run pour 2 patients,
- 1 injection lors du 3ème run pour 1 patient.

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 = 1928	Visite de suivi n°2 N = 1473	Visite de suivi n°3 N = 1007	Visite de suivi n°4 N = 717	Visite de suivi n°5 N = 499	Visite de suivi n°6 N = 254
Evolution de l'ECOG	N	1899	1440	987	702	490	254
	Données manquantes	29	33	20	15	9	0
	Amélioration	350 (18.4%) [16.69;20.17]	282 (19.6%) [17.53;21.63]	205 (20.8%) [18.24;23.30]	126 (17.9%) [15.11;20.79]	112 (22.9%) [19.14;26.58]	45 (17.7%) [13.02;22.41]
	Stabilisation	1205 (63.5%) [61.29;65.62]	919 (63.8%) [61.34;66.30]	602 (61.0%) [57.95;64.04]	438 (62.4%) [58.81;65.98]	289 (59.0%) [54.62;63.33]	157 (61.8%) [55.84;67.79]
	Dégradation	344 (18.1%) [16.38;19.85]	239 (16.6%) [14.68;18.52]	180 (18.2%) [15.83;20.65]	138 (19.7%) [16.72;22.60]	89 (18.2%) [14.75;21.58]	52 (20.5%) [15.51;25.43]
Evaluation radiologique (si réalisée)	N	193	401	440	412	215	217
	Données manquantes	1	3	1	0	0	0
	Réponse complète	0 (0.0%) [0;0]	3 (0.7%) [0.00;1.59]	9 (2.0%) [0.72;3.37]	6 (1.5%) [0.30;2.61]	3 (1.4%) [0.00;2.96]	12 (5.5%) [2.49;8.57]
	Réponse partielle	0 (0.0%) [0;0]	103 (25.7%) [21.41;29.96]	185 (42.0%) [37.43;46.66]	211 (51.2%) [46.39;56.04]	118 (54.9%) [48.23;61.54]	105 (48.4%) [41.74;55.04]
	Stabilisation	42 (21.8%) [15.94;27.58]	180 (44.9%) [40.02;49.76]	149 (33.9%) [29.44;38.29]	129 (31.3%) [26.83;35.79]	70 (32.6%) [26.29;38.82]	52 (24.0%) [18.28;29.64]
	Progression	28 (14.5%) [9.54;19.48]	73 (18.2%) [14.43;21.98]	71 (16.1%) [12.70;19.57]	55 (13.3%) [10.07;16.63]	19 (8.8%) [5.04;12.63]	48 (22.1%) [16.60;27.64]
	Non évaluable	123 (63.7%) [56.95;70.51]	42 (10.5%) [7.48;13.47]	26 (5.9%) [3.71;8.11]	11 (2.7%) [1.11;4.23]	5 (2.3%) [0.31;4.34]	0 (0.0%) [0;0]
Evaluation clinique (si réalisée)	N	1611	1242	849	614	438	242
	Données manquantes	5	4	1	1	0	2
	Amélioration clinique	322 (20.0%) [18.03;21.94]	301 (24.2%) [21.85;26.62]	224 (26.4%) [23.42;29.35]	149 (24.3%) [20.88;27.66]	68 (15.5%) [12.13;18.92]	53 (21.9%) [16.69;27.11]
	Stabilisation	1166 (72.4%) [70.19;74.56]	867 (69.8%) [67.25;72.36]	598 (70.4%) [67.37;73.51]	448 (73.0%) [69.45;76.48]	356 (81.3%) [77.63;84.93]	169 (69.8%) [64.05;75.62]
	Progression des symptômes	123 (7.6%) [6.34;8.93]	74 (6.0%) [4.64;7.27]	27 (3.2%) [2.00;4.36]	17 (2.8%) [1.47;4.07]	14 (3.2%) [1.55;4.84]	20 (8.3%) [4.80;11.73]

		Visite de suivi n°1 N = 1928	Visite de suivi n°2 N = 1473	Visite de suivi n°3 N = 1007	Visite de suivi n°4 N = 717	Visite de suivi n°5 N = 499	Visite de suivi n°6 N = 254
Evaluation biologique (PSA total sérique) (si réalisée)	N	1422	1219	857	611	418	246
	Données manquantes	3	3	1	1	0	1
	Diminution	579 (40.7%) [38.16;43.27]	774 (63.5%) [60.79;66.20]	542 (63.2%) [60.02;66.47]	352 (57.6%) [53.69;61.53]	213 (51.0%) [46.16;55.75]	125 (50.8%) [44.57;57.06]
	Stabilisation	278 (19.5%) [17.49;21.61]	186 (15.3%) [13.24;17.28]	162 (18.9%) [16.28;21.52]	121 (19.8%) [16.64;22.96]	108 (25.8%) [21.64;30.03]	57 (23.2%) [17.90;28.44]
	Progression	517 (36.4%) [33.86;38.86]	249 (20.4%) [18.16;22.69]	150 (17.5%) [14.96;20.05]	132 (21.6%) [18.34;24.87]	95 (22.7%) [18.71;26.74]	64 (26.0%) [20.53;31.50]
	Non évaluable	48 (3.4%) [2.44;4.31]	10 (0.8%) [0.31;1.33]	3 (0.4%) [0.00;0.75]	6 (1.0%) [0.20;1.76]	2 (0.5%) [0.00;1.14]	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/AP2.

		Visite de suivi n°1 N = 3501	Visite de suivi n°2 N = 2851	Visite de suivi n°3 N = 2134	Visite de suivi n°4 N = 1614	Visite de suivi n°5 N = 1251	Visite de suivi n°6 N = 898
Evolution de l'ECOG	N	3464	2800	2104	1583	1235	896
	Données manquantes	37	51	30	31	16	2
	Amélioration	582 (16.8%) [15.56;18.05]	528 (18.9%) [17.41;20.31]	425 (20.2%) [18.48;21.92]	309 (19.5%) [17.57;21.47]	268 (21.7%) [19.40;24.00]	172 (19.2%) [16.62;21.78]
	Stabilisation	2241 (64.7%) [63.10;66.29]	1765 (63.0%) [61.25;64.82]	1281 (60.9%) [58.80;62.97]	983 (62.1%) [59.71;64.49]	730 (59.1%) [56.37;61.85]	524 (58.5%) [55.26;61.71]
	Dégradation	641 (18.5%) [17.21;19.80]	507 (18.1%) [16.68;19.53]	398 (18.9%) [17.24;20.59]	291 (18.4%) [16.47;20.29]	237 (19.2%) [16.99;21.39]	200 (22.3%) [19.59;25.05]
	Non évaluable	0 (0.0%) [0;0]	0 (0.0%) [0;0]	0 (0.0%) [0;0]	0 (0.0%) [0;0]	0 (0.0%) [0;0]	0 (0.0%) [0;0]
Evaluation radiologique (si réalisée)	N	412	887	940	966	596	800
	Données manquantes	3	7	1	1	2	0
	Réponse complète	2 (0.5%) [0.00;1.16]	5 (0.6%) [0.07;1.06]	14 (1.5%) [0.72;2.26]	13 (1.3%) [0.62;2.07]	11 (1.8%) [0.77;2.93]	46 (5.8%) [4.14;7.36]
	Réponse partielle	1 (0.2%) [0.00;0.72]	187 (21.1%) [18.40;23.77]	370 (39.4%) [36.24;42.48]	461 (47.7%) [44.57;50.87]	298 (50.0%) [45.99;54.01]	343 (42.9%) [39.45;46.30]
	Stabilisation	86 (20.9%) [16.95;24.80]	406 (45.8%) [42.49;49.05]	331 (35.2%) [32.16;38.27]	310 (32.1%) [29.15;35.03]	204 (34.2%) [30.42;38.04]	175 (21.9%) [19.01;24.74]
	Progression	48 (11.7%) [8.55;14.75]	132 (14.9%) [12.54;17.22]	139 (14.8%) [12.52;17.06]	149 (15.4%) [13.15;17.70]	70 (11.7%) [9.16;14.33]	228 (28.5%) [25.37;31.63]
	Non évaluable	275 (66.7%) [62.20;71.30]	157 (17.7%) [15.19;20.21]	86 (9.1%) [7.31;10.99]	33 (3.4%) [2.27;4.56]	13 (2.2%) [1.01;3.35]	8 (1.0%) [0.31;1.69]
	Non évaluable	0 (0.0%) [0;0]	0 (0.0%) [0;0]	0 (0.0%) [0;0]	0 (0.0%) [0;0]	0 (0.0%) [0;0]	0 (0.0%) [0;0]
Evaluation clinique (si réalisée)	N	3034	2490	1868	1394	1113	848
	Données manquantes	7	9	2	3	0	3
	Amélioration clinique	711 (23.4%) [21.93;24.94]	631 (25.3%) [23.63;27.05]	481 (25.7%) [23.77;27.73]	320 (23.0%) [20.75;25.16]	183 (16.4%) [14.26;18.62]	169 (19.9%) [17.24;22.62]
	Stabilisation	2098 (69.1%) [67.51;70.79]	1722 (69.2%) [67.34;70.97]	1317 (70.5%) [68.44;72.57]	1027 (73.7%) [71.36;75.98]	884 (79.4%) [77.05;81.80]	587 (69.2%) [66.11;72.33]
	Progression des symptômes	225 (7.4%) [6.48;8.35]	137 (5.5%) [4.61;6.40]	70 (3.7%) [2.89;4.61]	47 (3.4%) [2.42;4.32]	46 (4.1%) [2.96;5.30]	92 (10.8%) [8.76;12.94]
	N	2576	2412	1850	1405	1087	858

		Visite de suivi n°1 N = 3501	Visite de suivi n°2 N = 2851	Visite de suivi n°3 N = 2134	Visite de suivi n°4 N = 1614	Visite de suivi n°5 N = 1251	Visite de suivi n°6 N = 898
	Données manquantes	5	6	1	1	0	1
Evaluation biologique (PSA total sérique) (si réalisée)	Diminution	1062 (41.2%) [39.33;43.13]	1491 (61.8%) [59.88;63.75]	1127 (60.9%) [58.70;63.14]	773 (55.0%) [52.42;57.62]	525 (48.3%) [45.33;51.27]	380 (44.3%) [40.97;47.61]
	Stabilisation	513 (19.9%) [18.37;21.46]	388 (16.1%) [14.62;17.55]	367 (19.8%) [18.02;21.66]	309 (22.0%) [19.83;24.16]	279 (25.7%) [23.07;28.26]	186 (21.7%) [18.92;24.44]
	Progression	896 (34.8%) [32.94;36.62]	506 (21.0%) [19.35;22.60]	342 (18.5%) [16.72;20.26]	307 (21.9%) [19.69;24.01]	274 (25.2%) [22.63;27.79]	287 (33.4%) [30.29;36.61]
	Non évaluable	105 (4.1%) [3.31;4.84]	27 (1.1%) [0.70;1.54]	14 (0.8%) [0.36;1.15]	16 (1.1%) [0.58;1.69]	9 (0.8%) [0.29;1.37]	5 (0.6%) [0.07;1.09]

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, 78 patients parmi les 2082 nouveaux patients exposés (3,7 %) 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 49 patients et l'hémoglobine (< 8 g/dL) pour 37 patients.

Cumul

En cumulé, 240 patients (6,5 %) 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 143 patients et l'hémoglobine (< 8 g/dL) pour 118 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 29/08/2024. 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 = 3709	Total N = 2476
N	3709	2476
Censure	2316 (62.4%)	1289 (52.1%)
Evènement	1393 (37.6%)	1187 (47.9%)
Décès	100 (7.2%)	80 (6.7%)
Progression	1293 (92.8%)	1107 (93.3%)
Temps de suivi médian [95% CI] (mois)	5.09 [5.13 ; 5.33]	6.64 [6.28 ; 6.51]
Délai à l'évènement :		
Q3 [95% CI] (mois)	8.80 [8.67 - 9.13]	8.80 [8.71 - 9.17]
Médiane [95% CI] (mois)	7.33 [6.64 - 7.62]	7.56 [7.13 - 7.72]
Q1 [95% CI] (mois)	3.48 [3.45 - 3.65]	3.58 [3.45 - 3.75]
Min ; Max (mois)	0.00 ; 16.00	0.00 ; 16.00

- **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 = 3709	Total N = 2476
N	3709	2476
Censure	2486 (67.0%)	1482 (59.9%)
Evènement	1223 (33.0%)	994 (40.1%)
Décès	66 (5.4%)	53 (5.3%)
Progression des symptômes	1157 (94.6%)	941 (94.7%)
Temps de suivi médian [95% CI] (mois)	5.09 [5.13 ; 5.33]	6.64 [6.28 ; 6.51]
Délai à l'évènement :		
Q3 [95% CI] (mois)	10.09 [9.20 - 10.55]	10.12 [9.20 - 10.94]
Médiane [95% CI] (mois)	8.02 [7.79 - 8.21]	8.08 [7.89 - 8.25]
Q1 [95% CI] (mois)	3.45 [3.38 - 3.61]	3.61 [3.45 - 3.88]
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 = 3709	Total N = 2476
N	3709	2476
Censure	1612 (43.5%)	845 (34.1%)
Evènement	2097 (56.5%)	1631 (65.9%)
Décès	70 (3.3%)	56 (3.4%)
Progression du PSA	2027 (96.7%)	1575 (96.6%)
Temps de suivi médian [95% CI] (mois)	5.09 [5.13 ; 5.33]	6.64 [6.28 ; 6.51]
Délai à l'évènement :		
Q3 [95% CI] (mois)	7.85 [7.59 - 8.02]	7.92 [7.82 - 8.21]
Médiane [95% CI] (mois)	3.71 [3.52 - 4.04]	4.04 [3.68 - 4.57]
Q1 [95% CI] (mois)	0.92 [0.76 - 1.15]	1.22 [0.95 - 1.38]
Min ; Max (mois)	0.00 ; 16.43	0.00 ; 16.43

Données de mortalité

En cumulé, 131 décès dont 4 suspectés d'être liés au traitement par [¹⁷⁷Lu]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 [¹⁷⁷Lu]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 [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 (cas NVSC2022FR290015).

Le 3^{ème} cas concerne un patient âgé de 67 ans décédé en raison d'un hématome sous-dural associé à une thrombocytopénie, des céphalées, des nausées, des vomissements, une dysfonction motrice et une dégradation des conditions neurologiques (cas NVSC2024FR147452).

Le 4^{ème} cas concerne un patient âgé de 58 ans qui a reçu 3 injections de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Le patient a présenté une diminution de sa numération plaquettaire qui est revenue à sa valeur initiale. Le mois suivant, le patient est décédé d'une cause inconnue toutefois la causalité du décès avec le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 a été jugée suspecte (cas NVSC2024FR194937).

II.4. Données nationales de pharmacovigilance

Période

Au cours de la période (entre le 1^{er} février 2024 et le 13 mai 2025 (DLP + 15 jours)) ont été rapportés :

- 273 cas, dont 258 cas initiaux et 15 follow-up de cas,
- 87 cas non graves, dont 81 cas initiaux et 6 follow-up de cas,
- 186 cas graves, dont 177 cas initiaux et 9 follow-up de cas,
- 7 cas initiaux avec EI d'évolution fatale (c'est-à-dire avec au moins un événement fatal relié)
- 188 cas ayant conduit à une modification / interruption / arrêt du traitement, dont 178 cas initiaux et 10 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.

		Nombre d'Effets indésirables graves		Nombre d'Effets indésirables non-graves		Nombre Total d'Effets indésirables	
SOC		Attendu N=239	Inattendu N=60	Attendu N=97	Inattendu N=104	Attendu N=336	Inattendu N=164
MedDRA	PT						
Blood and lymphatic system disorders		174	10	35	0	209	10
	Abdominal lymphadenopathy	0	0	1	0	1	0
	Acquired haemophilia	0	1	0	0	0	1
	Anaemia	53	3	9	0	62	3[a]
	Disseminated intravascular coagulation	0	1	0	0	0	1
	Haematotoxicity	1	0	0	0	1	0
	Leukopenia	13	0	5	0	18	0
	Lymphopenia	1	0	3	0	4	0
	Myelosuppression	1	0	0	0	1	0
	Neutropenia	20	0	6	0	26	0
	Neutrophilia	0	1	0	0	0	1
	Pancytopenia	5	2	3	0	8	2 [b]
	Thrombocytopenia	80	2	8	0	88	2 [c]
Endocrine disorders		0	1	0	0	0	1
	Hypothyroidism	0	1	0	0	0	1
Gastrointestinal disorders		1	2	7	4	8	6
	Diarrhoea	0	1	0	1	0	2
	Dry mouth	0	0	3	0	3	0
	Nausea	0	0	1	1	1	1[[d]
	Pancreatitis	0	0	0	1	0	1
	Peptic ulcer	0	1	0	0	0	1
	Vomiting	1	0	3	1	4	1[e]
General disorders and administration site conditions		2	8	6	30	8	38
	Adverse drug reaction	0	0	0	1	0	1
	Adverse event	0	0	0	22	0	22
	Adverse reaction	0	0	0	1	0	1
	Asthenia	0	1	0	1	0	2

		Nombre d'Effets indésirables graves		Nombre d'Effets indésirables non-graves		Nombre Total d'Effets indésirables	
SOC		Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
MedDRA	PT	N=239	N=60	N=97	N=104	N=336	N=164
	Concomitant disease aggravated	1	0	0	0	1	0
	Condition aggravated	1	1	0	2	1	3 [f]
	Death	0	1	0	0	0	1
	Disease progression	0	0	1	0	1	0
	Drug ineffective	0	0	4	0	4	0
	Extravasation	0	1	0	0	0	1
	General physical health deterioration	0	2	0	2	0	4
	Multiple organ dysfunction syndrome	0	1	0	0	0	1
	Pain	0	1	0	1	0	2
	Treatment failure	0	0	1	0	1	0
Hepatobiliary disorders		0	3	0	0	0	3
	Cholestasis	0	2	0	0	0	2
	Hepatic cytolysis	0	1	0	0	0	1
Infections and infestations		0	4	0	1	0	5
	Gastroenteritis	0	0	0	1	0	1
	Pneumonia staphylococcal	0	1	0	0	0	1
	Sepsis	0	1	0	0	0	1
	Septic shock	0	2	0	0	0	2
Injury, poisoning and procedural complications		0	2	0	16	0	18
	Off label use	0	0	0	1	0	1
	Prescribed underdose	0	0	0	11	0	11
	Product use in unapproved indication	0	0	0	1	0	1
	Spinal fracture	0	1	0	0	0	1
	Subdural haematoma	0	1	0	0	0	1
	Underdose	0	0	0	3	0	3
Investigations		33	4	48	42	81	46
	Alanine aminotransferase increased	0	1	0	0	0	1
	Amylase increased	0	0	0	1	0	1
	Blood albumin decreased	0	0	0	2	0	2
	Blood alkaline phosphatase abnormal	0	0	0	1	0	1
	Blood alkaline phosphatase increased	0	1	0	7	0	8
	Blood creatine abnormal	0	0	0	1	0	1
	Blood creatine phosphokinase increased	0	0	0	1	0	1
	Blood creatinine increased	0	0	2	0	2	0

SOC		Nombre d'Effets indésirables graves		Nombre d'Effets indésirables non-graves		Nombre Total d'Effets indésirables	
		Attendu N=239	Inattendu N=60	Attendu N=97	Inattendu N=104	Attendu N=336	Inattendu N=164
MedDRA	PT						
	C-reactive protein increased	0	0	0	1	0	1
	Creatinine renal clearance abnormal	0	0	1	0	1	0
	Creatinine renal clearance decreased	1	0	5	0	6	0
	Glomerular filtration rate decreased	0	0	0	1	0	1
	Haemoglobin abnormal	0	0	0	11	0	11
	Haemoglobin decreased	19	0	10	0	29	0
	Haemoglobin increased	0	0	0	2	0	2
	Hepatic enzyme increased	0	1	0	0	0	1
	Laboratory test abnormal	0	1	0	0	0	1
	Lipase increased	0	0	0	1	0	1
	Neutrophil count abnormal	0	0	0	4	0	4
	Neutrophil count decreased	4	0	3	0	7	0
	Neutrophil count increased	0	0	0	1	0	1
	Platelet count abnormal	0	0	0	5	0	5
	Platelet count decreased	2	0	19	1	21	1 [g]
	Prostatic specific antigen increased	1	0	0	0	1	0
	Weight decreased	0	0	1	0	1	0
	White blood cell count abnormal	0	0	0	2	0	2
	White blood cell count decreased	6	0	7	0	13	0
Metabolism and nutrition disorders		0	4	0	2	0	6
Metabolism and nutrition disorders	Dehydration	0	1	0	1	0	2
	Hypoalbuminaemia	0	0	0	1	0	1
	Hypocalcaemia	0	2	0	0	0	2
	Hypokalaemia	0	1	0	0	0	1
		0	1	0	0	0	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders							
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Pathological fracture	0	1	0	0	0	1
		19	3	0	0	19	3
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)							
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Acute leukaemia	0	1	0	0	0	1
	Acute myelomonocytic leukaemia	0	1	0	0	0	1
	Malignant neoplasm progression	9	0	0	0	9	0
	Metastases to bone	1	0	0	0	1	0

		Nombre d'Effets indésirables graves		Nombre d'Effets indésirables non-graves		Nombre Total d'Effets indésirables	
SOC		Attendu N=239	Inattendu N=60	Attendu N=97	Inattendu N=104	Attendu N=336	Inattendu N=164
MedDRA	PT						
	Myelodysplastic syndrome	0	1	0	0	0	1
	Prostate cancer	7	0	0	0	7	0
	Prostate cancer metastatic	2	0	0	0	2	0
Nervous system disorders		1	5	0	0	1	5
	Cerebellar stroke	0	1	0	0	0	1
	Cerebral haemorrhage	0	1	0	0	0	1
	Headache	1	0	0	0	1	0
	Hyperaesthesia	0	1	0	0	0	1
	Ischaemic stroke	0	1	0	0	0	1
	Spinal cord disorder	0	1	0	0	0	1
Psychiatric disorders		0	1	0	2	0	3
	Confusional state	0	1	0	0	0	1
	Insomnia	0	0	0	1	0	1
	Terminal insomnia	0	0	0	1	0	1
Renal and urinary disorders		9	5	1	0	10	5
	Acute kidney injury	4	2	0	0	4	2[h]
	Haematuria	0	2	0	0	0	2
	Renal failure	4	0	1	0	5	0
	Renal impairment	1	1	0	0	1	1 [i]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		0	2	0	0	0	2
	Lung disorder	0	1	0	0	0	1
	Pulmonary embolism	0	1	0	0	0	1
Skin and subcutaneous tissue disorders		0	0	0	2	0	2
	Pruritus	0	0	0	1	0	1
	Rash macular	0	0	0	1	0	1
Vascular disorders		0	5	0	5	0	10
	Deep vein thrombosis	0	1	0	0	0	1
	Flushing	0	0	0	2	0	2
	Hot flush	0	0	0	3	0	3
	Hypertension	0	1	0	0	0	1
	Hypotension	0	1	0	0	0	1
	Hypovolaemic shock	0	1	0	0	0	1
	Vascular compression	0	1	0	0	0	1

Certains EI sont considérés comme inattendus bien que listés dans le CDS pour les raisons suivantes :

[a] L'EI « Anemia » (cas NVSC2024FR043764 et NVSC2024FR209327 et NVSC2025FR052058) est inattendu selon le CDS car une évolution fatale est rapportée (cas NVSC2024FR043764 et NVSC2025FR052058) ou l'anémie est rapportée dans un contexte de sous-dosage (NVSC2024FR209327)

[b] L'EI « Pancytopenia » (cas NVSC2024FR084295 et NVSC2024FR163072) est inattendu selon le CDS car une mise en jeu du pronostic vital (cas NVSC2024FR084295) ou une évolution fatale (cas NVSC2024FR163072) sont rapportées.

[c] L'EI « Thrombocytopenia » (cas NVSC2025FR052058 et NVSC2024FR209327) est inattendu selon le CDS car une évolution fatale (cas NVSC2025FR052058) est rapportée ou la thrombopénie est rapportée dans un contexte de sous-dosage (NVSC2024FR209327)

[d] L'EI « Nausea » (cas NVSC2025FR044237) est inattendu selon le CDS car il s'agit du symptôme de la gastro-entérite également rapportée dans ce cas qui est inattendue selon le CDS.

[e] L'EI « Vomiting » (cas NVSC2025FR044237) est inattendu selon le CDS car il s'agit du symptôme de la gastro-entérite également rapportée dans ce cas qui est inattendue selon le CDS.

[f] L'EI « Condition aggravated » (cas NVSC2024FR106533, NVSC2025FR064401 et NVSC2025FR069164) est inattendu selon le CDS car il n'est pas précisé le type de trouble ou de situation est aggravée.

[g] L'EI « Platelet count decreased » (cas NVSC2024FR194937) est inattendu selon le CDS car il s'agit d'un cas d'évolution fatale.

[h] L'EI « Acute kidney injury » est inattendu selon le CDS car il s'agit de la conséquence d'un EI inattendu (microangiopathie thrombotique - cas NVSC2023FR260971).

Pour le second cas rapportant l'EI « Acute kidney injury » (NVSC2024FR105020), il s'agit d'une erreur du fichier d'extraction de base PV : l'EI est bien attendu dans le CDS de Pluvicto mais inattendu dans le CDS de l'autre produit suspect rapporté dans le cas (Locametz).

[i] L'EI « Renal impairment » (NVSC2024FR157700) est inattendu selon le CDS car une évolution fatale est rapportée.

Parmi les 500 EIs rapportés, 296 ont nécessité une action vis à vis du traitement :

- 55 EIs ont entraîné une modification de traitement,
- 38 EIs ont entraîné une interruption de traitement,
- 203 EIs ont abouti à l'arrêt définitif du traitement.

Sur la période, 7 cas d'évolution fatale et 4 cas de mise en jeu du pronostic vital ont été rapportés.

Cas d'évolution fatale :

- le cas NVSC2024FR043764 concerne un patient âgé de 78 ans décédé des suites de la progression du **cancer de la prostate**, d'une **détérioration de l'état physique général** et d'une **anémie** réfractaire aux transfusions en partie liée au [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 et en partie à la maladie.
- le cas NVSC2024FR147452 concerne un patient âgé de 67 ans décédé en raison d'un **hématome sous-dural** associé à une thrombocytopénie, des **céphalées**, des nausées, des vomissements, une dysfonction motrice et une dégradation des conditions neurologiques.
- le cas NVSC2024FR157700 concerne un patient âgé de 77 ans qui a présenté un **choc septique** ayant entraîné un **syndrome de défaillance multiviscérale**, une **atteinte de la fonction rénale** et un choc hypovolémique qui ont conduit au décès. Le patient présentait également une progression tumorale maligne de son cancer de la prostate avec une invasion et une obstruction tumorale, un trouble péritonéal, une cystite et une inflammation radique.
- le cas NVSC2024FR163072 concerne un patient âgé de 66 ans décédé d'une **hématurie** et d'une **pancytopénie** quelques jours après sa première injection de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617.
- le cas NVSC2024FR194937 concerne un patient âgé de 58 ans décédé d'une **cause inconnue** le patient avait également présenté une diminution du taux de plaquettes. Ce cas est présenté dans la section IV.4.1.3 /**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**
- le cas NVSC2024FR209267 concerne un patient âgé de 87 ans décédé en raison d'un **ulcère gastroduodénal peptique**. Le patient présentait également une hémophilie acquise. Des facteurs confondants sont identifiés notamment un antécédent de duodénite ulcéreuse.
- le cas NVSC2025FR052058 concerne un patient âgé de 66 ans décédé d'une **anémie** et d'une **thrombocytopénie**.

Cas mettant en jeu le pronostic vital :

- le cas NVSC2024FR025117 concerne un patient de 64 ans qui a présenté une **anémie** et une **thrombocytopénie**.
- le cas NVSC2024FR084295 concerne un patient âgé de 67 ans qui a présenté un **trouble pulmonaire** (pneumonie) et une **pancytopénie** ayant mis en jeu le pronostic vital du patient.
- le cas NVSC2024FR149606 concerne un patient âgé de 79 ans qui a présenté une **anémie** puis une **thrombocytopénie** considérées comme ayant mis en jeu le pronostic vital du patient.

- le cas NVSC2024FR179918 concerne un patient âgé de 71 ans qui a présenté un **accident vasculaire cérébral ischémique** associé à une **coagulation intravasculaire disséminée** ayant mis en jeu le pronostic vital du patient.

Au total 84 cas situations particulières ont été rapportées au cours de la période :

- 29 situations en lien avec la dose administrée,
- 17 situations en lien avec l'efficacité du traitement,
- 26 situations en lien avec le schéma d'administration du produit recommandé,
- 12 situations en lien avec les problèmes de qualité.

Cumul

Entre le 1^{er} décembre 2021 et le 13 mai 2025, ont été rapportés :

- 465 cas (comportant au moins un EI relié),
- 126 cas non graves,
- 339 cas graves,
- 155 cas d'évolution fatale,
- 12 cas avec EI d'évolution fatale (avec au moins un événement fatal relié),
- 307 cas ayant conduit à une modification / interruption / arrêt du traitement.

Parmi les 908 effets indésirables rapportés, on observe :

- 310 EI non graves,
- 598 EI graves,
- 27 EI d'évolution fatale,
- 535 EI ont conduit à une modification / interruption / arrêt du traitement.

Au total, 12 cas avec EI d'évolution fatale et 9 cas mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportés.

En cumulé, parmi les 908 EIs rapportés, 535 ont nécessité une action vis à vis du traitement :

- 82 EIs ont entraîné une modification de traitement,
- 89 EIs ont entraîné une interruption de traitement,
- 364 EIs ont abouti à l'arrêt définitif du traitement.

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

- 80 situations en lien avec la dose administrée,
- 32 situations en lien avec l'efficacité du traitement,
- 42 situations en lien avec le schéma d'administration du produit recommandé,
- 18 situations en lien avec les problèmes de qualité.

Patients en retraitement

Parmi les 134 patients (représentant 3,6 % des patients exposés) ayant bénéficié d'un retraitement (administration d'une dose au-delà de la 6^{ème}) en raison d'une progression de la maladie après une efficacité et bonne tolérance observées lors d'un premier traitement, 3 cas ont été rapportés au cours de leur second run de traitement (5 EIs dont 3 graves). Il s'agit effets hématologiques (leucopénie, diminution de l'hémoglobine, diminution des neutrophiles et diminution des globules blancs). A noter qu'aucun cas n'a été rapporté lors du 3^{ème} run de traitement (parmi les 4 patients concernés).

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 également recommandé l'usage du 177Lu-PSMA-617 dans cette population. En novembre 2022, la version mise à jour des recommandations de l'Association française d'urologie (AFU) a ajouté le ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 dans les options de traitement 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.

Le 9 décembre 2022, la Commission Européenne a accordé une autorisation de mise sur le marché pour Pluvicto® (¹⁷⁷Lu-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. Suite à cet avis, le remboursement de Pluvicto® a été octroyé le 30 avril 2025 par son inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (arrêté du 22 avril 2025 publié au journal officiel).

Les données recueillies dans ce cinquième et dernier 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 pré-AMM (mis en place à compter du 7 septembre 2022) puis de l'Accès Précoce post-AMM (mis en place le 23 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 29 avril 2025 (date de fin de l'accès précoce), 4224 patients ont été inclus, parmi lesquels 3709 ont été exposés au traitement dont 2082 nouveaux patients exposés sur la période du 1er février 2024 au 29 avril 2025.

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) conformément aux données de l'essai de phase 3 VISION.

Les analyses présentées dans ce rapport sont réalisées jusqu'à la date de fin de l'accès précoce le 29 avril 2025, 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 de 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 favorable.