

## **CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (CPC)**

### **PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE SUIVI DES PATIENTS traités par**

#### **LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion**

Dans les indications :

- Phéochromocytome/paragangliome (PPGL) métastatique ou localement avancé inopérable, progressif ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine sur l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine, en relation avec les résultats de la TEP au FDG et/ou à la FDOPA et après échec ou contre-indication d'un traitement par métaiodobenzylguanidine-(I<sup>131</sup>) et sur proposition de la RCP nationale COMETE.
- Carcinoïde bronchique, métastatique ou localement avancée inopérable, progressif ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine sur l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine, en relation avec les résultats de la TEP au FDG et après échec ou contre-indication d'un traitement par Evérolimus et sur proposition de la RCP nationale RENATEN.
- Tumeur neuroendocrine thymique, métastatique ou localement avancée inopérable, progressive ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine sur l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine, en relation avec les résultats de la TEP au FDG et sur proposition de la RCP nationale RENATEN.
- Autre tumeur neuroendocrine (TNE) y compris une TNE de primitif inconnu, métastatique ou localement avancée inopérable, progressive ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine sur l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine, en relation avec les résultats de la TEP au FDG et à la FDOPA et sur proposition de la RCP nationale RENATEN.
- Méningiome de tous grades, exprimant les récepteurs de la somatostatine de type 2 lors de l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine, après échec du traitement de référence (chirurgie, radiothérapie/radiochirurgie) ou impossibilité de le mettre en oeuvre (lésions multiples, lésions inaccessibles), sur proposition de la RCP nationale OMEGA.

Mars 2022- Version 1

|                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)<br>143 – 147 Bd Anatole France<br>93285 Saint-Denis Cedex<br><br>cpc@ansm.sante.fr | Laboratoire :<br>ADVANCED ACCELERATOR<br>APPLICATIONS<br>20 rue Diesel<br>01630 SAINT-GENIS-POUILLY<br><br>Cellule CPC Lutathera :<br>Société ICTA pour le compte de<br>Advanced Accelerator Applications<br>Téléphone : +33 (0)8 00 72 52 29<br>Fax : +33 (0)8 00 72 52 45<br>Courriel : <a href="mailto:cpc-lutathera@icta.fr">cpc-lutathera@icta.fr</a> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## ABBREVIATIONS

|         |                                                                 |
|---------|-----------------------------------------------------------------|
| ALAT    | ALanine AminoTransférase                                        |
| AMM     | Autorisation de Mise sur le Marché                              |
| ANSM    | Agence Nationale de Sécurité du Médicament                      |
| ASAT    | ASpartate AminoTransférase                                      |
| ASN     | Autorité de Sûreté nucléaire                                    |
| CNE-EP  | Carcinomes Neuro-Endocrines à Petites Cellules                  |
| CNE-GC  | Carcinomes Neuro-Endocrines à Grandes Cellules                  |
| CNIL    | Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés          |
| CPC     | Cadre de prescription compassionnelle                           |
| CRPV    | Centre régional de pharmacovigilance                            |
| CTCAE   | Common Terminology Criteria for Adverse Events                  |
| EANM    | European Association of Nuclear Medicine                        |
| eCRF    | Electronic Case Report Form                                     |
| GEP     | GastroEntéroPancréatique (TNE)                                  |
| Hb      | Hémoglobine                                                     |
| IRM     | Imagerie par Résonnance Magnétique                              |
| OMS     | Organisation Mondiale de la Santé                               |
| PET-FDG | Tomographie par Emission de Positons au 18F-fluorodésoxyglucose |
| PGR     | Plan de Gestion des Risques                                     |
| PPGL    | Phéochromocytomes et ParaganGLiomes                             |
| RCP     | Réunion de Concertation Pluridisciplinaire                      |
| RCP     | Résumé des Caractéristiques Produit                             |
| RGPD    | Règlement Général sur la Protection des Données                 |
| RIV     | Radiothérapie Interne Vectorisée                                |
| RPPS    | Répertoire partagé des professionnels de santé                  |
| RTE     | Radiothérapie Externe                                           |
| SNMMI   | Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging               |
| SSP     | Survie Sans Progression                                         |
| TAP     | Thoraco-Abdomino-Pelvien                                        |
| TCA     | Tumeurs Carcinoïdes Atypiques                                   |
| TCT     | Tumeurs Carcinoïdes Typiques                                    |

|      |                                         |
|------|-----------------------------------------|
| TDM  | Tomodensitométrie                       |
| TEMP | Tomographie par Emission MonoPhotonique |
| TEP  | Tomographie par Emission de Positons    |
| TMD  | Toxicité Modifiant la Dose              |
| TNE  | Tumeur NeuroEndocrine                   |
| TNEp | Tumeurs Neuroendocrines Pulmonaire      |

## LES CADRES DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE

Le cadre de prescription compassionnelle (CPC) est une procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l'article L. 5121-12-1 III du Code de la santé publique, qui permet de sécuriser une prescription d'un médicament non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique identifié par le prescripteur, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament est présumé favorable par l'ANSM (cf. annexe VI : Dispositions législatives des CPC et réglementaires du CPC).

### 1. LA SPECIALITÉ LUTATHERA

Le médicament concerné par ce CPC est :

#### **LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion.**

LUTATHERA est un médicament radiopharmaceutique composé de lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotréotide qui a une haute affinité pour les récepteurs de la somatostatine de sous-type 2 (sst2). Il se lie aux cellules malignes qui surexpriment les récepteurs sst2.

Le lutécium-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) est un radionucléide émetteur  $\beta^-$  avec pénétration maximum dans les tissus de 2,2 mm (moyenne de pénétration de 0,67 mm), ce qui est suffisant pour tuer les cellules tumorales cibles tout en ayant un effet limité sur les cellules voisines saines.

Dans le cadre de son AMM, LUTATHERA est indiqué dans le traitement des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE-GEP) de l'adulte inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine. L'indication précise de LUTATHERA dans le cadre de son AMM est consultable dans la base de données publique du médicament : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

La spécialité LUTATHERA fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) comportant des mesures additionnelles de réduction du risque et notamment un guide destiné aux patients.

### 2. LUTATHERA DANS LES INDICATIONS DU CPC

#### **a. Indications du CPC**

A la demande des professionnels de santé et en concertation avec le laboratoire Advanced Accelerator Applications, l'ANSM a élaboré un CPC visant à sécuriser l'utilisation de LUTATHERA dans les indications ci-dessous :

- Phéochromocytome/paragangliome (PPGL) métastatique ou localement avancé inopérable, progressif ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine sur l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine, en relation avec les résultats de la TEP au FDG et/ou à la FDOPA et après échec ou contre-indication d'un traitement par métaiodobenzylguanidine- $(^{131}\text{I})$  et sur proposition de la RCP nationale COMETE.
- Carcinoïde bronchique, métastatique ou localement avancée inopérable, progressif ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine sur l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine, en relation avec les résultats de la TEP au FDG et après échec ou contre-indication d'un traitement par évérolimus et sur proposition de la RCP nationale RENATEN.
- Tumeur neuroendocrine thymique, métastatique ou localement avancée inopérable, progressive ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine sur l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine, en relation avec les résultats de la TEP au FDG et sur proposition de la RCP nationale RENATEN.

- Autre tumeur neuroendocrine (TNE) y compris une TNE de primitif inconnu, métastatique ou localement avancée inopérable, progressive ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine sur l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine en relation avec les résultats de la TEP au FDG et à la FDOPA et sur proposition de la RCP nationale RENATEN.
- Méningiome de tous grades, exprimant les récepteurs de la somatostatine de type 2 lors de l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine, après échec du traitement de référence (chirurgie, radiothérapie/radiochirurgie) ou impossibilité de le conduire (lésions multiples, lésions inaccessibles), sur proposition de la RCP nationale OMEGA.

En effet, dans ces populations non couvertes par l'AMM et pour lesquelles il existe un besoin thérapeutique, le rapport bénéfice/risque de LUTATHERA est présumé favorable sur la base des données scientifiques d'efficacité et de sécurité disponibles (cf. Argumentaire en Annexe III).

Outre le présent protocole, il est impératif que le médecin nucléaire prescrivant LUTATHERA dans le cadre de ce CPC :

- prenne connaissance du résumé des caractéristiques du produit (RCP) annexé à l'AMM (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) notamment pour ce qui concerne les contre-indications, mises en garde, et effets indésirables ;
- réalise avant de débiter le traitement par LUTATHERA, une TEP (tomographie par émission de positons) des récepteurs de la somatostatine pour confirmer la surexpression de ces récepteurs dans les tissus tumoraux avec fixation tumorale.
- respecte les modalités de suivi des patients traités dans l'indication, décrites à l'annexe I ;
- s'engage à lire et à remettre au patient avant toute prescription dans le cadre du CPC la note d'information en annexe IVa.

### **Conditions de prescription et de délivrance dans le cadre du CPC**

LUTATHERA est réservé à l'usage hospitalier.

LUTATHERA ne doit être administré que par des personnes autorisées à manipuler des produits radiopharmaceutiques dans un environnement clinique agréé (autorisation ASN) et après une évaluation du patient par un médecin qualifié.

Seuls les médecins nucléaires et les radiopharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

### 3. ANNEXES

- ANNEXE I : Modalités de suivi des patients traités et de recueil des données
- ANNEXE II : Fiches de suivi
  - ANNEXE II.1 Fiche d'initiation de traitement
  - ANNEXE II.2 Fiche de suivi
  - ANNEXE II.3 Fiche de fin de traitement
  - ANNEXE II.4 Fiche de suivi post-traitement (une fois entre 3 et 6 mois après la dernière injection de LUTATHERA)
- ANNEXE III : Argumentaire et références bibliographiques
- ANNEXE IVa Note d'information à l'attention des patients
- ANNEXE IVb Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le cadre du CPC LUTATHERA
- ANNEXE V : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables
- ANNEXE VI : Dispositions législatives et réglementaires relatives aux CPC

## **ANNEXE I : Modalités de suivi des patients traités et de recueil des données**

### **1. Modalités pratiques de suivi des patients traités dans le cadre du CPC**

Le médecin nucléaire prescripteur doit compléter la fiche d'initiation de traitement et les fiches du suivi (cf. Annexe II) via un eCRF. En effet, la saisie des données des patients et leur analyse sont indispensables afin d'améliorer les connaissances relatives au traitement dans les indications du CPC et de garantir au mieux la sécurité des patients traités.

Préambule : les patients qui auraient débuté le traitement par LUTATHERA pour les indications visées par le CPC avant son entrée en vigueur, doivent impérativement être suivis dans le cadre de ce CPC.

#### **Initiation du traitement**

Lors de cette visite, le médecin nucléaire prescripteur :

- vérifie que le patient répond aux critères de prescription de LUTATHERA dans le cadre de ce CPC ;
- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement par LUTATHERA (se référer au RCP) ;
- vérifie les précautions d'emploi et les mises en garde (se référer au RCP) ;
- informe le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament, des traitements alternatifs autorisés et disponibles, et des conditions de prise en charge par l'assurance maladie. Le médecin doit s'assurer de la bonne compréhension de ces informations ;
- remet au patient (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée) la note d'information destinée au patient (cf. annexe IVa) ainsi que le guide du patient ;
- informe, si possible, le médecin traitant du patient ;
- motive sa prescription dans le dossier médical du patient ;
- rédige une ordonnance incluant notamment la posologie et porte sur l'ordonnance la mention « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché » ;
- s'assure que les analyses biologiques minimales à réaliser avant chaque perfusion sont prévues, conformément au RCP en vigueur ;
- remplit la fiche d'initiation de traitement (cf. annexe II.1).

#### **Visites de suivi du patient**

A la suite de l'initiation du traitement, le patient fait l'objet d'un suivi régulier conformément au RCP. Une fiche de suivi est complétée à chaque administration de LUTATHERA.

Au cours de chaque visite de suivi, le médecin demandeur ou le médecin nucléaire prescripteur :

- applique les modalités de surveillance pendant le traitement conformément au RCP en vigueur ;
- complète, via l'eCRF, la fiche de suivi du traitement (cf. annexe II.2) ;

En cas de survenue d'un effet indésirable ou d'une grossesse, le prescripteur le déclare dès que possible directement sur le site [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr) (cf. modalités de déclaration des effets indésirables en Annexe V), en mentionnant que le patient est traité dans le cadre du CPC.

#### **Arrêt du traitement**

En cas d'arrêt de traitement, le prescripteur le déclare en complétant la fiche de fin de traitement via l'eCRF (voir annexe II.3) et indique la raison de cet arrêt.

En cas d'arrêt de traitement lié à la survenue d'un effet indésirable ou d'une grossesse, le prescripteur le

déclare dès que possible directement sur le site [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr) (cf. modalités de déclaration d'effet indésirable en annexe V), en mentionnant que le patient est traité dans le cadre du CPC.

### **Suivi post traitement :**

En l'absence de progression de la maladie et tant qu'un nouveau traitement antitumoral n'est pas instauré suite à l'arrêt du LUTATHERA, le médecin prescripteur réalise un suivi de son patient à 3, 6 et 12 mois après la dernière injection de LUTATHERA. Au cours de la visite de suivi, le médecin demandeur :

- applique les modalités de surveillance post-traitement conformément au RCP en vigueur ;
- complète la fiche de suivi post-traitement (cf. annexe II.4).

En cas de survenue d'un effet indésirable ou d'une grossesse, le prescripteur le déclare dès que possible directement sur le site [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr) (cf. modalités de déclaration d'effet indésirable en annexe V), en mentionnant que le patient est traité dans le cadre du CPC.

La fiche de suivi post traitement doit être complétée par le médecin demandeur.

## **2. MODALITES DE RECUEIL ET EXPLOITATION DES DONNEES**

Le médecin nucléaire prescripteur complète les fiches d'initiation et de suivi (cf. Annexe II) via un eCRF disponible sur un portail web dédié : [www.cpc-lutathera.com](http://www.cpc-lutathera.com)

En cas de difficultés ou d'impossibilité de connexion au portail, les fiches d'initiation, de suivi et de fin de traitement peuvent être complétées exceptionnellement sous format papier (voir Annexe II) et adressées aux coordonnées suivantes :

| <b>Cellule CPC LUTATHERA</b>                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Société ICTA pour le compte de Advanced Accelerator Applications</b><br><b>e-mail :</b> <a href="mailto:cpc-lutathera@icta.fr">cpc-lutathera@icta.fr</a><br><b>Fax :</b> +33 (0)8 00 72 52 45<br><b>Téléphone :</b> +33 (0)8 00 72 52 29 |

Les données collectées par le prescripteur dans le cadre de ce CPC sont nécessaires pour améliorer les connaissances sur l'efficacité et la sécurité du traitement dans les indications du CPC et assurer au mieux la sécurité des patients. La saisie des données par les professionnels de santé est donc fortement recommandée.

Ces données collectées par les prescripteurs dans le cadre du CPC sont recueillies et analysées par le laboratoire concerné et font l'objet de rapports périodiques transmis à l'ANSM (tous les 6 mois la première année, puis annuellement). Les résumés de ces rapports, validés par l'ANSM, sont diffusés sur son site Internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

Conformément aux dispositions du Règlement 2016/679/UE du 27 avril 2016 (dit RGPD) et de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 « Informatique et Libertés » modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018 tout patient peut exercer son droit d'accès, d'opposition et de rectification des données qui le concernent auprès de son médecin prescripteur. Si le patient exerce son droit d'opposition au traitement de ses données personnelles, la prescription ne s'inscrit pas dans le cadre du CPC mais sous la responsabilité unique du médecin.



## **ANNEXE II : Fiches de suivi**

ANNEXE II.1 Fiche d'initiation de traitement

ANNEXE II.2 Fiche de suivi

ANNEXE II.3 Fiche de fin du traitement

ANNEXE II.4 Fiche de suivi post-traitement (à 3, 6 et 12 mois après la fin du traitement par LUTATHERA)

|                                                            |                  |                   |             |
|------------------------------------------------------------|------------------|-------------------|-------------|
| <b>CPC LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion</b>   | <b>N° Centre</b> | <b>N° Patient</b> | Page<br>1/6 |
| <u><b>Annexe II.1 Fiche d'initiation du traitement</b></u> | □□□□             | □□□□              |             |

## **ANNEXE II.1 : Fiche d'initiation de traitement (première injection du LUTATHERA dans le cadre du CPC)**

| PATIENT                |                                                              |                                |
|------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Initiales du patient : | □□ - □□ (première lettre du nom + première lettre du prénom) |                                |
| Année de naissance     | □□□□□□ (AAAA)                                                |                                |
| Sexe                   | <input type="checkbox"/> Homme                               | <input type="checkbox"/> Femme |

| ELIGIBILITE AU TRAITEMENT PAR LUTATHERA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vérifier les contre-indications et les mises en garde spéciales dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ;</li> <li>2. Remettre la note d'information ainsi que le guide du patient ;</li> <li>3. Effectuer les examens suivants : fonction hépatique (alanine aminotransférase [ALAT], aspartate aminotransférase [ASAT], albumine, bilirubine) ; fonction rénale (estimation de la clairance de la créatinine) ; hématologie (hémoglobine [Hb], numération des globules blancs, numération plaquettaire), kaliémie (à mesurer avant chaque traitement avec des solutions d'acides aminés) ;</li> <li>4. Effectuer un test de grossesse pour les femmes en âge de procréer.</li> </ol> |

| INDICATIONS DU CPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Date de la RCP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | □□□ / □□□ / □□□ (JJ/MM/AA) |
| Choisir ci-dessous la ou les indication(s) concernée(s)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |
| <input type="checkbox"/> ❶<br>Phéochromocytome/paragangliome (PPGL) métastatique ou localement avancé inopérable, progressif ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine sur l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine, en relation avec les résultats de la TEP au FDG et/ou à la FDOPA et après échec ou contre-indication d'un traitement par métaiodobenzylguanidine- $[I^{131}]$ et sur proposition de la RCP nationale COMETE. |                            |
| <input type="checkbox"/> ❷<br>Carcinoïde bronchique, métastatique ou localement avancée inopérable, progressif ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine sur l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine, en relation avec les résultats de la TEP au FDG et après échec ou contre-indication d'un traitement par Everolimus et sur proposition de la RCP nationale RENATEN.                                                         |                            |
| <input type="checkbox"/> ❸<br>Tumeur neuroendocrine thymique, métastatique ou localement avancée inopérable, progressive ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine sur l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine, en relation avec les résultats de la TEP au FDG et sur proposition de la RCP nationale RENATEN.                                                                                                                  |                            |

|                                                     |           |            |             |
|-----------------------------------------------------|-----------|------------|-------------|
| CPC LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion   | N° Centre | N° Patient | Page<br>2/6 |
| <u>Annexe II.1 Fiche d'initiation du traitement</u> | _ _ _     | _ _ _      |             |

| INDICATIONS DU CPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 4<br>Autre tumeur neuroendocrine (TNE) y compris une TNE de primitif inconnu, métastatique ou localement avancée inopérable, progressive ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine sur l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine, en relation avec les résultats de la TEP au FDG et à la FDOPA et sur proposition de la RCP nationale RENATEN. |
| <input type="checkbox"/> 5<br>Méningiome de tous grades, exprimant les récepteurs de la somatostatine de type 2 lors de l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine, après échec du traitement de référence (chirurgie, radiothérapie/radiochirurgie) ou impossibilité de le conduire (lésions multiples, lésions inaccessibles), sur proposition de la RCP nationale OMEGA.                                          |

| INDICATION                                                                                                     |                                                  |                              |                                                        |                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Diagnostic</b>                                                                                              |                                                  |                              |                                                        |                                    |
| Localisation du primitif (si indication 4) :                                                                   | <input type="checkbox"/> Tube digestif           |                              | <input type="checkbox"/> Pancréas                      |                                    |
|                                                                                                                | <input type="checkbox"/> Primitif inconnu        |                              | <input type="checkbox"/> Si autre, préciser :<br>..... |                                    |
| Classification anatomopathologique :                                                                           |                                                  |                              |                                                        |                                    |
| Pour indication 1                                                                                              | Score de PASS :  _ _ _                           |                              |                                                        |                                    |
| Pour indications 4 ou 5                                                                                        | Grade OMS                                        | <input type="checkbox"/> G1  | <input type="checkbox"/> G2                            | <input type="checkbox"/> G3        |
| Pour indications 2 ou 3                                                                                        | <input type="checkbox"/> Typique                 |                              | <input type="checkbox"/> Atypique                      |                                    |
| <b>Situation actuelle</b>                                                                                      |                                                  |                              |                                                        |                                    |
| Stade actuel                                                                                                   | <input type="checkbox"/> Métastatique à distance |                              |                                                        |                                    |
|                                                                                                                | <input type="checkbox"/> Localement avancé       |                              |                                                        |                                    |
| Cœur carcinoïde (si syndrome carcinoïde) : Phéochromocytome ou paragangliome de forme sécrétante non contrôlée | <input type="checkbox"/> Oui                     | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Non applicable                | <input type="checkbox"/> Non connu |
| <b>Histologie</b>                                                                                              |                                                  |                              |                                                        |                                    |
| Ki-67                                                                                                          | _ _ _  %                                         |                              |                                                        |                                    |

|                                                            |                  |                   |             |
|------------------------------------------------------------|------------------|-------------------|-------------|
| <b>CPC LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion</b>   | <b>N° Centre</b> | <b>N° Patient</b> | Page<br>3/6 |
| <u><b>Annexe II.1 Fiche d'initiation du traitement</b></u> | □□□□             | □□□□              |             |

| IMAGERIE AVANT INJECTION                                                                                                     |                                        |                                                                  |                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Date de la dernière imagerie                                                                                                 | □□□ / □□□ / □□□ (JJ/MM/AA)             |                                                                  |                                                           |
| Type d'imagerie                                                                                                              | <input type="checkbox"/> TDM           | <input type="checkbox"/> IRM                                     | <input type="checkbox"/> Echographie                      |
|                                                                                                                              | <input type="checkbox"/> Autre : ..... |                                                                  |                                                           |
| Pour assurer un meilleur suivi, le type d'imagerie doit être conservé pendant le suivi du patient (même méthode et appareil) |                                        |                                                                  |                                                           |
| Date de la dernière TEP des récepteurs de la somatostatine (SRTEP) :                                                         | □□□ / □□□ / □□□ (JJ/MM/AA)             |                                                                  |                                                           |
| Type d'imagerie fonctionnelle :                                                                                              | <input type="checkbox"/> SRTEP         | <input type="checkbox"/> RTEP maxSUV max* :                      | □□□,□□□                                                   |
|                                                                                                                              |                                        | <input type="checkbox"/> Fixation des lésions ≥ fixation du foie | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
|                                                                                                                              | <input type="checkbox"/> TEP-DOPA      | <input type="checkbox"/> maxSUV max* :                           | □□□,□□□                                                   |
|                                                                                                                              | <input type="checkbox"/> TEP-FDG       | <input type="checkbox"/> max SUV max* :                          | □□□,□□□                                                   |

\* de la lésion la plus fixante

| EXAMEN CLINIQUE                     |                                              |                                                                                                                                                                                                               |                              |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Date de l'examen                    | □□□ / □□□ / □□□ (JJ/MM/AA)                   |                                                                                                                                                                                                               |                              |
| Syndrome sécrétoire                 | <input type="checkbox"/> Oui                 | <input type="checkbox"/> Non                                                                                                                                                                                  |                              |
| Pour les méningiomes (indication ⑤) | Troubles neurologiques / visuels / olfactifs | <input type="checkbox"/> Oui                                                                                                                                                                                  | <input type="checkbox"/> Non |
|                                     | Crises d'épilepsies                          | <input type="checkbox"/> Oui                                                                                                                                                                                  | <input type="checkbox"/> Non |
|                                     |                                              | Si crise d'épilepsie :<br><input type="checkbox"/> Contrôlée par le traitement<br><input type="checkbox"/> Modérément contrôlée par le traitement<br><input type="checkbox"/> Non contrôlée par le traitement |                              |
|                                     |                                              | Corticothérapie                                                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/> Oui |

|                                                            |                  |                   |             |
|------------------------------------------------------------|------------------|-------------------|-------------|
| <b>CPC LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion</b>   | <b>N° Centre</b> | <b>N° Patient</b> | Page<br>4/6 |
| <u><b>Annexe II.1 Fiche d'initiation du traitement</b></u> | _ _ _            | _ _ _             |             |

| TRAITEMENTS ANTITUMORAUX ANTERIEURS (incluant LUTATHERA)  |              |
|-----------------------------------------------------------|--------------|
| Chirurgie                                                 |              |
| Type                                                      | Localisation |
| <input type="checkbox"/> Du Primitif                      |              |
| <input type="checkbox"/> Des métastases                   |              |
| <input type="checkbox"/> Autre                            |              |
| Traitement radiologique interventionnel                   |              |
| Type                                                      | Localisation |
| <input type="checkbox"/> Radiofréquence                   |              |
| <input type="checkbox"/> Embolisation                     |              |
| <input type="checkbox"/> Radioembolisation                |              |
| <input type="checkbox"/> Chimioembolisation               |              |
| <input type="checkbox"/> Autre                            |              |
| Radiothérapie externe                                     |              |
| Type                                                      | Localisation |
| <input type="checkbox"/> Radiothérapie externe            |              |
| <input type="checkbox"/> Autre                            |              |
| Thérapie ciblée                                           |              |
| Type                                                      |              |
| <input type="checkbox"/> Inhibiteur de la protéine kinase |              |
| <input type="checkbox"/> Autres                           |              |

|                                                            |                  |                   |             |
|------------------------------------------------------------|------------------|-------------------|-------------|
| <b>CPC LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion</b>   | <b>N° Centre</b> | <b>N° Patient</b> | Page<br>5/6 |
| <u><b>Annexe II.1 Fiche d'initiation du traitement</b></u> | _ _ _            | _ _ _             |             |

| TRAITEMENTS ANTITUMORAUX ANTERIEURS (incluant LUTATHERA) |                 |                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RIV (à compléter pour chaque cure)                       |                 |                                                                                                                                                        |
| Type                                                     | Nombre de cures | Motif d'arrêt                                                                                                                                          |
| <input type="checkbox"/> RIV par Lutathera®              | _ _             | <input type="checkbox"/> Progression<br><input type="checkbox"/> Toxicité<br><input type="checkbox"/> Fin programmée<br><input type="checkbox"/> Autre |
| <input type="checkbox"/> RIV autre que Lutathera®        | _ _             | <input type="checkbox"/> Progression<br><input type="checkbox"/> Toxicité<br><input type="checkbox"/> Fin programmée<br><input type="checkbox"/> Autre |

| ADMINISTRATION DE LUTATHERA DANS LE CADRE DU CPC A COMPLETER LORS DE LA PREMIERE CURE |                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Date de la première cure :                                                            | _ _  /  _ _  /  _ _  (JJ/MM/AA) |
| Activité administrée :                                                                | _ _ _ _  MBq                    |

Je soussigné, Dr....., m'engage à prescrire LUTATHERA conformément au Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données et au RCP.

|                                                            |                  |                   |             |
|------------------------------------------------------------|------------------|-------------------|-------------|
| <b>CPC LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion</b>   | <b>N° Centre</b> | <b>N° Patient</b> | Page<br>6/6 |
| <u><b>Annexe II.1 Fiche d'initiation du traitement</b></u> | _ _ _            | _ _ _             |             |

| VALIDATION |                                                                                         |                                                                           |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
|            | Coordonnées                                                                             |                                                                           |
| Médecin    | Nom/Prénom :<br><br>Etablissement :<br><br>Service :<br><br>Téléphone :<br><br>E-mail : | Tampon & signature<br><br><br><br>Date (JJ/MM/AA)<br> _ _  /  _ _  /  _ _ |
| Pharmacien | Nom/Prénom :<br><br>Etablissement :<br><br>Service :<br><br>Téléphone :<br><br>E-mail : | Accord en date du  _ _  /  _ _  /  _ _                                    |

Merci de bien vouloir remplir cette fiche :

- directement au format électronique sur la plateforme dématérialisée ([www.cpc-lutathera.com](http://www.cpc-lutathera.com))
- ou, à défaut, au format papier puis la transmettre par fax ou par email aux coordonnées suivantes :

|                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cellule CPC LUTATHERA</b>                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Société ICTA pour le compte de Advanced Accelerator Applications</b><br><b>e-mail : <a href="mailto:cpc-lutathera@icta.fr">cpc-lutathera@icta.fr</a></b><br><b>Fax : +33 (0)8 00 72 52 45</b><br><b>Téléphone : +33 (0)8 00 72 52 29</b> |

ANNEXE II.2 : Fiche de suivi (à compléter à chaque injection du LUTATHERA)



|                                                          |                  |                   |             |
|----------------------------------------------------------|------------------|-------------------|-------------|
| <b>CPC LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion</b> | <b>N° Centre</b> | <b>N° Patient</b> | Page<br>1/3 |
| <u><b>Annexe II.2 Fiche de suivi des injections</b></u>  | _ _ _            | _ _ _             |             |

| PATIENT                |                                                               |
|------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Initiales du patient : | _  -  _  (première lettre du nom + première lettre du prénom) |
| Année de naissance     | _ _ _  (AAAA)                                                 |

| TOLERANCE                                                                                                        |                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Depuis la dernière administration de LUTATHERA, le patient a-t-il présenté un ou plusieurs effets indésirables ? |                              |
| <input type="checkbox"/> Oui*                                                                                    | <input type="checkbox"/> Non |
| * Si oui, merci de déclarer cet/ces effet(s) indésirable(s) (cf. modalités en annexe V)                          |                              |

| ADMINISTRATION DE LUTATHERA DANS LE CADRE DU CPC                                                                        |                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Date :                                                                                                                  | _ _  /  _ _  /  _ _  (JJ/MM/AA)                                                                                   |
| Numéro de l'administration dans le cycle de traitement du patient                                                       | _ _                                                                                                               |
| Activité réellement administrée :                                                                                       | _ _ _ _  MBq**                                                                                                    |
| Le traitement par LUTATHERA est-il à poursuivre ?                                                                       |                                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/> Oui*                                                                                           | <input type="checkbox"/> Non (s'il s'agit d'un arrêt définitif, merci de compléter la fiche de fin de traitement) |
| * Si oui,                                                                                                               |                                                                                                                   |
| Date prévisionnelle                                                                                                     | _ _  /  _ _  /  _ _  (JJ/MM/AA)                                                                                   |
| ** en cas de diminution de l'activité en raison d'un effet indésirable merci de le déclarer (cf. modalités en annexe V) |                                                                                                                   |

*Les médecins prescripteurs et les pharmaciens d'établissement de santé peuvent exercer un droit d'accès, de rectification et de suppression des données recueillies, auprès du Pharmacien responsable de Advanced Accelerator Applications – 20, rue Diesel – 01630 SAINT GENIS POUILLY – Téléphone : 04 50 99 30 70*

|                                                          |                  |                   |             |
|----------------------------------------------------------|------------------|-------------------|-------------|
| <b>CPC LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion</b> | <b>N° Centre</b> | <b>N° Patient</b> | Page<br>2/3 |
| <u><b>Annexe II.2 Fiche de suivi des injections</b></u>  | _ _ _            | _ _ _             |             |

| EVOLUTION DE LA MALADIE                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Date de la dernière imagerie et précision de l'examen qui devra être fait sur la même machine que les examens précédents                         | _ _  /  _ _  /  _ _  (JJ/MM/AA)                                                                                                                                                                                                         |
| Evolution (RECIST 1.1 ou RANO) :                                                                                                                 | <input type="checkbox"/> Réponse complète (CR)<br><input type="checkbox"/> Réponse partielle (PR)<br><input type="checkbox"/> Stabilisation (SD)<br><input type="checkbox"/> Progression (PD)<br><input type="checkbox"/> Non évaluable |
| Pour assurer la validité des examens statistiques, le type d'imagerie doit être conservé pendant le suivi du patient (même méthode et appareil). |                                                                                                                                                                                                                                         |

| EXAMEN CLINIQUE                           |                                                                   |                                                                                   |                              |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Date de l'examen                          | _ _  /  _ _  /  _ _  (JJ/MM/AA)                                   |                                                                                   |                              |
| Syndrome sécrétoire                       | <input type="checkbox"/> Oui<br>augmentation/stabilité/diminution | <input type="checkbox"/> Non                                                      |                              |
| Pour les<br>méningiomes<br>(indication ⑤) | Troubles neurologiques / visuels / olfactifs                      | <input type="checkbox"/> Oui<br>augmentation/stabilité/diminution                 | <input type="checkbox"/> Non |
|                                           | Crises d'épilepsies                                               | <input type="checkbox"/> Oui<br>Fréquence en<br>augmentation/stabilité/diminution | <input type="checkbox"/> Non |
|                                           | Corticothérapie                                                   | <input type="checkbox"/> Oui<br>augmentation/stabilité/diminution                 | <input type="checkbox"/> Non |

*Les médecins prescripteurs et les pharmaciens d'établissement de santé peuvent exercer un droit d'accès, de rectification et de suppression des données recueillies, auprès du Pharmacien responsable de Advanced Accelerator Applications – 20, rue Diesel – 01630 SAINT GENIS POUILLY – Téléphone : 04 50 99 30 70*

|                                                          |                  |                   |             |
|----------------------------------------------------------|------------------|-------------------|-------------|
| <b>CPC LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion</b> | <b>N° Centre</b> | <b>N° Patient</b> | Page<br>3/3 |
| <u><b>Annexe II.2 Fiche de suivi des injections</b></u>  | _ _ _            | _ _ _             |             |

| VALIDATION |                                                                                         |                     |                    |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|
|            | Coordonnées                                                                             | Date (JJ/MM/AA)     | Tampon & signature |
| Médecin    | Nom/Prénom :<br><br>Etablissement :<br><br>Service :<br><br>Téléphone :<br><br>E-mail : | _ _  /  _ _  /  _ _ |                    |

Merci de bien vouloir remplir cette fiche :

- directement au format électronique sur la plateforme dématérialisée ([www.cpc-lutathera.com](http://www.cpc-lutathera.com))
- ou, à défaut, au format papier puis la transmettre par fax ou par email aux coordonnées suivantes :

|                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cellule CPC LUTATHERA</b>                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Société ICTA pour le compte de Advanced Accelerator Applications</b><br><b>e-mail : <a href="mailto:cpc-lutathera@icta.fr">cpc-lutathera@icta.fr</a></b><br><b>Fax : +33 (0)8 00 72 52 45</b><br><b>Téléphone : +33 (0)8 00 72 52 29</b> |

*Les médecins prescripteurs et les pharmaciens d'établissement de santé peuvent exercer un droit d'accès, de rectification et de suppression des données recueillies, auprès du Pharmacien responsable de Advanced Accelerator Applications – 20, rue Diesel – 01630 SAINT GENIS POUILLY – Téléphone : 04 50 99 30 70*

## ANNEXE II.3 : Fiche de fin de traitement

|                                                          |                  |                   |             |
|----------------------------------------------------------|------------------|-------------------|-------------|
| <b>CPC LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion</b> | <b>N° Centre</b> | <b>N° Patient</b> | Page<br>1/3 |
| <u><b>Annexe II.3 Fiche de fin de traitement</b></u>     | _ _ _            | _ _ _             |             |

| PATIENT                |                                                               |
|------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Initiales du patient : | _  -  _  (première lettre du nom + première lettre du prénom) |
| Année de naissance     | _ _ _  (AAAA)                                                 |

| TOLERANCE                                                                                                        |                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Depuis la dernière administration de LUTATHERA, le patient a-t-il présenté un ou plusieurs effets indésirables ? |                              |
| <input type="checkbox"/> Oui*                                                                                    | <input type="checkbox"/> Non |
| * Si oui, merci de déclarer cet/ces effet(s) indésirable(s) (cf. modalités en annexe V)                          |                              |

| EXAMEN CLINIQUE                     |                                              |                                                                                  |                              |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Date de l'examen                    | _ _  /  _ _  /  _ _  (JJ/MM/AA)              |                                                                                  |                              |
| Syndrome sécrétoire                 | <input type="checkbox"/> Oui                 | <input type="checkbox"/> Non                                                     |                              |
| Pour les méningiomes (indication ⑤) | Troubles neurologiques / visuels / olfactifs | <input type="checkbox"/> Oui<br>augmentation/stabilité/diminution                | <input type="checkbox"/> Non |
|                                     | Crises d'épilepsies                          | <input type="checkbox"/> Oui<br>Fréquence :<br>augmentation/stabilité/diminution | <input type="checkbox"/> Non |
|                                     | Corticothérapie                              | <input type="checkbox"/> Oui<br>augmentation/stabilité/diminution                | <input type="checkbox"/> Non |

|                                                           |                  |                   |             |
|-----------------------------------------------------------|------------------|-------------------|-------------|
| <b>3CPC LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion</b> | <b>N° Centre</b> | <b>N° Patient</b> | Page<br>2/3 |
| <b><u>Annexe II.3 Fiche de fin de traitement</u></b>      | _ _ _            | _ _ _             |             |

| ARRÊT DU TRAITEMENT PAR LUTATHERA                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Il est recommandé d'effectuer un bilan biologique (paramètres dans la rubrique « SURVEILLANCE BIOLOGIQUE ») toutes les 4 semaines pendant au moins 3 mois après la dernière perfusion de LUTATHERA et ensuite tous les 6 mois afin de pouvoir détecter des effets indésirables tardifs potentiels (Cf. section 4.2 du RCP) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Date de dernière prise                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | _ _  /  _ _  /  _ _  (JJ/MM/AA)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Nombre total d'administrations                                                                                                                                                                                                                                                                                             | _ _                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Activité totale administrée                                                                                                                                                                                                                                                                                                | _ _ _ _  MBq                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Raison principale de l'arrêt du traitement (une seule réponse possible, la plus pertinente) :                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <input type="checkbox"/> Toutes les visites et administrations prévues ont été effectuées<br><input type="checkbox"/> Réponse favorable au traitement <input type="checkbox"/> Progression de la maladie<br><input type="checkbox"/> Décès* :<br><div style="margin-left: 40px;"> <input type="checkbox"/> Lié à la maladie<br/> <input type="checkbox"/> Evènement indésirable suspecté d'être lié à LUTATHERA*<br/> <input type="checkbox"/> Autre raison non liée à LUTATHERA </div> <input type="checkbox"/> Evènement indésirable suspecté d'être lié à LUTATHERA*<br><input type="checkbox"/> Grossesse*<br><input type="checkbox"/> Souhait du médecin (autre que progression, grossesse ou effet indésirable)<br><input type="checkbox"/> Souhait du patient<br><input type="checkbox"/> Patient perdu de vue<br>Date des dernières nouvelles :  _ _  /  _ _  /  _ _  (JJ/MM/AA)<br><input type="checkbox"/> Autre raison non liée à LUTATHERA |
| * S'il s'agit d'un effet indésirable du LUTATHERA, merci de le déclarer (cf. modalités de déclaration au sein de l'annexe V).                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Si applicable, merci de compléter la fiche de suivi post-traitement (à 3 mois, 6 mois et 12 mois après la dernière injection de LUTATHERA) en complétant l'annexe II.4.

Les fiches de suivi post-traitement sont à compléter jusqu'à progression ou instauration d'un nouveau traitement antitumoral.

|                                                           |                  |                   |             |
|-----------------------------------------------------------|------------------|-------------------|-------------|
| <b>3CPC LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion</b> | <b>N° Centre</b> | <b>N° Patient</b> | Page<br>3/3 |
| <b><u>Annexe II.3 Fiche de fin de traitement</u></b>      | _ _ _            | _ _ _             |             |

| EVOLUTION DE LA MALADIE                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Date de la dernière évaluation radiologique et précision de l'examen qui devra être fait sur la même machine que les examens précédents          | _ _  /  _ _  /  _ _  (JJ/MM/AA)                                                                                                                                                                                                         |
| Evolution (RECIST 1.1 ou RANO) :                                                                                                                 | <input type="checkbox"/> Réponse complète (CR)<br><input type="checkbox"/> Réponse partielle (PR)<br><input type="checkbox"/> Stabilisation (SD)<br><input type="checkbox"/> Progression (PD)<br><input type="checkbox"/> Non évaluable |
| Pour assurer la validité des examens statistiques, le type d'imagerie doit être conservé pendant le suivi du patient (même méthode et appareil). |                                                                                                                                                                                                                                         |

| VALIDATION |                                                                                         |                     |           |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------|
|            | Tampon ou coordonnées (à minima nom, téléphone et adresse e-mail)                       | Date (JJ/MM/AA)     | Signature |
| Médecin    | Nom/Prénom :<br><br>Etablissement :<br><br>Service :<br><br>Téléphone :<br><br>E-mail : | _ _  /  _ _  /  _ _ |           |

Merci de bien vouloir remplir cette fiche :

- directement au format électronique sur la plateforme dématérialisée ([www.cpc-lutathera.com](http://www.cpc-lutathera.com))
- ou, à défaut, au format papier puis la transmettre par fax ou par email aux coordonnées suivantes :

|                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cellule CPC LUTATHERA</b>                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Société ICTA pour le compte de Advanced Accelerator Applications</b><br><b>e-mail : <a href="mailto:cpc-lutathera@icta.fr">cpc-lutathera@icta.fr</a></b><br><b>Fax : +33 (0)8 00 72 52 45</b><br><b>Téléphone : +33 (0)8 00 72 52 29</b> |

ANNEXE II.4 : Fiche de suivi post-traitement (une fois entre 3 et 6 mois après la dernière injection de LUTATHERA



|                                                          |                  |                   |             |
|----------------------------------------------------------|------------------|-------------------|-------------|
| <b>CPC LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion</b> | <b>N° Centre</b> | <b>N° Patient</b> | Page<br>1/2 |
| <u><b>Annexe II.4 Fiche de suivi post-traitement</b></u> | _ _ _            | _ _ _             |             |

| PATIENT                |                                                               |
|------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Initiales du patient : | _  -  _  (première lettre du nom + première lettre du prénom) |
| Année de naissance     | _ _ _  (AAAA)                                                 |

| TOLERANCE                                                                                                                               |                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Depuis la dernière administration de LUTATHERA, le patient a-t-il présenté un ou plusieurs effets indésirables imputables à LUTATHERA ? |                              |
| <input type="checkbox"/> Oui*                                                                                                           | <input type="checkbox"/> Non |
| * Si oui, merci de déclarer cet/ces effet(s) indésirable(s) (cf. modalités en annexe V)                                                 |                              |

Selon le médecin thérapeute responsable du patient, le traitement par LUTATHERA a-t-il :

- ☐ Entraîné une réponse favorable et durable de la maladie
- ☐ Permis une stabilisation durable de la maladie
- ☐ Permis une stabilisation temporaire de la maladie, grâce à un ralentissement de son évolution, avant une nouvelle récurrence
- ☐ N'a pas apporté de bénéfice au patient

☐ Autres :

Préciser

Selon le médecin thérapeute responsable du patient, quelle est l'évaluation rétrospective de la tolérance de LUTATHERA par rapport aux autres thérapies reçues par le patient :

- ☐ Mieux toléré
- ☐ Tolérance globalement similaire
- ☐ Moins bien toléré\*
- ☐ Précisions sur la tolérance\* :

\* En cas d'effet indésirable imputable à LUTATHERA, merci de le déclarer (cf. modalités de déclaration au sein de l'annexe V).

|                                                          |                  |                   |             |
|----------------------------------------------------------|------------------|-------------------|-------------|
| <b>CPC LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion</b> | <b>N° Centre</b> | <b>N° Patient</b> | Page<br>2/2 |
| <u><b>Annexe II.4 Fiche de suivi post-traitement</b></u> | _ _ _            | _ _ _             |             |

| VALIDATION                                    |                 |                     |                    |
|-----------------------------------------------|-----------------|---------------------|--------------------|
|                                               | Coordonnées     | Date (JJ/MM/AA)     | Tampon & signature |
| Médecin THERAPEUTE<br>EN CHARGE DU<br>PATIENT | Nom/Prénom :    |                     |                    |
|                                               | Etablissement : |                     |                    |
|                                               | Service :       | _ _  /  _ _  /  _ _ |                    |
|                                               | Téléphone :     |                     |                    |
|                                               | E-mail :        |                     |                    |

Merci de bien vouloir remplir cette fiche :

- directement au format électronique sur la plateforme dématérialisée ([www.cpc-lutathera.com](http://www.cpc-lutathera.com))
- ou, à défaut, au format papier puis la transmettre par fax ou par email aux coordonnées suivantes :

|                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cellule CPC LUTATHERA</b>                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Société ICTA pour le compte de Advanced<br/>Accelerator Applications</b><br><b>e-mail :</b> <a href="mailto:cpc-lutathera@icta.fr">cpc-lutathera@icta.fr</a><br><b>Fax :</b> +33 (0)8 00 72 52 45<br><b>Téléphone :</b> +33 (0)8 00 72 52 29 |

## ANNEXE III : Argumentaire pour l'utilisation de LUTATHERA dans les indications du CPC

### Phéochromocytomes / Paragangliomes

#### Généralités

##### Epidémiologie

Les phéochromocytomes et les paragangliomes (PPGL) sont des tumeurs neuroendocrines issues de la crête neurale. Les PPGL sont héréditaires dans environ 40% des cas.

Compte tenu de la grande diversité des localisations des tumeurs et de leur grande hétérogénéité dans leur profil évolutif, leur prise en charge thérapeutique doit être personnalisée (1).

Il s'agit d'une affection rare, sous-estimée et potentiellement létale compte-tenu de la sécrétion de catécholamines. Les formes métastatiques posent des problèmes spécifiques (compression médullaire, fractures, douleurs invalidantes) en plus des problèmes sécrétoires. Les formes localement avancées peuvent aussi entraîner des complications du fait de leur localisation tumorale (compression/invasion nerveuse, extension méningée, compression vasculaire et du SNC...).

La prévalence estimée en France des PPGL malins est de 1/1.000.000 (2), ce qui rapporté à la population française représenterait 68 patients.

##### Survie & récurrence des PPGL

La définition de la malignité repose sur la présence de métastases qui surviennent principalement dans les ganglions lymphatiques, le squelette, les poumons et le foie (1). Les patients atteints de maladie métastatique présentent une survie globale réduite, avec seulement 50 à 60% des patients vivant encore 5 ans après le diagnostic initial (1).

##### Cibler le récepteur de la somatostatine (SSTR)

Les PPGL expriment fréquemment les récepteurs de la somatostatine, notamment le sous-type 2 (SSR2), quel que soit le génotype. Les recommandations EANM/SNMMI 2019 ont d'ailleurs positionné en 1ère ligne, la TEP aux analogues de la somatostatine dans les formes métastatiques et/ou liées à la présence d'une mutation germinale sur l'un des gènes du complexe SDH (3). Il faut souligner la fréquente supériorité de la TEP aux analogues de la somatostatine (AS) par rapport à la scintigraphie à la MIBG dans ces formes. De façon intéressante, les formes mutées SDHB, considérées comme les plus à risque de malignité, expriment généralement très fortement les SSTR.

##### Caractéristiques hormonales des PPGL

La mortalité des PPGL est principalement liée à la sécrétion de catécholamines, à l'origine de complications cardiovasculaires : crise hypertensive, infarctus du myocarde, AVC, arythmie cardiaque, cardiomyopathie (Takotsubo), arrêt cardio-circulatoire (4,5).

La réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) concernée est COMETE dont la thématique est Cortico-Médullo Tumeurs Endocrines.

#### Résultats de la RIV par <sup>177</sup>Lu-Octreotate dans les paragangliomes et phéochromocytomes

En 2006, l'étude de Van Essen et al. a porté sur 22 patients dont 12 (6 hommes, 6 femmes ; âgés de 22 à 55 ans) présentant des PPGL en stade métastatique (9/12) ou des PPGL inopérables et non métastatiques (2/12) ou un PPGL opérable (1/12) mais pour lequel la chirurgie a été rejetée (6).

Tous les patients démontraient une captation tumorale positive à l'<sup>111</sup>In-DTPA0 octréotide objectivée par scintigraphie et avaient été dans la majorité des cas (10/12) préalablement traités par chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie. Dans le cadre de l'étude, les patients ont reçu une activité cumulée de <sup>177</sup>Lu-Octreotate, allant de 14.8 à 29.6 GBq (administration d'une activité de 7.4 GBq / cycle toutes les 6 à 10 semaines jusqu'à 3 à 4 cycles). 9 patients ont été traités par une activité de 22.2 à 29.6 GBq, 2 patients ayant dû stopper leur traitement à la suite d'une thrombocytopénie et d'une anémie persistante,

1 patient étant décédé à la suite de la progression de sa maladie après avoir reçu une activité cumulée de 14.8 GBq.

L'efficacité tumorale de la RIV a été jugée par imagerie - TEP ou IRM - sur la base des critères de réponse des tumeurs solides du South-West Oncology Group (SWOG). Sur les 10 patients ayant reçu la thérapie, 9 étaient évaluable. Sur ces 9 patients évaluable, 6 (66%) ont bénéficié d'une stabilisation de leur maladie alors qu'un de ces patients était initialement en stade de progression de sa maladie avant de recevoir le traitement. S'agissant des 3 patients restant, ils ont eu une progression de leur maladie (PD). Le temps médian jusqu'à progression n'a pu être mis en évidence dans ce sous-groupe de patients, alors que leur suivi médian aduré 13 mois (4-30 mois). 2 patients ont progressé respectivement à 11 mois et à 15 mois. 6 autres patients, n'ont vu aucun changement dans leur maladie pendant tout le temps de suivi. Deux patients sont décédés pendant le suivi, respectivement à 9 mois après le début de la thérapie et à 24 mois. La maladie avait progressé chez chacun de ces deux individus. Bien que reconnaissant la faiblesse de l'effectif, les auteurs ont considéré qu'une thérapie par <sup>177</sup>Lu- Octreotate avait un effet dans les paragangliomes et méritait d'être étudié plus amplement.

En 2017, l'étude de Kong et al. bi-centrique a consisté à évaluer de manière rétrospective 20 patients (13 hommes, 7 femmes, âgés de 21 à 77 ans) présentant des PPGL inopérables, ayant été traités par <sup>177</sup>Lu-DOTATATE et suivis au moins jusqu'à trois mois après le dernier cycle de RIV administré. Le suivi des patients avait lieu soit jusqu'au décès du patient soit jusqu'à la date de clôture de l'essai intervenue le 25 Janvier 2017 (7).

Les critères d'éligibilité des patients à un traitement par <sup>177</sup>Lu-DOTATATE ont été :

- Une expression de récepteurs SSTRs par un examen TEP/TDM utilisant du DOTATATE marqué au Ga 68 couplé à un scanner au niveau de toutes les lésions ciblées,
- La confirmation soit d'une tumeur fonctionnelle et responsable d'une hypertension artérielle secondaire, soit d'une tumeur en progression inopérable et non fonctionnelle, soit de la présence de métastases.

L'administration de <sup>177</sup>Lu-DOTATATE était réalisée sur la base de 4 cycles espacés de 6 à 10 semaines. Dans un des deux centres, une chimiothérapie radio-sensibilisante était administrée dans les deux jours avant le cycle 2 et le cycle 4. Les patients étaient examinés cliniquement avant, et après chaque cycle de RIV et à trois mois après le dernier cycle de RIV.

L'évaluation du bénéfice de la RIV reposait sur :

- Un bénéfice symptomatique défini comme une amélioration de tous les symptômes en relation avec la tumeur, sur la base de la déclaration des patients au moment de l'évaluation, en comparaison de celle recueillie avant traitement.
- Le contrôle de l'hypertension artérielle non contrôlée (HTN) documenté par une réduction des thérapies anti-hypertensives utilisées.
- Une réponse biochimique obtenue au travers des changements des concentrations sériques de chromogranine A (CgA) avant traitement et trois mois après traitement ainsi que les variations plasmatiques de catécholamines (métyadrénaline et normétyadrénaline).
- Une réponse tumorale évaluée par TEP DOTATATE sur la base d'une adaptation du score de Krenning à l'imagerie TEP : une maladie stable (Stable Disease (SD)) et réponse partielle (RP) étant définie par la diminution d'un point du score de Krenning au niveau d'au moins un site tumoral, une réponse complète (RC) correspondant à la disparition totale de toute captation anormale au niveau de lésions auparavant avides du radionucléide, la progression de la maladie (Progressive Disease (PD)) se manifestant par une augmentation de l'intensité ou l'extension de la captation anormale avant traitement ou du développement de nouvelles lésions avides de radiopharmaceutique. L'évaluation morphologique (CT) de la réponse était basée sur les critères RECIST 1.1. avec un critère supplémentaire de réponse : réponse « mineure » lorsqu'une diminution de 10 à 30% du diamètre maximal des plus grandes lésions était observée alors que le critère de RP n'était pas rempli.
- Une estimation de la survie globale (SG) et de la survie sans progression (SSP) calculée comme le temps jusqu'au décès toutes causes confondues ou à compter de la reprise de la progression tumorale.

Par ailleurs, toutes les toxicités hématologiques et rénales s'étant manifestées à partir de la première administration de la RIV étaient enregistrées. Les effets indésirables étaient rapportés et classés en utilisant la classification CTCAE version 4.0.

Sur les 20 patients traités par 177 Lu-DOTATATE, 7 patients présentaient une mutation SDHB, 1 une mutation SDHD, 2 aucune mutation et 10 avaient un statut de mutation inconnu. Le tableau 1 placé ci-dessous résume les principaux résultats d'efficacité obtenus.

Tableau 1 : Réponses biochimiques et tumorales mesurées par imagerie (CT) à 3 mois après la fin d'un traitement par 177 Lu-DOTATATE

| Réponses biochimiques et à l'imagerie après 3 mois de RIV d'induction |                               |                 |                      |                           |                     |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------|----------------------|---------------------------|---------------------|
| Variable                                                              |                               | HTA (n = 14), n | Pas d'HTA (n = 6), n | Tous patients (n = 20), n | Réponse (n = 20), % |
| Symptômes                                                             | Réponse partielle             | 8               | 2                    | 8                         | 47%                 |
|                                                                       | Stabilisation                 | 1               | 2                    | 5                         | 29%                 |
|                                                                       | Progression                   | 2               | 0                    | 2                         | 12%                 |
|                                                                       | Réponse complète              | 2               | 0                    | 2                         | 12%                 |
|                                                                       | Non évaluable                 | 1               | 1 décès ; 1 NA       | 3                         |                     |
| Hypertension (HTA)                                                    | Réduction médicamenteuse      | 8               |                      |                           |                     |
|                                                                       | Stabilisation                 | 5               |                      |                           |                     |
|                                                                       | Augmentation                  | 0               |                      |                           |                     |
|                                                                       | Réponse complète              | 0               |                      |                           |                     |
|                                                                       | Non évaluable                 | 1               |                      |                           |                     |
| Chromogranine A                                                       | < 25% réduction               | 1               | 1                    | 2                         | 14,00%              |
|                                                                       | 25%–50% réduction             | 2               | 0                    | 2                         | 14,00%              |
|                                                                       | > 50% réduction               | 6               | 2                    | 8                         | 58,00%              |
|                                                                       | Augmentation                  | 2               | -                    | 2                         | 14,00%              |
|                                                                       | Non évaluable                 | 3               | 2                    | 6                         |                     |
| Imagerie moléculaire aux SSTR                                         | Réponse partielle             | 6               | 2                    | 8                         | 47,00%              |
|                                                                       | Stabilisation                 | 5               | 2                    | 7                         | 41,00%              |
|                                                                       | Progression                   | 2               | 0                    | 2                         | 12,00%              |
|                                                                       | Réponse complète              | 0               | 0                    | 0                         | 0,00%               |
|                                                                       | Non évaluable                 | 1               | 1 décès ; 1 NA       | 3                         |                     |
| CT Scan (critères RECIST 1.1)                                         | Réponse partielle             | 3               | 1                    | 4                         | 29,00%              |
|                                                                       | Stabilisation                 | 4               | 3                    | 7                         | 50,00%              |
|                                                                       | Progression                   | 2               | 0                    | 2                         | 14,00%              |
|                                                                       | Réponse complète              | 0               | 0                    | 0                         | 0,00%               |
|                                                                       | Réponse mineure               | 1               | 0                    | 1                         | 7,00%               |
|                                                                       | Non mesurable (os uniquement) | 3 (méta os)     | 0                    | 3 (méta os)               |                     |
|                                                                       | Non évaluable                 | 1               | 1 décès ; 1 NA       | 3                         |                     |

FU = follow-up ; NA= not available

3 patients sur 20 n'ont pu être évalués par imagerie et 3 autres présentaient des métastases osseuses non évaluables selon les critères RECIST. S'agissant des 14 patients évaluables, 4 (29%) ont bénéficié d'une RP, 1 (7%) d'une régression morphologique mineure, 7 (50%) d'une stabilisation de leur maladie (12 et pas 14 !). Au total, un bénéfice a été trouvé chez 86% des patients évaluables.

La médiane de SSP a été établie à 39 mois et la médiane de SG n'a pas été atteinte, 5 décès sont intervenus durant ces 28 mois.

S'agissant de la toxicité du traitement, 4 patients ont présenté des leucopénies de grade 3, 2 des thrombocytopénies de grade 3 (3).

En 2018, Demirci et al (8), ont évalué de façon rétrospective 186 patients atteints de TNEs bien différenciées de grade 1, 2 ou 3 au stade métastatique, tous traités par au minimum trois cycles de 177 Lu-DOTATATE dans un centre hospitalo-universitaire turc entre Janvier 2010 et Novembre 2015. Parmi ces 186 patients, 12 (6,5%) présentaient un PPGL. La toxicité et les effets secondaires ont été évalués selon les critères SWOG. La SSP et la SG de ces patients ont été calculés à partir de la première administration de 177 Lu-DOTATATE. Les réponses au traitement ont été estimées sur la base des critères RECIST. La réponse obtenue suivant le type de tumeur est montrée dans le tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2 : Réponse à 177 Lu-DOTATATE suivant le type tumoral

|                                         | Unknown primary<br>[n (%)] | Pancreatic<br>GEP-NETs<br>[n (%)] | Nonpancreatic<br>GEP-NETs<br>[n (%)] | Paraganglioma and pheochromocytoma<br>[n (%)] | Lung<br>[n (%)] | Other sites<br>[n (%)] | Total<br>[n (%)] |
|-----------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------|------------------------|------------------|
| Progressive disease                     | 3 (15.8)                   | 19 (30.6)                         | 7 (17.1)                             | 2 (25.0)                                      | 9 (41)          | 5 (62.5)               | 45 (28.1)        |
| Stable disease                          | 9 (47.4)                   | 5 (8.1)                           | 15 (36.6)                            | 2 (25.0)                                      | 4 (18)          | 0 (0.0)                | 35 (21.9)        |
| Partial response                        | 7 (36.8)                   | 35 (56.5)                         | 17 (41.5)                            | 4 (50.0)                                      | 9 (41)          | 3 (37.5)               | 75 (46.9)        |
| Complete response                       | 0 (0.0)                    | 3 (4.8)                           | 2 (4.9)                              | 0 (0.0)                                       | 0 (0)           | 0 (0.0)                | 5 (3.1)          |
| Total evaluable patients                | 19 (1)                     | 62                                | 41                                   | 8                                             | 22              | 8                      | 160              |
| Incomplete treatment cycle <sup>a</sup> | 4                          | 5                                 | 1                                    | 2                                             | 6               | 0                      | 18               |
| Withdrawn from therapy                  | 3                          | 1                                 | 0                                    | 2                                             | 2               | 0                      | 8                |

Results of the treatment after the first group of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE treatment in patients whose imaging findings were evaluated according to RECIST criteria.

GEP, gastroenteropancreatic; NET, neuroendocrine tumour.

<sup>a</sup>Patients whose treatment cycles did not completed and had scheduled treatments at the time of analysis.

Sur les 8 patients évaluables atteints de PPGL, 75% (6/8) ont bénéficié soit d'une réponse partielle (4/8, 50%) soit d'une stabilisation de leur maladie (2/8, 25%). La SSP moyenne de ces patients a été de 31,4 mois et la SG de 51,8 mois comme en fait état le tableau 3.

Tableau 3 : SSP moyenne (mean PFS) et SG moyenne (mean OS) suivant la localisation primaire de la tumeur

| Localization of primary tumor      | Mean PFS      |                |                         |             | Mean survival |                |                         |             |
|------------------------------------|---------------|----------------|-------------------------|-------------|---------------|----------------|-------------------------|-------------|
|                                    | Estimate      | Standard error | 95% confidence interval |             | Estimate      | Standard error | 95% confidence interval |             |
|                                    |               |                | Lower bound             | Upper bound |               |                | Lower bound             | Upper bound |
| Unknown primary                    | <b>40.942</b> | 4.935          | 31.270                  | 50.615      | <b>48.308</b> | 4.489          | 39.510                  | 57.106      |
| Pancreas                           | <b>42.330</b> | 3.634          | 35.208                  | 49.453      | <b>57.356</b> | 2.328          | 52.793                  | 61.918      |
| Nonpancreatic GEP-NETs             | <b>37.658</b> | 3.146          | 31.493                  | 43.824      | <b>57.322</b> | 1.736          | 53.919                  | 60.726      |
| Pheochromocytoma and paraganglioma | <b>31.405</b> | 5.650          | 20.331                  | 42.478      | <b>51.765</b> | 6.116          | 39.777                  | 63.753      |
| Lung                               | <b>32.040</b> | 4.040          | 24.121                  | 39.959      | <b>44.253</b> | 3.885          | 36.639                  | 51.868      |
| Other sites                        | <b>15.389</b> | 3.193          | 9.131                   | 21.648      | <b>25.437</b> | 3.039          | 19.480                  | 31.394      |
| Overall                            | <b>38.067</b> | 1.994          | 34.158                  | 41.976      | <b>54.957</b> | 1.632          | 51.758                  | 58.157      |

Estimated mean PFS and OS rates, calculated with the Kaplan-Meier method, according to the localization of primary tumours.

Bold values are the estimated survival rates in months.

GEP, gastroenteropancreatic; NET, neuroendocrine tumour; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

D'une manière générale le traitement par 177 Lu-DOTATATE a été bien toléré, au-delà des nausées, vomissements, et alopecies temporaires rapportés. Aucune toxicité hématologique ni rénale sévère n'a été enregistrée.

Les auteurs ont conclu que les résultats de leur étude étaient concordants avec ceux rapportés dans la littérature et que ces résultats illustraient le bénéfice apporté par 177 Lu-DOTATATE dans la prise en charge des TNEs bien différenciées au stade métastatique exprimant des récepteurs SSTR2, quel que soit leur grade 1, 2 ou 3 selon la classification OMS.

Dernièrement, en 2019, Zandee et al. (9) ont rapporté les résultats d'une étude rétrospective de 30 patients traités depuis 2000 : 17 avec PGL parasymphiques (crânio-cervicaux), 10 avec PGL sympathique et 3 avec PHEO traités par RIV par 177Lu-Dotatate.

Les patients ont été traités avec quatre cycles de 177Lu-DOTATATE au maximum et une activité prévue de 7,4 GBq par cycle. La réponse a été évaluée à l'aide des critères RECIST

1.1. La meilleure réponse tumorale était une réponse partielle chez 7 patients (23%) et une maladie stable chez 20 patients (67%), tandis que 3 (10%) patients avaient une maladie évolutive. Chez 20 patients présentant une progression de la maladie au départ, un contrôle tumoral a été observé chez 17 d'entre eux (85%); la médiane de survie sans progression était de 91 mois chez les patients atteints de PGL parasymphiques, de 13 mois chez les patients atteints de PGL sympathiques et de 10 mois chez les patients atteints de PHEO métastatiques. Une hématotoxicité subaiguë de grade 3/4 est survenue chez 6 (20%) des patients. Un événement indésirable subaigu réversible dû à une insuffisance cardiaque suite à une possible libération de catécholamines s'est produit chez deux patients.

Parallèlement, en 2019, Vyakaranam et al (10) ont évalué de manière rétrospective les résultats de la RIV au 177Lu-DOTATATE pour 22 patients atteints de PPGL confirmés histopathologiquement, dont deux étaient localisés et 20 métastatiques. La réponse radiologique a utilisé les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides 1.1 et la toxicité a été évaluée selon les critères CT-CAE v4. Une médiane de 4 cycles (plage 3–11) de 7,4 GBq de 177Lu-DOTATATE ont été administrés comme traitement de première intention (n = 13) ou à cause d'une maladie évolutive (n = 9).

Une réponse partielle (RP) a été obtenue dans deux cas et une stabilisation de la maladie (MS) chez 20 patients. La survie globale médiane (SG) était de 49,6 mois (extrêmes 8,2–139) et la survie médiane sans progression (SSP) était de 21,6 (extrêmes 6,7–138) mois.

Une réponse scintigraphique > 50% (évaluée sur l'évolution des scintigraphies post 177Lu- DOTATATE) a été obtenue chez 9/19 (47%) patients. Une réponse biochimique (diminution > 50%) de la chromogranine A a été trouvée chez 6/15 (40%) patients et des catécholamines chez 3/12 (25%) patients. L'analyse en sous-groupe a montré que le Ki-67 < 15% était associé à une SG (p = 0,013) et à une SSP (p = 0,005) plus longue. La RIV comme traitement de première intention était associée à une augmentation de la SG (p = 0,041). Aucune toxicité hématologique ou rénale de grade 3-4 n'a été enregistrée. Le traitement par 177Lu-DOTATATE a été associé à un résultat favorable et à une faible toxicité.

Dans une analyse de la littérature de Mak et al. (11), ces derniers indiquent que les études menées à ce jour suggèrent que la RIV par analogues de la somatostatine (PRRT) peut induire des changements cliniques, biochimiques et radiologiques majeurs, le 177Lu-DOTATATE étant plus efficace et présentant moins de toxicité que le 90Y-DOTATATE.

De nouvelles thérapies combinées avec des radio-isotopes combinés, ou des combinaisons avec des agents chimiothérapeutiques, semblent également prometteuses. Compte tenu des profils d'efficacité, de logistique et de sécurité favorables, les auteurs suggèrent que la RIV deviendra probablement à l'avenir le traitement standard pour les PC/PGPPGL métastatiques.

De la même façon, en 2019, Satapathy et al. (12) ont effectué une revue des dernières données de la littérature : 12 articles comprenant 201 patients atteints de PPGL avancés ont été inclus. Globalement, le traitement par RIV a atteint un taux de réponse objectif de 25% (IC 95%: 19% -32%) et un taux de contrôle de la maladie de 84% (IC 95%: 77% -89%). Des réponses cliniques et biochimiques ont été observées chez 61% et 64% des patients, respectivement. Parmi les RIV, des taux de réponse tumorale similaires ont été notés par 90Y et 177Lu. Les effets indésirables liés au traitement étaient minimes avec neutropénie, thrombocytopénie, lymphopénie et néphrotoxicité de grade 3/4 observées respectivement chez 3%, 9%, 11% et 4% des patients. L'arrêt du traitement a été noté chez 5 des 102 patients.

Pour finir, cette même année 2019, Taieb et al (3) ont résumé les données disponibles des patients atteints de PPGL traités par PRRT. Environ 234 (n = 166, 71% des patients avec maladie évolutive) patients

atteints de PPGL ont été traités dans un cadre compassionnel avec de la RIV (PPRT) et les résultats obtenus qui ont été rapportés principalement dans le cadre de petits rapports ou séries de cas rétrospectifs étaient qualifiés comme prometteurs par les auteurs.

Des résultats similaires non publiés ont aussi été présentés à EANM focus 3 meeting à Athènes en Janvier 2020 (Pr Virgolini). Il a été montré notamment que la densité accrue de SSTR2 permettait de d'obtenir des doses très élevées à la tumeur.



Tableau 4 : Résumé des données principales d'études évaluant la RIV (PRRT) chez les patients inopérables/métastatiques atteints de PHPG (case reports exclus)

| Authors            | Year | Country          | Type of study               | No. of patients | Progressive disease at baseline | Radiopharmaceutical                                  | No. of cycles | Concomitant treatment       | Data used for response assessment                              | No. of responders (%) | No. of responders or stable disease (%) | Median PFS (months) | Median OS (months) |
|--------------------|------|------------------|-----------------------------|-----------------|---------------------------------|------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------|---------------------|--------------------|
| Kolasinska-Cwikla* | 2019 | Poland           | Prospective single centre   | 13              | 13 (100%)                       | <sup>90</sup> Y-DOTATATE                             | *2.5          | -                           | Morphological                                                  | 1/12 (8%)             | 10/12 (83%)                             | 35.0                | 68.0               |
| Vyakaranam et al.  | 2019 | Sweden           | Retrospective single centre | 22              | 9 (41%)                         | <sup>177</sup> Lu-DOTATATE                           | 3-11          | -                           | Morphological, biochemical and clinical data                   | 2/22 (9%)             | 22/22 (100%)                            | 21.6                | 49.6               |
| Zandee et al.      | 2019 | Netherlands      | Retrospective single centre | 30              | 20 (67%)                        | <sup>177</sup> Lu-DOTATATE                           | 4             | -                           | Morphological and clinical data                                | 7/30 (23%)            | 27/30 (90%)                             | 30.0                | N.A.               |
| Yadav et al.       | 2019 | India            | Retrospective single centre | 25              | 21 (84%)                        | <sup>177</sup> Lu-DOTATATE                           | 2-8           | Ch (100%)                   | SSA PET/CT, morphological, biochemical and clinical data       | 7/25 (28%)            | 21/25 (84%)                             | 32.0                | N.A.               |
| Kong et al.        | 2017 | Australia Israel | Retrospective bicentric     | 20              | 6 (30%)                         | <sup>177</sup> Lu-DOTATATE                           | 1-4           | Ch (45%)                    | SSA PET/CT, morphological, biochemical and clinical data       | 8/17 (47%)            | 15/17 (88%)                             | 39.0                | N.A.               |
| Nastos et al.      | 2017 | UK               | Retrospective single centre | 13              | 13 (100%)                       | <sup>177</sup> Lu-/ <sup>90</sup> Y-DOTATATE         | 1-4           | Ch, RT or SSA in some cases | Morphological, biochemical and clinical data                   | NA                    | 13/13 (100%)                            | 38.5                | 60.8               |
| Pinato et al.      | 2016 | UK               | Case series                 | 5               | 5 (100%)                        | <sup>177</sup> Lu-DOTATATE                           | 1-4           | -                           | SSA PET/CT and morphological data                              | 1/5 (20%)             | 4/5 (80%)                               | 17.0                | N.A.               |
| Estevas et al.     | 2015 | Portugal         | Retrospective single centre | 14              | 4 (29%)                         | <sup>177</sup> Lu-DOTATATE                           | 3             | -                           | SSA PET/CT and clinical data                                   | 10/14 (71%)           | 10/14 (71%)                             | N.A.                | N.A.               |
| Puranik et al.     | 2015 | Germany          | Prospective single centre   | 9               | N.A.                            | <sup>177</sup> Lu-/ <sup>90</sup> Y-DOTATATE/DOTATOC | 2-4           | -                           | SSA PET/CT, morphological and clinical data                    | 4/9 (44%)             | 9/9 (100%)                              | N.A.                | N.A.               |
| Zovato et al.      | 2012 | Italy            | Case series                 | 4               | 4 (100%)                        | <sup>177</sup> Lu-DOTATATE                           | 3-5           | -                           | SSA scintigraphy, morphological and clinical data              | 2/4 (50%)             | 4/4 (100%)                              | N.A.                | N.A.               |
| Imhof et al.*      | 2011 | Switzerland      | Prospective single centre   | 39              | 39 (100%)                       | <sup>90</sup> Y-DOTATOC                              | 1-10          | -                           | SSA scintigraphy, morphological, biochemical and clinical data | 7/39 (18%)            | NA                                      | N.A.                | N.A.               |
| Forrer et al.      | 2008 | Switzerland      | Retrospective single centre | 28              | 28 (100%)                       | <sup>177</sup> Lu-/ <sup>90</sup> Y-DOTATOC          | 1-4           | -                           | Morphological, biochemical and clinical data                   | 7/28 (25%)            | 20/28 (71%)                             | N.A.                | N.A.               |
| van Essen et al.   | 2006 | Netherlands      | Retrospective single centre | 12              | 4 (33%)                         | <sup>177</sup> Lu-DOTATATE                           | 4             | -                           | Morphological, biochemical and clinical data                   | 2/11 (18%)            | 8/11 (73%)                              | N.A.                | N.A.               |

\* = ces 2 études incluent dans la revue bibliographique n'incluaient que des patients traités par RIV sous 90-Y. Elles ne peuvent pas être utilisées comme référence.

## Place de la RIV (PRRT) dans l'arsenal thérapeutique

A l'heure actuelle, le traitement de référence pour les patients atteints de PPGL localisé reste la chirurgie. Toutefois, compte-tenu de leur localisation anatomique, la résection complète est parfois impossible et la chirurgie est impossible dans les formes étendues ou métastatiques.

Si ces patients ne sont plus éligibles à une chirurgie, les ressources thérapeutiques sont limitées. La radiothérapie externe permet de stabiliser les formes crano-cervicales étendues ou peut être réalisée à visée antalgique dans les formes métastatiques. Le schéma de chimiothérapie cytotoxique de référence repose sur l'association CVD (13) et est réservé aux formes rapidement évolutives. Le Temozolomide a été évalué sur une série de PPGL mutés SDHB mais n'est pas validé (14). Le sunitinib est en cours d'évaluation (NCT01371201). La <sup>131</sup>I-MIBG thérapeutique permet d'obtenir une stabilisation des formes métastatiques exprimant le transporteur de la noradrénaline, ce qui exclut la majorité des formes mutées SDH (15). Il faut souligner que la MIBG ultra-spécifique (Azedra) a reçu une d'autorisation par la FDA (16).

Ainsi la RIV par PRRT se positionne dans les PPGL qui :

- Sont inopérables
- Sont progressifs et/ou avec hypersécrétion de catécholamines non contrôlée
- Sont sans traduction ou avec traduction insuffisante en scintigraphie à la <sup>123</sup>I-mIBG
- Expriment in vivo les récepteurs de la SST

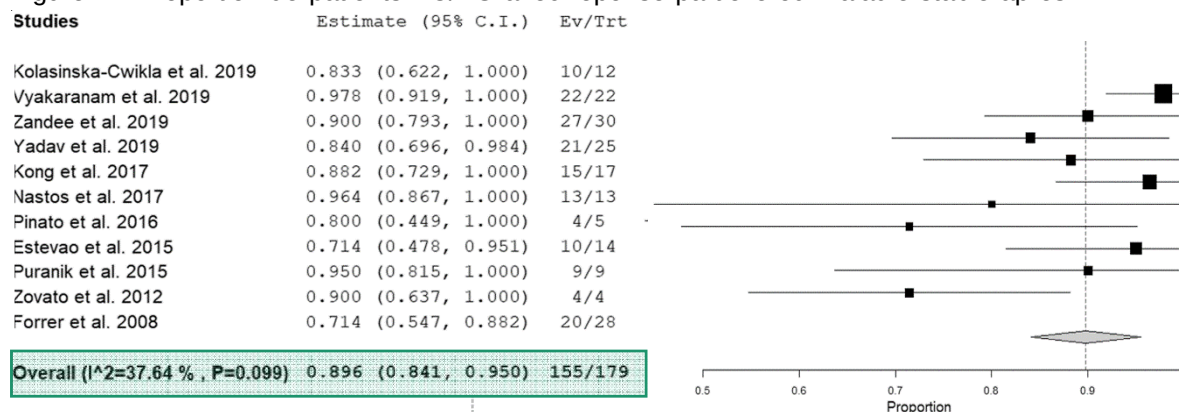
## Conclusion

Les données bibliographiques disponibles issues de la littérature scientifique rassemblées, bien que portant sur des effectifs de patients limités, sont encourageants et l'utilité d'un traitement par <sup>177</sup>Lu-dotatate est à présent fondée à la lumière de la preuve accumulée dans le traitement des PPGL localement avancés, et/ou sécrétants et/ou métastatiques.

Ces éléments de littérature contribuent à la validation du rationnel pharmacologique pour l'usage de cette RIV par <sup>177</sup>Lu-Dotatate dans ces tumeurs connues pour surexprimer de manière très importante les SSTR de sous type 2(3). Les auteurs du papier de Taïeb D., et al.

(3) se sont appuyés sur les résultats d'une méta-analyse pour considérer la RIV par PRRT comme une option qui semble favorable, avec un taux de contrôle de la maladie qui atteint 89,6% (I.C. 95% 84% - 95%) selon cette méta-analyse et qui se traduit principalement par une réponse partielle ou une maladie stable (Fig.1 ci-dessous).

Figure 1 - Proportion de patients PC/PG avec réponse partielle ou maladie stable après RIV.



Les dernières recommandations NANETS (17) sur les traitements des patients atteints de PPGL rappellent que ce groupe constitue un groupe hétérogène de tumeurs avec des variations génomiques sous-jacentes.

Le sous-type associé à la SDHB a été bien évalué et a une expression élevée de SSTR (18). Il y a plusieurs études rétrospectives monocentriques évaluant la RIV par PRRT dans les PPGL qui démontrent des taux de réponse objectifs allant de 9% à 47% (3), un taux de réponse plus élevé a été rapporté dans un manuscrit décrivant une combinaison de chimiothérapie et de RIV par PRRT (19). Toutefois, cette association n'est pas recommandée en dehors d'essais cliniques dans les PPGL.

Alors que le 177Lu-DOTATATE semble prometteur dans cette maladie, les recommandations NANETS 2019 proposent que le traitement aujourd'hui puisse être proposé aux tumeurs MIBG négatives ou réfractaires au traitement par 131I-MIBG avec un score de pertinence de 7\*. Le traitement des patients MIBG-positifs avec 177Lu-DOTATATE à la place du traitement par 131I-iobenguane est considéré comme moins robuste, score de pertinence 61 par les recommandations américaines (17).

Comme souligné dans l'introduction, ceci concerne surtout les PPGL sympathiques sporadiques. En effet les formes crânio-cervicales et/ou mutées SDH sont caractérisées par une faible expression des transporteurs de la NA et donc une absence ou faible traduction des lésions en scintigraphie à la 123I-mIBG.

Ces recommandations américaines s'inscrivent dans le cadre d'une AMM octroyée par la FDA pour l'131I-MIBG ultra-sensible, ce qui n'est aujourd'hui pas le cas en Europe, aucune AMM n'ayant été octroyée par l'EMA sur l'131I-MIBG ultra-sensible. Par contre la 131I-MIBG non ultra sensible dispose bien d'une AMM.

De manière réaliste, à la lumière des données d'épidémiologie et de bibliographie disponibles sur ces pathologies très rares, il semble peu probable de pouvoir démontrer dans le cadre d'un essai clinique de grande envergure (phase 3) la confirmation de ces résultats sans risque de perte de chance d'un certain nombre de patients en attente de traitements et en impasse thérapeutique dans ce laps de temps. C'est pourquoi l'ANSM a élaboré un CPC dans cette indication tumorale.

Par ailleurs, il existe actuellement un essai clinique prospectif aux Etats-Unis en cours qui permettra de confirmer l'efficacité du 177Lu-DOTATATE chez des patients atteints de paragangliomes/ phéochromocytomes inopérables positifs aux récepteurs à la somatostatine (NCT03206060). L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la capacité du 177Lu-DOTATATE à améliorer la survie sans progression (SSP) à 6 mois chez les patients atteints de PPGL SSTR positif inopérable en comparant la SSP des patients traités par 177Lu-DOTATATE aux témoins historiques des patients existants dans la littérature. Cette étude espère recruter 90 patients au total. Les résultats sont attendus pour 2024 (20).

Une autre étude de phase II (NCT04106843) évaluant les effets du 177Lu-DOTATATE sur les taux de réponse objective par critères RECIST chez les patients atteints de carcinomes endocriniens métastatiques rares non résécables et progressifs va démarrer aux États-Unis pour les patients atteints de : cancer médullaire de la thyroïde, carcinome parathyroïdien, carcinome hypophysaire et phéochromocytome/paragangliome malin. De façon semblable, l'objectif principal de cette étude est d'évaluer la capacité du 177Lu-DOTATATE à améliorer la survie sans progression (SSP) à 12 mois. Cette étude devrait recruter une cinquantaine de patients au total et les résultats finaux sont attendus pour 2022 (21).

\* « Le concept de pertinence ici est tel qu'il est appliqué dans les soins de santé. C'est un équilibre entre bénéfice et risque d'un traitement, d'un test ou d'une procédure dans le contexte des ressources disponibles pour un patient individuel ». Le groupe de travail a classé chaque scénario comme « approprié », « Peut être approprié » ou « rarement approprié » sur une échelle de 1 à 9. Les scores 7 à 9 indiquent que l'utilisation de la procédure est appropriée pour un scénario spécifique et généralement considéré comme acceptable. Les Scores 4 à 6 indiquent que l'utilisation de la procédure peut être appropriée pour certains scénarios spécifiques. Cela implique que davantage de recherches sont nécessaires pour classer définitivement le scénario. Les scores 1 à 3 indiquent que l'utilisation de la procédure est rarement appropriée pour le scénario spécifique et est généralement considéré comme acceptable.

## Méningiomes

### Généralités

#### Epidémiologie

La prévalence en France des méningiomes est estimée à 5000 patients (22). Selon avis d'expert, parmi ceux-ci 80% sont de Grade I, soit 4000 patients, et 18% sont de Grade II, soit 900 patients, et 2% de Grade III, soit 100 patients. On estime que 5% des patients de Grade I sont soit en récurrence, soit progressifs, soit 200 patients. On estime que 40% des patients de Grade II sont soit en récurrence, soit progressifs, soit 360 patients. On estime que 100% des patients de Grade III sont soit en récurrence, soit progressifs, soit 100 patients. Tous stades confondus, il y aurait donc 660 patients en récurrence ou progressifs.

En considérant l'indication du CPC, on estime que 15% de ces 660 patients auraient l'ensemble des critères théoriques d'inclusion, soit 100 patients.

#### Survie & récurrence des méningiomes

Les méningiomes sont les tumeurs intracrâniennes primaires les plus courantes (23). Lorsque les méningiomes grade I (~ 60% de tous les méningiomes) sont bénins et peuvent être guéris avec la résection chirurgicale (ou seulement surveillés sans chirurgie), les méningiomes atypiques grade II (35%) (24) et anaplasiques grade III (5%) (25) sont des tumeurs agressives et à risque de récurrences malgré la résection chirurgicale et / ou la radiothérapie (RT). Les méningiomes peuvent être à l'origine de métastases à distance. Ils peuvent aussi être multifocaux. La récurrence à 5 ans est de 5% chez les grades I, de 40% pour le grade II et de 80 % pour les méningiomes grade III (26).

D'après une série française sur 199 adultes qui figure parmi les plus importantes, pour les méningiomes de grade III, la SG était à 5 et 10 ans respectivement de 44,0% et 14,2% et la SSP de 8,4% et 0%, tandis que, pour les méningiomes de grade II, la SG était de 78,4% et 53,3% et la PFS de 48,4% et 22,6%.

À la récurrence de RT, il n'y a pas de norme de soins et aucune chimiothérapie n'a démontré son efficacité (27,28).

#### Cibler le récepteur de la somatostatine (SSTR)

Bien que les tumeurs neuroendocrines (TNE) soient le meilleur exemple de tumeurs positives aux SSTR, les méningiomes expriment des quantités comparables de SSTR de sous type 2 et, contrairement aux TNE, ils expriment également ce profil sous des formes agressives (29).

SSTR2 dans le méningiome : les récepteurs de la somatostatine, et en particulier le récepteur 2 de la somatostatine (SSTR2) sont abondamment surexprimés dans les méningiomes. Il a été rapporté que SSTR2 était surexprimé dans 79% à 100% des méningiomes de grade OMS II / III (30–32).

Sur la base de ces données et du fait que la somatostatine inhibe la croissance des cellules du méningiome in vitro, SSTR2 représente un traitement thérapeutique prometteur (33), par analogues non radioactifs ou par PRRT.

Ces thérapeutiques ciblant les récepteurs de la somatostatine dans le méningiome ont induit des réponses partielles dans un sous-ensemble de patients atteints de méningiome dans le cadre d'essais cliniques de phases précoces qui seront développés ci-après.

Analogues de la somatostatine radiomarqués dans les méningiomes intracrâniens progressifs : Lorsqu'il est utilisé comme traceur en TEP/TDM ou TEP/IRM, le 68Ga- DOTATOC peut faire le bilan lésionnel des méningiomes (multifocalité, extension locorégionale et/ou à distance). Par conséquent, la TEP au 68Ga-DOTATOC en tant que traceur d'imagerie TEP a un potentiel important en tant que compagnon diagnostique pour sélectionner les candidats pour la RIV par 177Lu-DOTATATE dans le méningiome (34,35).

La réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale concernée est OMEGA dont la thématique est méningiomes et tumeurs méningées.

## Résultats de la RIV par PRRT dans le méningiome

En 2006, dans l'étude de Van Essen et al (6) ayant porté sur 12 patients dont 5 atteints de méningiomes dont 4 progressifs à l'inclusion. Trois méningiomes sur 5 étaient volumineux et exophytiques et tous les traitements standard avaient échoué. L'activité cumulée prévue de <sup>177</sup>Lu-oxodotréotide était de 22,22 à 29,6 GBq.

Les effets du traitement sur la taille de la tumeur ont été évalués en utilisant le South-West Oncology Criteria (SWOG). 1 des 4 patients avec un méningiome progressif était ensuite en maladie stable et 3 patients avaient une maladie progressive malgré le traitement. Le patient atteint de méningiome non-progressif à l'inclusion était en maladie stable après traitement.

Les auteurs concluaient que le traitement par <sup>177</sup>Lu-Octreotate pouvait avoir une efficacité chez les patients atteints de méningiomes mais difficile à apprécier dans leur petite série de méningiomes inclus particulièrement volumineux.

En 2011, Sabet et al. ont rapporté l'expérience d'un patient atteint d'un méningiome anaplasique avec métastases pulmonaires résistantes au traitement conventionnel qui a reçu un traitement par RIV au <sup>177</sup>Lu-DOTATATE dans leur institut. Le traitement a entraîné une amélioration significative de la qualité de vie du patient et une inhibition de la progression tumorale. Ils ont effectué un traitement par RIV au <sup>177</sup>Lu-DOTATATE composé de 3 cycles (activité cumulée: 691 mCi) sans aucun effet secondaire grave. Ce cas pourrait éventuellement aider à établir la valeur du traitement par RIV chez les patients atteints de cette maladie rare (36).

En 2012, l'étude pilote prospective de Kreissl et al. (37) a évalué la faisabilité et la tolérance de l'association d'une RIV par <sup>177</sup>Lu-Dotatate à une radiothérapie externe (RE) chez 10 patients présentant un méningiome non résécable. Les patients étaient traités par RIV puis par RE (dose médiane 53 Gy). La RE était poursuivie 5 ou 6 semaines après l'arrêt de la RIV. L'activité médiane administrée était de l'ordre de 7.4 GBq de <sup>177</sup>Lu-DOTATOC ?- DOTATATE, en un seul et unique cycle.

Pendant la RIV comme pendant la RE, aucun effet indésirable de grade supérieur à 2 (selon la classification CTCAE) n'a été observé. Le volume estimé par la TEP a généralement diminué à  $81 \pm 21\%$  du volume initial.

Les auteurs ont conclu que cette approche thérapeutique consistant à combiner deux techniques de manière séquentielle était faisable, bien tolérée et pouvait représenter une stratégie de prise en charge des méningiomes symptomatiques progressifs ou récidivants.

En 2015, Marincek N et al. (38) ont évalué rétrospectivement les bénéfices / risques à long terme du traitement par RIV par <sup>90</sup>Y-DOTATOC +/- <sup>177</sup>Lu-DOTATOC (Y-DOTATOC de 1997 à 2001 puis association 50% Y-DOTATOC – 50% Lu-DOTATOC à partir de 2001) chez des patients atteints de méningiome progressif non résécable. Il faut souligner que seuls 8 cycles ont été administrés avec <sup>177</sup>Lu-DOTATOC contre 66 avec de l' <sup>90</sup>Y-DOTATOC.

74 cycles de traitement ont été administrés à 34 patients. Une maladie stable a été atteinte chez 23 patients. La survie moyenne était de 8,6 ans à partir du recrutement. La maladie stable après traitement et le taux élevé d'absorption tumorale ont été associés à une survie plus longue statistiquement.

Une hématotoxicité sévère s'est produite chez 3/34 patients et une toxicité rénale sévère chez 1 patient.

Conclusion impossible pour Lu-DOTATATE car Lu-DOTATOC dans cette étude et jamais seul (toujours en association avec Y-DOTATOC).

Enfin, en 2016, l'étude rétrospective de Seystahl et al. (39) ayant permis d'analyser le bénéfice de la RIV par analogues de la somatostatine radiomarqués chez 20 patients présentant des formes progressives méningiomes de grade I, II et III (selon la classification OMS) réfractaires aux traitements conventionnels du méningiome : 17 des 20 patients inclus dans l'étude ont été traités par <sup>177</sup>Lu-Dotatate, 3 par <sup>90</sup>Y- DOTATOC et 1 patient par les deux RIV.

Cette étude a montré une médiane de SSP de 32,2 mois pour les tumeurs de grade I, de 7,2 mois pour les tumeurs de grade II et de 2,1 mois pour les tumeurs de grade III. La médiane de survie globale observée dans le sous-groupe des patients avec un méningiome de grade III a été de 17,2 mois et non atteinte chez les patients présentant des tumeurs de grade I et II après un suivi médian de 20 mois.

La conclusion des auteurs a été qu'il y avait la preuve d'une activité anti-tumorale de la RIV par analogues de la somatostatine radiomarqués chez les patients atteints de méningiome de grade I et II, en revanche cette activité reste incertaine pour les méningiomes de grade III.

## Place de la RIV par PRRT dans l'arsenal thérapeutique

Très peu d'options de traitement sont disponibles à ce stade (40).

Chez de nombreux patients âgés, l'observation est la meilleure option thérapeutique.

Si le traitement est jugé nécessaire, le traitement standard est la résection chirurgicale totale brute, y compris la dure-mère impliquée. Comme alternative, la chirurgie radioguidée peut être effectuée pour les petites tumeurs, ou la radiothérapie (RT) externe dans les tumeurs volumineuses ou précédemment traitées (16).

À la récurrence après la RT, il n'y a pas de norme de soins et aucune chimiothérapie n'est efficace. La survie sans progression (PFS) chez les patients atteints de méningiomes agressifs récurrents est inférieure à 30% à 6 mois, tandis que la survie globale médiane est de 3 ans chez les patients atteints d'une tumeur de grade III.

Des études rétrospectives et de petites études prospectives ont évalué une gamme de médicaments, dont l'hydroxycarbamide, la chimiothérapie cyclophosphamide – doxorubicine

– vincristine, l'interféron-alfa, l'acétate de mégestrol, l'acétate de médroxyprogestérone, l'octréotide, le pasiréotide (à libération prolongée), l'imatinib, l'erlotinib, le gefitinib, le vatalanib, le sunitinib et le bevacizumab dans les méningiomes de grade OMS II et III. La survie sans progression à 6 mois variait de 0% à 64% et la survie globale médiane variait de 6 à 33 mois (4).

L'étude CEVEREM (étude de phase 2 visant à évaluer sur 20 patients l'association d'évérolimus et d'octréotide LAR dans les méningiomes agressifs en échec thérapeutique) a montré une efficacité pour contrôler la croissance des méningiomes agressifs (Graillon et al, CCR 2020). La survie sans progression à 6 mois était de 55%.

Il est donc primordial de développer et rendre disponible de nouvelles options de traitement (2,4).

## Conclusion

L'utilité d'une RIV par LUTATHERA pour la prise en charge d'un méningiome progressif et inopérable de grade I ou II semble d'intérêt compte-tenu du fait qu'il s'agit de tumeurs exprimant de manière significative les récepteurs de la somatostatine notamment de type 2 (31).

Les premières études montrent des réponses de ces tumeurs par RIV au <sup>177</sup>Lu-Dotatate. Avec des SSP de 32,2 mois pour les tumeurs de grade I, de 7,2 mois pour les tumeurs de grade II et de 2,1 mois pour les tumeurs de grade III (8), cette option thérapeutique semble aujourd'hui répondre à un besoin thérapeutique non couvert.

De manière réaliste, à la lumière des données d'épidémiologie disponible sur ces pathologies très rares, il semble peu probable de pouvoir démontrer dans le cadre d'un essai clinique de grande envergure (phase 3) la confirmation de ces résultats sans risque de perte de chance d'un certain nombre de patients en attente de traitements et en impasse thérapeutique dans ce laps de temps. C'est pourquoi l'ANSM a élaboré un CPC dans cette indication tumorale.

Parallèlement, un essai de phase II (NCT03971461), en deux étapes, multicentriques, à bras unique, ouvert, est en cours aux Etats-Unis sur le <sup>177</sup>Lu-DOTATATE chez les patients atteints de méningiomes intracrâniens progressifs OMS II ou III avec pour objectif principal la SSP. 32 patients doivent être recrutés. (41).

Un 2ème essai de phase II (NCT04082520) va étudier l'efficacité du <sup>177</sup>Lu-DOTATATE dans le traitement des patients atteints de méningiomes inopérables et progressifs après une radiothérapie externe. Le but de cette étude est de déterminer si ce médicament est sûr et efficace dans le traitement des méningiomes qui progressent après la radiothérapie. 41 patients seront recrutés dans les prochaines années et les résultats seront communiqués d'ici 2024 (42).

## Généralités

### Épidémiologie

Les néoplasmes neuroendocrines broncho-pulmonaire (NNEb) se développent à partir de cellules neuroendocrines pulmonaires, ils représentent 20% de tous les cancers pulmonaires et approximativement 30 % de tous les NNE (43). Comme il existe différents types de NNEb (cf la classification ci-dessous), il est important de noter que la RIV ne concernerait ici, comme pour les TNE digestives, que les patients atteints de TNE bien différenciés, donc les tumeurs carcinoïdes typique et atypique.

La majorité des NNEb (tout stade confondu) sont des tumeurs carcinoïdes typiques (80 à 90% des cas et leur survie à 5 ans est très bonne), la chirurgie reste le traitement principal. Le pic d'incidence de ces NNEb se situe entre 45 et 50 ans (44).

D'après le dernier avis d'évaluation de la commission de la transparence concernant l'everolimus (45) : « les TNE pulmonaires carcinoïdes non résécables ou métastatiques sont évaluées comme représentant 19% des cas. Au total, 18% des TNE pulmonaires carcinoïdes sont non résécables ou métastatiques et non fonctionnelles ; représentant 190 cas/an ».

Si l'on estime par avis d'expert que 30% de cette population est progressive alors on peut évaluer cette population à 57 patients/an.

### Classification WHO

Ces NNEp se divisent en entités très différentes, les tumeurs neuroendocrines pulmonaires bien différenciées (TNEb) appelé dans la classification de l'OMS 2015 les tumeurs carcinoïdes typique (TCT) et atypique (TCA), et les carcinomes neuroendocrines peu différenciés (CNE) à petite ou à grandes cellules. Elles sont d'agressivité croissante (46). (Tableau 1)

Tableau 1. Classification anatomo-pathologique OMS 2015 des NNE bronchopulmonaires

|                                                       | Morphologie | Grade | Index mitotique /<br>2 mm <sup>2</sup> | Nécrose   |
|-------------------------------------------------------|-------------|-------|----------------------------------------|-----------|
| Carcinoïde typique                                    | Bien diff.  | 1     | < 2                                    | Non       |
| Carcinoïde atypique                                   | Bien diff.  | 2     | 2-10                                   | Rare      |
| Carcinome neuroendocrine à<br>grandes cellules (CBGC) | Peu diff.   | 3     | > 10<br>(médiane 70)                   | Fréquente |
| Carcinome bronchique à<br>petites cellules (CBPC)     | Peu diff.   | 3     | > 10<br>(médiane 80)                   | Fréquente |

*Abréviations. Diff. : différencié*

Les CNE ne seront pas visés par l'indication de RIV ; ils sont divisés en CBPC et CBGC, et représentent des formes rapidement progressives, métastatiques, avec un mauvais pronostic. Les CBPC représentent la variante la plus courante, alors que le CBGC est la plus rare. Le pronostic des CBGC et CBPC est effroyable avec une survie à 5 ans de 30% et <5%, respectivement.

Au contraire, les TCT se comporte généralement de manière plus indolente, alors que les TCA se présentent avec un comportement variable, de indolent à très agressif. Le seul traitement curatif est la résection chirurgicale. Les TCT présentent un assez bon pronostic (survie à 5 ans, ~ 90%), bien que des métastases puissent apparaître des années après résection radicale du primitif. La survie à 5 ans de la TCA varie de 50 à 80% ce qui correspond à un phénotype plus agressif (46,47).

### Fixation au récepteur de la somatostatine

Dans une cohorte rétrospective de Robelin et al. sur 143 patients analysés rétrospectivement, 88% étaient de type TCT ou TCA. Parmi la cohorte complète de 143 patients, 108 (76%) étaient positifs aux récepteurs à la somatostatine.



Les NNEb surexpriment donc fréquemment les récepteurs à la somatostatine.

Cette positivité aux récepteurs à la somatostatine était un facteur pronostic statistiquement positif associé à une plus longue survie globale pour ces patients atteints de NNEb (48).

La réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) concernée est RENATEN dont la thématique est RÉseau National de prise en charge des Tumeurs neuro-ENDocrines Malignes Rares Sporadiques et Héréditaires.

### Résultats de la RIV par PRRT dans les TNE broncho-pulmonaires

En 2007, Van Essen et al. publiaient la première cohorte de patients incluant des NNEb traités par RIV par 177 Lu-dotatate. Cette étude de phase II qui a été réalisée chez des individus atteints de tumeurs de mauvais pronostics réfractaires à plusieurs traitements, dont des NNE bronchiques, thymiques et gastriques. Les patients ont été traités avec des activités standard de 22,2 à 29,6 GBq. Les résultats pour les NNEb étaient: 5 réponses partielles, 1 réponse mineure et 2 stabilisations chez neuf patients (somme = 8). Dans cette première série, la RIV était aussi efficace dans les TNEp que ce qui avait été noté dans les TNE-GEP (49).

Mariniello et al. ont publié en 2016 les données d'une analyse rétrospective de 114 patients présentant des NNEb à un stade avancé, ayant été traités entre 1997 et 2012 à l'Institut Européen d'Oncologie de Milan et ayant été suivis jusqu'en 2014. Trois protocoles différents ont été administrés. Le premier protocole consiste en une RIV par 177 Lu-dotatate (n=48) (groupe 1), Les 2 autres groupes utilisaient une RIV par 90Y –octréotide.

Les principaux résultats d'efficacité (survie sans progression (SSP), et survie globale (SG)) sont présentés dans le tableau 2 suivant.

Tableau 2. (95% IC) : Estimation de l'intervalle de confiance à 95%

| Critères d'efficacité                             | Gr 1 (177 Lu-dotatate)<br>n=48 | Gr 2 (Y)                 | Gr3 (177 Lu-dotatate +Y)  |
|---------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Taux de Survie Globale à 5 ans en % (95% IC)      | 61.4%<br>(41.5-77%)            | 31.6 %<br>(17.7 – 46.4)  | 61.4 %<br>(34.5-79.5)     |
| Survie Globale en mois,médiane (95% IC)           | Non atteinte                   | 46.1<br>(22.9 – 69)      | 61<br>[32 – Non atteinte) |
| Taux de Progression à 5 ans en % (95% IC)         | 81.4%<br>(65.7% - 92.9%)       | 92.7%<br>(82.2% - 98.1%) | 79.2%<br>(57.7% - 94.3%)  |
| Survie sans progression en mois, médiane (95% IC) | 31 mois<br>(21 – 49.1)         | 23.1<br>(12-39.1)        | 31.1<br>(23 – 58.1)       |



S'agissant de la toxicité des traitements, des effets indésirables communs tels que des nausées lors de l'administration du produit radiopharmaceutique ainsi qu'une asthénie légère s'estompant au bout de quelques jours ont été ressentis par les patients. A l'exception de l'exacerbation de deux syndromes carcinoïdes chez deux patients, aucun effet indésirable engageant le pronostic vital comme aucun décès n'a été observé sous RIV. La majorité des effets indésirables ayant entraîné des désordres hématologiques (notamment une anémie) et une altération de la fonction rénale ont été de stade léger ou modéré.

Dans cette analyse, un traitement par 177 Lu-dotatate a été associé à la meilleure SG et à une moindre toxicité en comparaison aux autres approches thérapeutiques (50).

Quelques mois plus tard en 2017, Ianniello et al ont publié les données d'une phase II prospective, dont l'objectif était d'envisager l'intérêt d'une RIV par 177 Lu-dotatate pour la prise en charge des TNEb en stade métastatique. 34 patients porteurs de TCT et de TCA ont été inclus entre 2008 et 2014. L'efficacité de 177 Lu-dotatate a été évaluée en considérant le taux de contrôle de la maladie (TCM), le taux de réponse objective (RP+RC), la SSP et la SG observés chez les patients traités. La tolérance du traitement était aussi étudiée.

Tous les patients étaient programmés pour recevoir quatre ou cinq cycles de 177 Lu-dotatate à 6 ou 8 semaines d'intervalle à la dose de 3.7 à 5.5 GBq. La modulation de dose dépendait des facteurs de risques d'atteinte rénale ou médullaire présentés par les patients. Les patients recevaient une solution néphroprotectrice à base de lysine avant, pendant et après l'administration de 177 Lu-dotatate.

Les 34 patients ont pu être évalués, les principaux résultats d'efficacité et de tolérance pour l'ensemble des patients et par type histologique de TNEb sont présentés dans le tableau ci-dessous. Sans surprise, l'histoire naturelle des TCT est meilleure que celle des TCA.

Tableau 3

| Paramètres / population                                   | Tous             | TCT (n=15)               | TCA (n=19)         |
|-----------------------------------------------------------|------------------|--------------------------|--------------------|
| Réponse Complète (RC)                                     | 3%               | 6%                       |                    |
| Réponse Partielle (RP)                                    | 12%              | 27%                      |                    |
| Maladie stable (MS)                                       | 47%              | 47%                      |                    |
| TCM                                                       | 62%              | 80%                      | 47%                |
| Médiane de SSP (mSSP) (mois) (95% IC)                     | 18.5 (12.9-25.4) | 20.1 (11.8-26.8)         | 15.7 (10.6 – 25.9) |
| Médiane de SG (mSG) (mois), (95% IC)                      | 48.6 (26.4-68.9) | 48.6 (26 – Non Atteinte) | 37 (18.7-68.9)     |
| Toxicité de stade 3 et 4, (selon la classification CTCAE) | Aucune           | Aucune                   | Aucune             |

Cette étude a permis de montrer que 177 Lu-dotatate avait une activité anti-tumorale chez des patients atteints de TNEb à la fois en termes de contrôle de la maladie et de bénéfice de survie sans progression. Ce bénéfice a été obtenu sans contrepartie sur la tolérance alors que certains de ces patients avaient été traités au préalable par CT (51).

La même année, Sabet et al. publiaient également les résultats d'une cohorte rétrospective de 2 centres incluant 22 patients. Les résultats étaient encourageants malgré une incidence plus élevée d'échec du traitement par rapport aux TNE d'autres origines, la stabilisation de la maladie observée (SSP médiane de 27 mois, taux de contrôle de la maladie > 2/3 des pts) indique une efficacité considérable du 177Lu-oxodotréotide dans les TNEb (52).

En 2018, Bradander et al. ont également présenté des résultats d'efficacité du 177Lu-dotatate dans différents sous-groupes de patients présentant des TNEb. Parmi ceux-ci 23 patients étaient atteints de TNEb positives aux récepteurs à la somatostatine.

Ces patients ont présenté un temps médian à progression de 25 mois (TMP), une SSP médiane de 20 mois et SG médiane de 52 mois. 7 patients ont atteints une réponse partielle, 7 ont eu une maladie stable suite aux traitements, 6 ont progressé malgré le traitement et 3 étaient non évaluables (53).

Les auteurs mentionnaient que la SSP semble être meilleur après <sup>177</sup>Lu-DOTATATE qu'avec les thérapies ciblées actuelles qui ont une AMM pour ces indications.

Les données les plus pertinentes sont regroupées au tableau suivant résumant les données par traitements systémique au <sup>177</sup>Lu-Dotatate, résultats d'efficacité pour les patients atteints de TNEb typique ou atypique (Tableau 4)

Tableau 4 - Traitements systémique par <sup>177</sup>Lu-Dotatate, résultats d'efficacité pour les patients atteints de TNEb typique ou atypique

| Traitements systémique par <sup>177</sup> Lu-Dotatate, résultats d'efficacité pour les patients atteints de TNEp typique ou atypique |                   |                                                                   |                                           |       |          |          |           |         |           |          |                  |                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------|----------|----------|-----------|---------|-----------|----------|------------------|------------------|
| Type d'étude                                                                                                                         | Auteur, Référence | Nombre de patients                                                | Types de patients<br>Critères de réponses | RC    | RP       | RM       | MS        | P       | TRO       | TCM      | SSP              | SG               |
|                                                                                                                                      |                   |                                                                   |                                           | N (%) |          |          |           |         |           |          | Médiane en mois  |                  |
| Phase 2                                                                                                                              | Ianniello(51)     | TCT /TCA avec progression à baseline et RSS + (n=34)              | SWOG                                      | 1 (3) | 4 (12)   | N/A      | 16 (47)   | 13 (38) | 5 (15)    | 21 (62)  | 18.5 (12.9-26.4) | 48.6 (26.4-68.9) |
| Phase 1/2                                                                                                                            | Bodei(43)         | Tumeurs non résecables ou métastatiques RSS+ , TCT/TCA (n=5)      | RECIST avec RM                            | 0     | 2 (40)   | 2 (40)   | 1 (20)    | 0       | 4 (80)    | 5 (100)  | NS               | NS               |
| Prospective                                                                                                                          | Garske-Roman(10)  | TNE métastatique avec RSS+ , TCT ou TCA (n=6)                     | RECIST version 1.1                        | 0     | 1 (17%)  | N/A      | 5 (83%)   | 0       | 1 (17%)   | 6 (100%) | 18 (12-43)       | NR (19-NR)       |
| Rétrospective                                                                                                                        | Sabet(52)         | TNEp métastatique TCT ou TCA RSS+ (n=22 dont 77% en P)            | RECIST version 1.1                        | 0     | 6 (27)   | NA       | 9 (41)    | 7 (12)  | 6 (27)    | 15 (68)  | 27 (9-45)        | 42 (25-59)       |
| Rétrospective                                                                                                                        | Robelin(48)       | TNEp TCT ou TCA (n= 22)<br>96% ≥ 3 <sup>ème</sup> lignes NNEp     | RECIST version 1.1                        | 0     | 6 (27)   | NA       | 11 (50)   | 5 (23)  | 6 (27)    | 17 (77%) | 9.5 (8.3–19.3)   | 30.6 (27.1–NA)   |
| Rétrospective                                                                                                                        | Mariniello(50)    | métastatique avec <sup>177</sup> Lu-dotatate n=48 dont 37 TCT/TCA | RECIST avec RM                            |       | 6 (12.5) | 8 (16.7) | 22 (45.8) | 12 (25) | 14 (29.2) | 36 (75)  | 31 (21 –49.1)    | NA               |
| Rétrospective                                                                                                                        | Brabander(53)     | TCT / TCA avec RSS+ (n= 23)                                       | RECIST version 1.1                        | 0     | 7 (30)   | N/A      | 7 (30)    | 6 (26)  | 7 (30)    | 14 (61)  | 20 (NS)          | 52 (49-55)       |

Tableau 4. Abréviations - TCA : tumeurs carcinoïde atypique ; TCT : tumeur carcinoïde typique ; RSS, récepteurs à la somatostatine ; NNE : néoplasme neuroendocrine ; NNEp : néoplasme neuroendocrine pulmonaire ; TNE : tumeur neuroendocrine ; TNEp : tumeur neuroendocrine pulmonaire ; SWOG: Southwest Oncology Group ; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [critères d'évaluation de la réponse sur tumeurs solides] ; RM : réponse mineure ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; MS maladie stable ; P : progression ; TCM : taux de contrôle de la maladie ; TRO : taux de réponse objective ; SSP : survie dans progression ; SG : survie globale

#### Place de la RIV dans l'arsenal thérapeutique

En 2019, Naraev et al. ont fourni une revue complète des preuves cliniques disponibles en terme d'efficacité et tolérance de la RIV chez les patients atteints de TCT/TCA. Sur la base des preuves préliminaires d'efficacité et du profil d'innocuité cohérent dans ce groupe de patients, ils proposent que des équipes multidisciplinaires expertes en TNE puissent envisager la RIV de la même façon que l'everolimus (à ce jour le seul traitement systémique ayant une AMM dans les TNEb) comme une option pour les patients atteints de TCT/TCA, positifs aux récepteurs de la somatostatine dont la maladie est progressive pendant le traitement de première intention par des analogues de la somatostatine (54).

Les données des autres traitements systémiques sont résumées dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 - Principaux traitements systémiques (chimiothérapies, thérapies ciblées et radiothérapie interne vectorisée) dans les tumeurs carcinoïdes broncho-pulmonaires métastatiques.

| Type de traitement         | Auteur, référence | Type d'étude  | N  | Réponse objective n(%)* | Survie sans progression (mois) |
|----------------------------|-------------------|---------------|----|-------------------------|--------------------------------|
| Chimiothérapie cytotoxique |                   |               |    |                         |                                |
| Platine-etoposide          | Chong             | Rétrospective | 13 | 3 (23%)                 | 7                              |
| Cisplatine-étoposide       | Granberg          | Rétrospective | 8  | 2 (25%)                 | 4                              |
| Témozolomide               | Ekeblad           | Phase 3       | 13 | 4 (31%)                 | 7                              |
| Témozolomide               | Crona             | Rétrospective | 31 | 3 (14%)                 | 5,3                            |
| Témozolomide               | Roufai            | Rétrospective | 34 | 3 (9%)                  | 6                              |
| Témozolomide (à base de)   | Chong             | Rétrospective | 14 | 2 (14%)                 | 10                             |
| GEMOX et FOLFOX            | Walter            | Rétrospective | 45 | 9 (20%)                 | 15                             |
| Everolimus                 |                   |               |    |                         |                                |
| Everolimus-octreotide      | Fazio             | Phase 3       | 33 | 0%                      | 13,6                           |
| Placebo-octréotide         |                   |               | 11 | 0%                      | 5,7                            |
| Everolimus                 | Yao               | Phase 3       | 63 | 2% #                    | 9,2                            |
| Placebo                    |                   |               | 27 | 1%                      | 3,6                            |
| Everolimus                 | Ferolla           | Phase 2       | 42 | 2,4%                    | 12,5                           |

Tableau 5 (44) \* selon les critères RECIST #pour toute la population y compris les TNE digestives

La perspective d'un seul et unique traitement actuellement disponible (everolimus) sur le marché renforce d'autant plus l'intérêt d'une autorisation pour une alternative thérapeutique.

#### Conclusion:

Les données cumulées chez plus de 150 patients avec des taux de réponse globaux variant de 13% à 30%, une SSP variant de 15 à 28 mois et une SG allant de 35 à 52 mois renforcent l'intérêt d'un traitement par 177Lu-DOTATATE comme une option thérapeutique valable pour les patients qui expriment suffisamment les récepteurs de la somatostatine.

L'utilité d'une RIV à base de 177Lu-DOTATATE pour la prise en charge d'une TNEb inopérable ou métastatique est à présent acquise à la lumière de la preuve accumulée depuis l'étude exploratoire de Van Essen que ce soit pour une TCT et TCA.

Les guidelines du référentiel français AURA recommandent (cf. annexe 1) également l'utilisation de la RIV chez les patients TNEb en maladie métastatique évolutive et surexprimant les récepteurs des analogues de la somatostatine (55).

Les recommandations récentes de l'ENETS et du NCCN proposent comme traitement des TNE carcinoïdes pulmonaires avancés différentes options de traitement, y compris les SSA, l'everolimus, la chimiothérapie et également la RIV (56,57).

Les dernières recommandations de NANETS publiées en début 2020, recommandent à ce jour également, chez les patients avec des tumeurs positives aux récepteurs à la somatostatine, le traitement par 177Lu-DOTATATE. Il peut être considéré comme une option thérapeutique après progression sous everolimus (pertinence Score 7). Le traitement par 177Lu-DOTATATE avant l'everolimus est envisagé avec un score de pertinence égal à 61(17).

L'utilité d'une RIV à base de 177Lu-DOTATATE pour la prise en charge d'une TNEbsemble désormais reconnue et incluse dans l'arsenal thérapeutique de différentes sociétés savantes. Il serait d'utilité chez des patients en progression et métastatique d'avoir accès à ce traitement par RIV.

## TNE Thymique

Les tumeurs neuroendocrines thymiques (TNEt) sont des tumeurs extrêmement rares, représentant environ 0,4% de l'ensemble des NNE (58).

Ces tumeurs sont souvent traitées de manière similaire aux TNEb, car la carcinogénèse, le pronostic, la réponse au traitement est très proche et rapportés souvent ensemble\*.

Le pronostic des patients avec TNEt est particulièrement pauvre en raison de la forte incidence de rechute locales et de métastases éloignées, même après une résection tumorale complète. L'efficacité limitée de la chimiothérapie a incité la recherche de nouveautés thérapeutiques pour ces patients, y compris la RIV. Le <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, bien que démontrant son efficacité dans les essais cliniques dans les TNE gastro-entéropancréatique métastatique, pourrait jouer un rôle dans les TNE thymiques, mais son rôle n'est pas encore bien établi.

Un cas rapporté de l'hôpital Cochin permet d'avoir un peu plus d'informations : dès le premier cycle, les symptômes cliniques ont été considérablement diminués, sans toxicité hématologique subaiguë sévère. Trois mois après la fin de la RIV, les deux <sup>68</sup>Ga-DOTATOC et TEP <sup>18</sup>F-FDG ont confirmé une réponse partielle, déjà suggérée par le scan de traitement <sup>177</sup>Lu-DOTATATE avec une diminution significative de l'absorption de la moelle osseuse entre le premier et le quatrième cycle sans hématotoxicité sévère ou irréversible. Ce rapport souligne que la RIV pourrait être une option thérapeutique efficace pour la maladie métastatique osseuse avancée des TNEt (59).

Par ailleurs, 2 cas de patients atteints de TNEt ont été traités dans la cohorte néerlandaise publiée par Brabander et al. Dans le groupe « Autres TNE » incluant 12 patients dont 2 atteints de TNEt, la SSP était de 25 mois, et la SG non atteinte, mais les données n'ont pas été détaillées en fonction des différentes localisations. Aucune toxicité particulière sur ces TNEt n'a été identifiée ou développée dans cette publication (53).

Enfin, en 2007, dans la cohorte de 9 patients publiée par Van Essen et al., 2 patients avec une TNEt ont été traité par RIV au <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. La stabilisation de la maladie était obtenue pour l'un d'eux. Chez l'autre patient, la maladie est restée progressive (49).

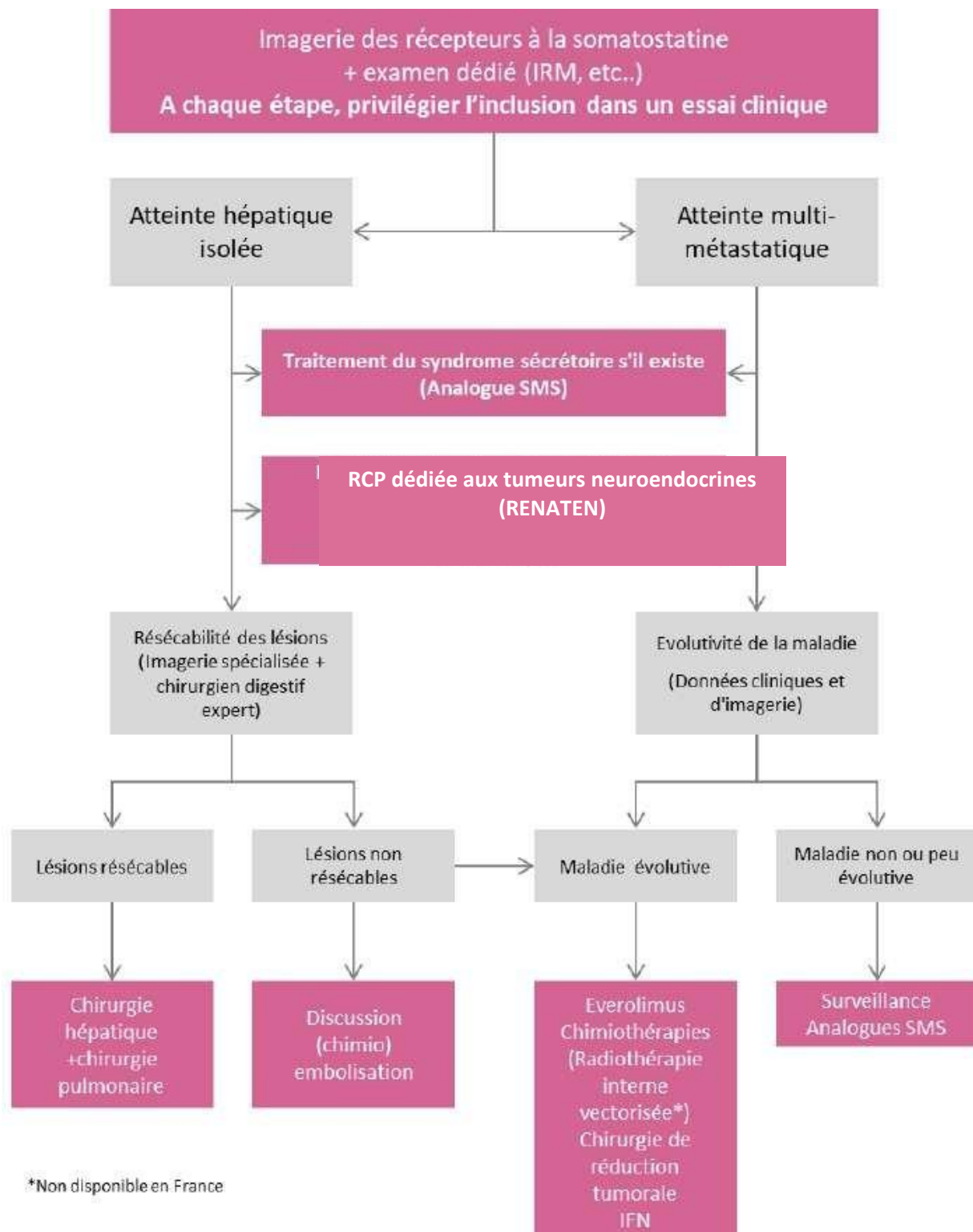
Conclusion sur les TNE thymiques : l'utilité d'une RIV à base de <sup>177</sup>Lu-DOTATATE pour la prise en charge d'une TNEt reste encore à démontrer dans de plus larges cohortes, mais pourrait être d'utilité chez des patients en progression, métastatique et en impasse thérapeutique, comme les TNEb.

\* Avis d'experts

Annexe 1.

Arbre décisionnel pour la prise en charge des tumeurs carcinoïdes bronchiques métastatiques(adapté de RCP RENATEN)

SMS – Somatostatine ; IFN – Interféron



Toutes TNE

## Généralités

Le profil de patients potentiels concernés par cette indication semble restreint sachant que la majorité des indications des tumeurs neuroendocrines (TNE) fixant à l'imagerie des récepteurs de la somatostatine est déjà incluse soit dans :

- l'AMM de LUTATHERA (TNE G1 G2 gastro-entéro-pancréatique),
- les autres indications du CPC proposées précédemment (Péochromocytome, Paragangliome, TNE bronchique et thymique) ou,
- des protocoles en cours (exemple : phase III Netter-2, Compete).

En conséquence, cette indication proposée pourrait bénéficier à de très petits groupes de patients en échec thérapeutique et ne pouvant être inclus dans le périmètre d'indications listées ci-dessus.

Dans ce sens, le principal sous-groupe de patients identifié serait les patients porteurs de TNE bien différenciées de grade 3 ayant un Ki67 entre 20% et 50-60% et en échec thérapeutique. C'est à dire en 3ème de ligne de traitement après avoir échoué à 2 lignes de traitement systémique de type chimiothérapie et/ou thérapie ciblée.

## Epidémiologie

Ces patients ayant une TNE G3 bien différenciés sont relativement peu fréquents, ce ou sous-groupes de population pourraient être estimés à environ 30 patients au total par an.

La terminologie de néoplasmes neuroendocrines (NNE) de grade 3 (G3) est mieux définie depuis la classification OMS 2017 pour les primitifs pancréatiques, puis généralisée en 2019

(60) pour les autres localisations primitives de NNE. Les NNE G3 (Ki-67 > 20%) regroupent deux entités distinctes sur le plan de la morphologie (61) des cellules (bien ou peu différenciées), le pronostic et la réponse au traitement (chimiothérapie à base de platine- étoposide) : les carcinomes neuroendocrines (CNE) sont forcément des lésions peu différenciées et de grade 3 (souvent avec un Ki67 > 50%), tandis que les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont bien différenciées et certaines peuvent être de grade 3 (souvent avec un Ki67 entre 20 et 55%) (60).

Ces TNE G3 sont le plus souvent localisées au niveau du pancréas (50 à 60%) (62).

## Survie & récurrence des TNE G3 bien différenciées

Dans une cohorte rétrospective regroupant plus de 136 patients atteints de NNE G3, La SG médiane était de 43,6 mois (IC à 95% 33,0–54,9) dans les TNE montrant un indice Ki-67 de 20 à 55% et une morphologie bien différenciée.

Suite à cette information, les auteurs de la publication Milione et al. mentionnaient que la SG des TNE G3 bien différenciée est assez similaire pendant les 2 premières années des patients avec des TNE de grade 2 (63–66) alors qu'ensuite la SG diminue fortement après la deuxième année d'observation (67).

## Cibler le récepteur de la somatostatine (SSTR)

La RIV par 177Lu-Dotatate n'était auparavant généralement pas recommandée pour les NNE G3. Un faible taux d'expression des récepteurs de la somatostatine et un comportement de croissance rapide étaient présumés pour ces tumeurs, notions ensuite réfutées en particulier par les dernières données de Sorbye et al. en 2018 qui ont séparé les TNE des CNE.

La plupart (88% dans l'étude de Sorbye) des TNE G3 fixent en imagerie des récepteurs de la somatostatine, en revanche l'incidence de ces TNE G3 semble relativement rare (60).

## Résultats de la RIV dans les tumeurs neuroendocrines fixantes en imagerie des récepteurs à la somatostatine

Peu d'études sont disponibles chez des patients atteints de TNE G3, traités par RIV. Bien souvent, ces études associent sans les différencier les cas de TNE G3 et CNE G3. Lorsque les données du sous-groupe TNE G3, ou du sous-groupe indice Ki 67 ≤ 55% sont disponibles, celles-ci seront détaillées ci-dessous spécifiquement.

En 2018, Nicolini S et al. (68) ont étudié le rôle de la RIV avec 177Lu-DOTATATE chez les patients atteints de TNE GEP et d'un indice de prolifération Ki-67 élevé. Un total de 33 patients avec des TNE-GEP avancées, une imagerie positive aux récepteurs de la somatostatine et un indice de prolifération de Ki-67 allant de 15% à 70% ont été traités avec 177Lu-DOTATATE. Une activité cumulée de 18,5 GBq ou 27,8 GBq de 177Lu-DOTATATE a été administrée en quatre ou cinq cycles. Le suivi médian était de 43 mois (extrêmes 3-69 mois).

Deux patients (6%) ont obtenu une réponse partielle et 21 (64%) ont montré une maladie stable, donnant un taux de contrôle de la maladie (TCM) de 70%. La survie médiane sans progression (SSP) était de 23 mois (IC à 95% 14,9-31,0 mois) et la survie globale médiane était de 52,9 mois (IC à 95% 17,1-68,9 mois).

Chez 23 patients (70%), l'indice Ki-67 était  $\leq 35\%$  (sous-groupe avec une majorité de TNEG3) et chez 10 patients (30%), l'indice Ki-67 était de l'ordre de 36 à 70%. Le TCM dans le premier groupe était de 87% et de 30% dans le second. La SSP médiane était respectivement de 26,3 mois (IC à 95% de 18,4 à 37,7 mois) et de 6,8 mois (IC à 95% de 2,1 à 27 mois) ( $p = 0,005$ ). La diarrhée et les bouffées vasomotrices ont disparu chez 10 (71%) des 14 patients symptomatiques. Aucune toxicité aiguë ou retardée majeure ne s'est produite. Les effets secondaires aigus transitoires les plus courants étaient les nausées, l'asthénie et l'alopécie légère.

Cette même année 2018, Thang SP et al. (69) ont évalué rétrospectivement l'efficacité de la RIV dans les NNE G3. Vingt-huit patients (17 hommes, 11 femmes ; âge médian au premier traitement 62,5 ans, extrêmes 16 à 78 ans) ont satisfait aux critères d'éligibilité pour être inclus dans l'étude. Sur les 28 patients, 22 (79%) avaient un Ki-67  $\leq 55\%$ , 61% un primitif pancréatique, et 64% avaient des métastases hépatiques importantes. Un tiers environ présentait des symptômes de sécrétion fonctionnelle ou une augmentation des marqueurs tumoraux. La plupart avaient reçu du 177Lu-DOTATATE (activité cumulée médiane 24,4 GBq, médiane 4 cycles). Vingt patients ont également reçu une chimiothérapie radiosensibilisante. Du deuxième au quatrième cycle, la RIV était généralement administrée avec une chimiothérapie radiosensibilisante utilisant du 5-FU en perfusion ou de la capécitabine orale, ou de la capécitabine et du témozolomide concomitants (CAPTEM) pour les TNE pancréatiques, sauf contre-indication. Le suivi médian était de 29 mois. La PFS médiane était de 9 mois pour tous les patients. Seize patients sont décédés (Ki-67  $\leq 55\% = 11$ ; Ki-67  $> 55\% = 5$ ) avec une SG médiane de 19 mois. Pour Ki-67  $\leq 55\%$  ( $n = 22$ ), la SSP médiane était de 12 mois et la SG médiane était de 46 mois. Pour Ki-67  $> 55\%$  ( $n = 6$ ), la SSP médiane était de 4 mois et la SG médiane était de 7 mois. Le taux de contrôle de la maladie à 3 mois post-RIV était de 74%, 35% (8/23) de réponses partielles et 39% (9/23) de maladies stables. Deux des trois patients présentant des symptômes hormonaux ont présenté une amélioration (bouffées vasomotrices et diarrhées) à 3 mois après la RIV. Une lymphopénie et une thrombocytopénie de grade 3 et 4 sont survenues respectivement chez cinq et cinq patients. Aucune toxicité rénale ou hépatique liée au traitement n'a été observée.

En 2019, Zhang J et al. (70) ont analysé les résultats à long terme, l'efficacité et l'innocuité de la RIV chez les patients atteints de TNE G3 exprimant les récepteurs de la somatostatine (SSTR). Les patients éligibles étaient des adultes avec une TNE métastatique G3 confirmée histopathologiquement (indice Ki-67  $> 20\%$ ) et avec une expression SSTR élevée confirmée, c'est-à-dire une fixation tumorale supérieure à celle du parenchyme hépatique normal, en imagerie TEP 68Ga-SSTR. Quarante-six patients (66,7%) étaient atteints de TNE pancréatique, 11 patients (15,9%) d'un cancer d'origine primitive inconnue, 6 d'une TNE de l'intestin moyen, 3 d'une TNE gastrique et 3 d'une TNE rectale. Sur les 69 patients, 53 (76,8%) avaient un Ki-67  $\leq 55\%$ , 11 (15,9%) avaient un Ki-67  $> 55\%$ , tandis que le Ki-67 était inconnu lors de leur évaluation initiale et aucun échantillon n'a pu être obtenu pour une nouvelle analyse chez 5 (7,2%) patients. L'activité médiane administrée par cycle pour 177Lu-RIV était de  $4,5 \pm 13,2$  GBq (intervalle de 2,5 à 9,5 GBq). L'activité médiane administrée par cycle pour 90Y-RIV était de  $3,2 \pm 1,0$  GBq (intervalle 1,3-4,8 GBq). L'activité administrée cumulative maximale était de 38 GBq. En fonction de l'état général, hématologique et de la tolérance, les patients avec une forte absorption de FDG-PET / CT ont subi un traitement par RIV associée à la chimiothérapie (PRCRT).

Le suivi médian était de 94,3 mois. Pour l'ensemble du groupe de 69 patients, la SSP médiane était de 9,6 mois et la SG médiane était de 19,9 mois. Pour les TNE G3 avec un Ki-67  $\leq 55\%$  ( $n = 53$ ), la SSP médiane était de 11 mois et la SG médiane de 22 mois. Les patients avec un Ki-67  $> 55\%$  ( $n = 11$ ) avaient une SSP médiane de 4 mois et une SG médiane de 7 mois.

La PRRT a été réalisée chez 22 patients, 18 patients ont reçu CAP et 4 patients CAPTEM. Dans ce groupe, la SSP médiane était de 9,8 mois et la SG médiane était de 21,6 mois, respectivement. Aucune hématotoxicité de grade 3 ou de grade 4 ne s'est produite et, à l'exception d'un patient (1,4%) atteint de leucocytopénie de grade 3, il n'y avait pas de toxicité significative. Aucun syndrome myélodysplasique (SMD) ni leucémie n'est survenu pendant le suivi jusqu'au décès ou à la date limite de l'étude. Aucune baisse cliniquement significative de la fonction rénale n'a été observée et aucune hépatotoxicité.



Enfin, cette même année 2019, Carlsen EA et al. (71) ont inclus rétrospectivement des patients de 12 hôpitaux universitaires européens atteints d'un NNE GEP ou de primitif inconnu avec dominance de métastases abdominales, G3 avec un Ki-67 > 20% et traités par RIV. Les patients étaient regroupés selon l'indice Ki-67 (21-54% et ≥55%), mais aussi en combinant le Ki-67% et la différenciation : TNE G3 avec Ki-67 de 21-54% vs un CNE G3 avec Ki-67 de 21-54% vs un CNE avec un Ki-67 ≥55%. 149 patients atteints de NNE G3 ont reçu une RIV (177Lutetium, 90Yttrium ou 111Indium conjugué à un analogue de la somatostatine, l'octréotide ou l'oxodotréotide). Le site tumoral primitif était principalement dans le pancréas (n = 89) ou inconnu (n = 26). Les autres sites comprenaient l'œsophage (n = 2), l'estomac (n = 4), la vésicule biliaire / les voies biliaires communes (n = 2), l'intestin grêle (n = 18), le côlon (n = 3), le rectum (n = 3) et d'autres sites abdominaux (n = 2), collectivement appelés GI (n = 34). Tous les patients sauf deux avaient une maladie métastatique. Le Ki-67 médian était de 30%, allant de 21 à 100%. Un Ki-67 compris entre 21 et 54% a été trouvé chez la majorité des patients (n = 125) vs ≥55% (n = 23), manquant pour un patient. La morphologie des tumeurs était également répartie entre peu (n = 62) et bien différenciée (n = 60) avec seulement quelques cas de classification de différenciation intermédiaire (n = 9). 17 des 20 patients (40%) avec Ki-67 21-54% avaient une morphologie tumorale peu différenciée. Les patients qui remplissent les critères pour cette population (TNE G3 bien différenciée) représentaient 58 patients (39%).

Les patients ont reçu la RIV selon les directives locales dans leurs institutions respectives, recevant une médiane de RIV de quatre cycles (entre 1 et 15) avec une activité cumulée médiane de 18 GBq (intervalle 4-85). Une chimiothérapie concomitante a été utilisée chez six patients (4%).

Sur la totalité des 114 patients évalués, 1% ont eu une réponse complète, 41% une réponse partielle, 38% une maladie stable et 20% une maladie progressive. Sur 104 patients avec une maladie évolutive documentée avant RIV, le taux de contrôle de la maladie était de 69%. La cohorte totale avait une SSP médiane de 14 mois et une SG de 29 mois. Pour les patients TNE G3 (n=58), 18 ont eu une réponse partielle (42%), 22 étaient en maladie stable (51%), et 3 en progression (7%). La SSP était de 19 mois (14.4–23.6) et la SG 44 (25.3–62.7). Une toxicité hématologique ou rénale de grade 3-4 est survenue chez 17% des patients.

Pour information, le 177Lu DOTATATE chez les patients présentant des TNE GEP de haut grade n'a pas été évalué dans l'étude de phase III Netter-1, dans laquelle uniquement les patients avec un index de Ki67 ≤20% pouvaient être inclus (72).

### Place de la RIV dans l'arsenal thérapeutique

Les NNE G3 gastro-entéropancréatiques (GEP) sont rares et de très mauvais pronostic, avec peu d'options thérapeutiques (15, 73). La majorité des patients ont des métastases au moment du diagnostic et la médiane de survie globale (SG) est inférieure à 6 mois pour tous types de patients. (1)

La chimiothérapie à base de platine était le traitement standard dans la maladie métastatique chez les NNE G3 avec des taux de réponse de 30 à 35% (TRO), survie sans progression (SSP) de 4 à 5 mois et (SG) 11 à 14 mois.

TABLEAU 1. Etudes rétrospectives récentes : chimiothérapie en 1ère ligne dans les NNE- GEP G3 métastatique (74–77)

|                                        | Chimiothérapie                         | N   | Différenciation | % RR  | % PD | PFS      | mOS                          |
|----------------------------------------|----------------------------------------|-----|-----------------|-------|------|----------|------------------------------|
| Sorbye et al<br>Cancer 2013            | Cisplatine ou carboplatine + etoposide | 252 | ?               | 31    | 36   | 4 mois   | 11 mois                      |
| Yamaguchi et al<br>Cancer Science 2014 | Cisplatine + irinotecan ou etoposide   | 250 | Faible ?        | 50/21 |      | 5,2 mois | 11,5 mois                    |
| Heetfeld et al<br>Endo Rel Cancer 2015 | Platine / etoposide                    | 113 | Faible          | 35    | 27   | 5 mois   | 16,4 mois (plusieurs stades) |
| Walter et al<br>Eur J Can 2017         | Platine / etoposide                    | 152 | Faible          | 50    | 27   | 6,2 mois | 11,6 mois                    |



Par ailleurs, la RIV n'était auparavant généralement pas recommandée pour les GEP NNEG3, basé sur un pré-supposé de faible taux d'expression des récepteurs de la somatostatine et de comportement de croissance rapide qui fut ensuite réfuté par les dernières données de Sorbye et al.<sup>3</sup>. 88% des TNE G3 ont une fixation des SRI positives. En dehors de ces schémas de traitement par chimiothérapie, il n'existait pas d'autres alternatives thérapeutiques jusqu'à la mise à jour de la nouvelle classification OMS pour les TNE.

Selon les dernières classifications de l'OMS 2019 et les conséquences sur le traitement que cela implique, la RIV peut désormais être considérée dans les TNE G3 SSR (récepteurs de la somatostatine) positives.

L'everolimus est également cité parmi les nouvelles options thérapeutiques consécutivement aux nouvelles classifications OMS 2019, mais uniquement dans les TNE GI et bronchiques.<sup>3</sup> En dehors des traitements par chimiothérapie, il n'existe que peu de possibilité de traitement pour une sous-population très rare de TNE G3 qui fixerait à l'imagerie des récepteurs à la somatostatine.

## Conclusion

De grandes études randomisées pour évaluer le bénéfice / risque des traitements ne sont souvent pas réalisables dans des maladies très rares comme pour cette sous-population de TNE mais avec un Ki67 > 20%. Seules des données rétrospectives sont pour l'instant disponibles pour définir la pertinence du traitement par RIV.

Les données prospectives font défaut (14) mais plusieurs cohortes rétrospectives mentionnées dans la revue bibliographique permettent de mettre en lumière un intérêt de ces traitements chez cette population bien spécifique et rare que sont les TNE G3 SST positives. C'est pourquoi un CPC est nécessaire à ce jour pour les patients ayant une TNE fixant intensément à l'imagerie des récepteurs de la somatostatine sur l'ensemble des sites.

De plus, selon les dernières guidelines OMS / ENETS de 2019, la RIV peut désormais être considérée dans les TNE G3 SSR (récepteurs à la somatostatine) positives.

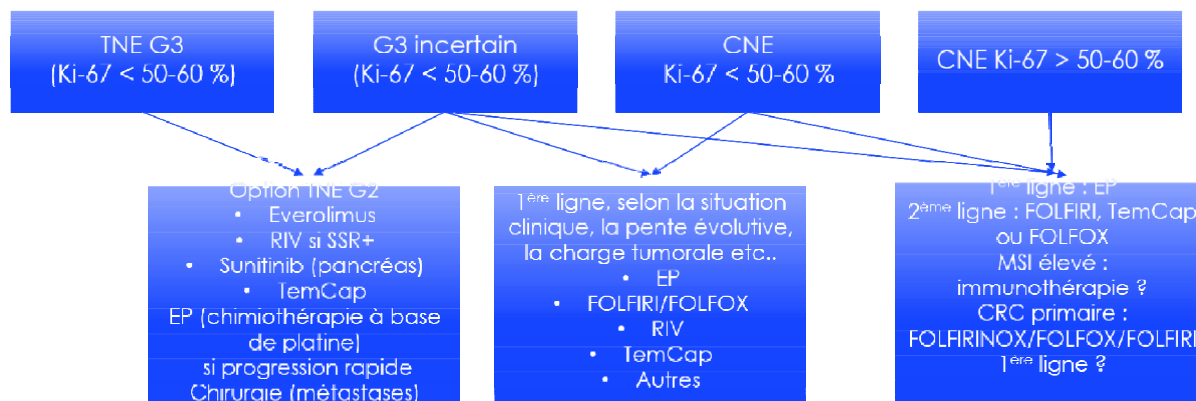


Fig.1 Algorithme de prise en charge pour les tumeurs neuroendocrines (TNE) avancées de haut grade (G3). CNE, Carcinome neuroendocrine ; RIV, radiothérapie interne vectorisée ; SSR, récepteurs à la somatostatine ; Tem/Cap, temozolomide/capecitabine ; EP, platinum/etoposide ; MSI, instabilité des micro-satellites ; CRC, cancer colorectal.

Selon les dernières classifications de l'OMS 2019 et les conséquences sur le traitement que cela implique, la RIV peut désormais être considérée dès la 1<sup>ère</sup> ligne en théorie dans les TNEG3 SSR (récepteurs à la somatostatine) positives bien différenciées.

Pour confirmer ces hypothèses de traitement en 1<sup>ère</sup> ligne uniquement par le <sup>177</sup>Lu DOTATATE, une étude est en cours d'ouverture. Netter-2 est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, réalisée en ouvert, qui sera ouverte en France et qui a pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance de <sup>177</sup>Lu DOTATATE en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement versus octréotide double dose chez les patients atteints d'une TNE GEP G2-G3 nouvellement diagnostiquée (moins de 6 mois) au stade métastatique ou inopérable. Sont prévus à l'inclusion, les patients avec un index de Ki67 compris entre 10 et 55%. Deux cent vingt-deux patients de 15 ans et plus (enfants, adultes et adultes d'âge avancé) sont prévus d'être randomisés dans l'étude. L'objectif principal de NETTER-2 est de déterminer si le <sup>177</sup>Lu DOTATATE en

association avec l'octréotide à action prolongée prolonge la SSP selon les critères RECIST 1.1 chez les patients atteints de TNE-GEP G2 et G3, en traitement de première intention par rapport au traitement à dose élevée (60 mg) d'octréotide à action prolongée. Les objectifs secondaires sont la SG, la tolérance, le taux de réponse, le taux de contrôle de la maladie, la durée de la réponse et le temps jusqu'à détérioration. Les résultats finaux ne sont pas attendus avant 2026(78).

En somme, les TNE G3 sont traitées par analogie, comme des TNE G2 plus agressives, même si les molécules disponibles n'ont été étudiées dans les phases III que pour des patients avec une TNE G1-2. Il est donc important de donner un accès, au cas par cas, aux patients bien sélectionnés ayant une TNE-G3 tout en évaluant son résultat pour confirmer qu'on retrouve les résultats rétrospectivement obtenus

## Références :

1. Jimenez C, Rohren E, Habra MA, Rich T, Jimenez P, Ayala-Ramirez M, et al. Current and future treatments for malignant pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. *Curr Oncol Rep.* août 2013;15(4):356-71.
2. Hescot S, Curras-Freixes M, Deutschbein T, van Berkel A, Vezzosi D, Amar L, et al. Prognosis of Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma (MAPP-Prono Study): A European Network for the Study of Adrenal Tumors Retrospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juin 2019;104(6):2367-74.
3. Taïeb D, Jha A, Treglia G, Pacak K. Molecular imaging and radionuclide therapy of pheochromocytoma and paraganglioma in the era of genomic characterization of disease subgroups. *Endocr Relat Cancer.* nov 2019;26(11):R627-52.
4. Zelinka T, Petrák O, Turková H, Holaj R, Štrauch B, Kršek M, et al. High Incidence of Cardiovascular Complications in Pheochromocytoma. *Horm Metab Res.* mai 2012;44(05):379-84.
5. Prejbisz A, Lenders JWM, Eisenhofer G, Januszewicz A. Cardiovascular manifestations of phaeochromocytoma. *J Hypertens.* nov 2011;29(11):2049-60.
6. van Essen M, Krenning EP, Kooij PP, Bakker WH, Feelders RA, de Herder WW, et al. Effects of therapy with [177Lu-DOTA0, Tyr3]octreotate in patients with paraganglioma, meningioma, small cell lung carcinoma, and melanoma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* oct 2006;47(10):1599-606.
7. Kong G, Grozinsky-Glasberg S, Hofman MS, Callahan J, Meirovitz A, Maimon O, et al. Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Functional Metastatic Paraganglioma and Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 01 2017;102(9):3278-87.
8. Demirci E, Kabasakal L, Toklu T, Ocak M, Şahin OE, Alan-Selcuk N, et al. 177Lu-DOTATATE therapy in patients with neuroendocrine tumours including high-grade (WHO G3) neuroendocrine tumours: response to treatment and long-term survival update. *Nucl Med Commun.* août 2018;39(8):789-96.
9. Zandee WT, Feelders RA, Smit Duijzentkunst DA, Hofland J, Metselaar RM, Oldenburg RA, et al. Treatment of inoperable or metastatic paragangliomas and pheochromocytomas with peptide receptor radionuclide therapy using 177Lu-DOTATATE. *Eur J Endocrinol.* juill 2019;181(1):45-53.
10. Vyakaranam AR, Crona J, Norlén O, Granberg D, Garske-Román U, Sandström M, et al. Favorable Outcome in Patients with Pheochromocytoma and Paraganglioma Treated with 177Lu-DOTATATE. *Cancers.* 28 juin 2019;11(7).
11. Mak IYF, Hayes AR, Khoo B, Grossman A. Peptide Receptor Radionuclide Therapy as a Novel Treatment for Metastatic and Invasive Phaeochromocytoma and Paraganglioma. *Neuroendocrinology.* 2019;109(4):287-98.
12. Satapathy S, Mittal BR, Bhansali A. « Peptide receptor radionuclide therapy in the management of advanced pheochromocytoma and paraganglioma: A systematic review and meta-analysis ». *Clin Endocrinol (Oxf).* déc 2019;91(6):718-27.
13. Niemeijer ND, Alblas G, van Hulsteijn LT, Dekkers OM, Corssmit EPM. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* nov 2014;81(5):642-51.
14. Hadoux J, Favier J, Scoazec J-Y, Leboulleux S, Al Ghuzlan A, Caramella C, et al. SDHB mutations are associated with response to temozolomide in patients with metastatic pheochromocytoma or paraganglioma. *Int J Cancer.* 1 déc 2014;135(11):2711-20.
15. van Hulsteijn LT, Niemeijer ND, Dekkers OM, Corssmit EPM. (131)I-MIBG therapy for malignant

paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). avr 2014;80(4):487-501.

16. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/209607Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/209607Orig1s000TOC.cfm) [Internet]. Disponible sur: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/209607Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/209607Orig1s000TOC.cfm)
17. Hope TA, Bodei L, Chan JA, El-Haddad G, Fidelman N, Kunz PL, et al. NANETS/SNMMI Consensus Statement on Patient Selection and Appropriate Use of 177Lu-DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. févr 2020;61(2):222-7.
18. Janssen I, Blanchet EM, Adams K, Chen CC, Millo CM, Herscovitch P, et al. Superiority of [68Ga]- DOTATATE PET/CT to Other Functional Imaging Modalities in the Localization of SDHB-Associated Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 1 sept 2015;21(17):3888-95.
19. Yadav MP, Ballal S, Bal C. Concomitant 177Lu-DOTATATE and capecitabine therapy in malignant paragangliomas. EJNMMI Res. 6 févr 2019;9(1):13.
20. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03206060> [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03206060>
21. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04106843> [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04106843>
22. <https://amavea.org/ansm-meningiome-et-androcur-etudes-epidemiologiques-et-pharmacovigilance/> <https://amavea.org/ansm-meningiome-et-androcur-etudes-epidemiologiques-et-pharmacovigilance/> [Internet]. Disponible sur: <https://amavea.org/ansm-meningiome-et-androcur-etudes-epidemiologiques-et-pharmacovigilance/>
23. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010- 2014. Neuro-Oncol. 06 2017;19(suppl\_5):v1-88.
24. Pearson BE, Markert JM, Fisher WS, Guthrie BL, Fiveash JB, Palmer CA, et al. Hitting a moving target: evolution of a treatment paradigm for atypical meningiomas amid changing diagnostic criteria. Neurosurg Focus. 2008;24(5):E3.
25. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM. Epidemiology of intracranial meningioma. Neurosurgery. déc 2005;57(6):1088-1095; discussion 1088-1095.
26. Guedj E, Graillon T, Chinot O, Taieb D. Treatment of aggressive recurrent meningiomas: spinning towards peptide receptor radionuclide therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46(3):537-8.
27. Wen PY, Quant E, Drappatz J, Beroukhim R, Norden AD. Medical therapies for meningiomas. J Neurooncol. sept 2010;99(3):365-78.
28. Kaley T, Barani I, Chamberlain M, McDermott M, Panageas K, Raizer J, et al. Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery- and radiation-refractory meningioma: a RANO review. Neuro-Oncol. juin 2014;16(6):829-40.
29. Graillon T, Romano D, Defilles C, Saveanu A, Mohamed A, Figarella-Branger D, et al. Octreotide therapy in meningiomas: in vitro study, clinical correlation, and literature review. J Neurosurg. sept 2017;127(3):660-9.
30. Barresi V, Alafaci C, Salpietro F, Tuccari G. Sstr2A immunohistochemical expression in human meningiomas: is there a correlation with the histological grade, proliferation or microvessel density? Oncol Rep. sept 2008;20(3):485-92.

31. Silva CB de O, Ongaratti BR, Trott G, Haag T, Ferreira NP, Leães CGS, et al. Expression of somatostatin receptors (SSTR1-SSTR5) in meningiomas and its clinicopathological significance. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(10):13185-92.
32. Arena S, Barbieri F, Thellung S, Pirani P, Corsaro A, Villa V, et al. Expression of somatostatin receptor mRNA in human meningiomas and their implication in in vitro antiproliferative activity. *J Neurooncol.* janv 2004;66(1-2):155-66.
33. Kunert-Radek J, Stepien H, Radek A, Pawlikowski M. Somatostatin suppression of meningioma cell proliferation in vitro. *Acta Neurol Scand.* juin 1987;75(6):434-6.
34. Rachinger W, Stoecklein VM, Terpolilli NA, Haug AR, Ertl L, Pöschl J, et al. Increased 68Ga- DOTATATE uptake in PET imaging discriminates meningioma and tumor-free tissue. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* mars 2015;56(3):347-53.
35. Afshar-Oromieh A, Wolf MB, Kratochwil C, Giesel FL, Combs SE, Dimitrakopoulou-Strauss A, et al. Comparison of 68Ga-DOTATOC-PET/CT and PET/MRI hybrid systems in patients with cranial meningioma: Initial results. *Neuro-Oncol.* févr 2015;17(2):312-9.
36. Sabet A, Ahmadzadehfard H, Herrlinger U, Wilinek W, Biersack H-J, Ezziddin S. Successful radiopeptide targeting of metastatic anaplastic meningioma: case report. *Radiat Oncol Lond Engl.* 12 août 2011;6:94.
37. Kreissl MC, Hänscheid H, Löhner M, Verburg FA, Schiller M, Lassmann M, et al. Combination of peptide receptor radionuclide therapy with fractionated external beam radiotherapy for treatment of advanced symptomatic meningioma. *Radiat Oncol Lond Engl.* 21 juin 2012;7:99.
38. Marincek N, Radojewski P, Dumont RA, Brunner P, Müller-Brand J, Maecke HR, et al. Somatostatin receptor-targeted radiopeptide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATOC in progressive meningioma: long-term results of a phase II clinical trial. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* févr 2015;56(2):171-6.
39. Seystahl K, Stoecklein V, Schüller U, Rushing E, Nicolas G, Schäfer N, et al. Somatostatin receptor- targeted radionuclide therapy for progressive meningioma: benefit linked to 68Ga-DOTATATE/-TOC uptake. *Neuro-Oncol.* 2016;18(11):1538-47.
40. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):e383-391.
41. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03971461> [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03971461>
42. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04082520> [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04082520>
43. Bodei L, Ćwikla JB, Kidd M, Modlin IM. The role of peptide receptor radionuclide therapy in advanced/metastatic thoracic neuroendocrine tumors. *J Thorac Dis.* nov 2017;9(Suppl 15):S1511-23.
44. Walter T, Lombard-Bohas C. Prise en charge des tumeurs carcinoïdes bronchopulmonaires : quelles similitudes avec les tumeurs neuroendocrines digestives ? *Hepato Gastro.* oct 2016;23:28-38.
45. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15593\\_AFINITOR\\_PIC\\_EI\\_TNE\\_Avis3\\_CT15593.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15593_AFINITOR_PIC_EI_TNE_Avis3_CT15593.pdf) [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15593\\_AFINITOR\\_PIC\\_EI\\_TNE\\_Avis3\\_CT15593.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15593_AFINITOR_PIC_EI_TNE_Avis3_CT15593.pdf)

46. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer*. 1 juill 2008;113(1):5-21.
47. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. août 2015;26(8):1604-20.
48. Robelin P, Hadoux J, Forestier J, Planchard D, Hervieu V, Berdelou A, et al. Characterization, Prognosis, and Treatment of Patients With Metastatic Lung Carcinoid Tumors. *J Thorac Oncol*. juin 2019;14(6):993-1002.
49. van Essen M, Krenning EP, Bakker WH, de Herder WW, van Aken MO, Kwekkeboom DJ. Peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-octreotate in patients with foregut carcinoid tumours of bronchial, gastric and thymic origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. août 2007;34(8):1219-27.
50. Mariniello A, Bodei L, Tinelli C, Baio SM, Gilardi L, Colandrea M, et al. Long-term results of PRRT in advanced bronchopulmonary carcinoid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mars 2016;43(3):441-52.
51. Ianniello A, Sansovini M, Severi S, Nicolini S, Grana CM, Massri K, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with (177)Lu-DOTATATE in advanced bronchial carcinoids: prognostic role of thyroid transcription factor 1 and (18)F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juin 2016;43(6):1040-6.
52. Sabet A, Haug AR, Eiden C, Auernhammer CJ, Simon B, Bartenstein P, et al. Efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-octreotate in metastatic pulmonary neuroendocrine tumors: a dual-centre analysis. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;7(2):74-83.
53. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW, et al. Long- Term Efficacy, Survival, and Safety of [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 août 2017;23(16):4617-24.
54. Naraev BG, Ramirez RA, Kendi AT, Halfdanarson TR. Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Patients With Advanced Lung Carcinoids. *Clin Lung Cancer*. 2019;20(3):e376-92.
55. Référentiel AURA Tumeurs neuro-endocrines du thorax 2019 [Internet]. Disponible sur: [http://reseau-cancerologie-grand-est.fr/wp-content/uploads/2019/03/TNE\\_2019\\_VDEF.pdf](http://reseau-cancerologie-grand-est.fr/wp-content/uploads/2019/03/TNE_2019_VDEF.pdf)
56. Shah MH, Goldner WS, Halfdanarson TR, Bergsland E, Berlin JD, Halperin D, et al. NCCN Guidelines Insights: Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2018. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2018;16(6):693-702.
57. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):172-85.
58. Filosso PL, Yao X, Ahmad U, Zhan Y, Huang J, Ruffini E, et al. Outcome of primary neuroendocrine tumors of the thymus: a joint analysis of the International Thymic Malignancy Interest Group and the European Society of Thoracic Surgeons databases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. janv 2015;149(1):103-109.e2.
59. Cottreau AS, Bricaire L, Arrondeau J, Dechmi A, Montravers F, Coriat R, et al. Prolonged response to <sup>177</sup>Lu-DOTATATE therapy of a bone marrow infiltration in a refractory thymic neuro endocrine tumor. *Invest New Drugs*. 24 oct 2019;
60. Sorbye H, Baudin E, Perren A. The Problem of High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors, Neuroendocrine Carcinomas, and Beyond. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(3):683-98.

61. Klöppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visc Med.* oct 2017;33(5):324-30.
62. Dasari A, Mehta K, Byers LA, Sorbye H, Yao JC. Comparative study of lung and extrapulmonary poorly differentiated neuroendocrine carcinomas: A SEER database analysis of 162,983 cases. *Cancer.* 15 2018;124(4):807-15.
63. La Rosa S, Inzani F, Vanoli A, Klersy C, Dainese L, Rindi G, et al. Histologic characterization and improved prognostic evaluation of 209 gastric neuroendocrine neoplasms. *Hum Pathol.* oct 2011;42(10):1373-84.
64. Chiaravalli AM, Furlan D, Facco C, Tibiletti MG, Dionigi A, Casati B, et al. Immunohistochemical pattern of hMSH2/hMLH1 in familial and sporadic colorectal, gastric, endometrial and ovarian carcinomas with instability in microsatellite sequences. *Virchows Arch Int J Pathol.* janv 2001;438(1):39-48.
65. Durrleman S, Simon R. Flexible regression models with cubic splines. *Stat Med.* mai 1989;8(5):551-61.
66. La Rosa S, Klersy C, Uccella S, Dainese L, Albarello L, Sonzogni A, et al. Improved histologic and clinicopathologic criteria for prognostic evaluation of pancreatic endocrine tumors. *Hum Pathol.* janv 2009;40(1):30-40.
67. Milione M, Maisonneuve P, Spada F, Pellegrinelli A, Spaggiari P, Albarello L, et al. The Clinicopathologic Heterogeneity of Grade 3 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Morphological Differentiation and Proliferation Identify Different Prognostic Categories. *Neuroendocrinology.* 2017;104(1):85-93.
68. Nicolini S, Severi S, Ianniello A, Sansovini M, Ambrosetti A, Bongiovanni A, et al. Investigation of receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE in patients with GEP-NEN and a high Ki-67 proliferation index. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(6):923-30.
69. Thang SP, Lung MS, Kong G, Hofman MS, Callahan J, Michael M, et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) grade 3 (G3) neuroendocrine neoplasia (NEN) - a single-institution retrospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* févr 2018;45(2):262-77.
70. Zhang J, Kulkarni HR, Singh A, Niepsch K, Müller D, Baum RP. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Grade 3 Neuroendocrine Neoplasms: Safety and Survival Analysis in 69 Patients. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2019;60(3):377-85.
71. Carlsen EA, Fazio N, Granberg D, Grozinsky-Glasberg S, Ahmadzadehfar H, Grana CM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in gastroenteropancreatic NEN G3: a multicenter cohort study. *Endocr Relat Cancer.* 01 2019;26(2):227-39.
72. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 12 2017;376(2):125-35.
73. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedenmann B, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):186-94.
74. Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, Klimstra DS, Yao JC. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer.* 15 sept 2014;120(18):2814-23.
75. Yamaguchi T, Machida N, Morizane C, Kasuga A, Takahashi H, Sudo K, et al. Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system. *Cancer Sci.* sept 2014;105(9):1176-81.

76. Heetfeld M, Chougnet CN, Olsen IH, Rinke A, Borbath I, Crespo G, et al. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer*. août 2015;22(4):657-64.
77. Walter T, Tougeron D, Baudin E, Le Malicot K, Lecomte T, Malka D, et al. Poorly differentiated gastro- entero- pancreatic neuroendocrine carcinomas: Are they really heterogeneous? Insights from the FFCD- GTE national cohort. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2017;79:158-65.
78. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03972488> [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03972488>



## **ANNEXE IVa : Note d'information à l'attention des patients**

A remettre au patient avant toute prescription dans le cadre du  
**CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE de LUTATHERA**

Dans le cas où le patient est dans l'incapacité de prendre connaissance de cette note d'information, celle-ci est remise à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance désignée.

Votre médecin vous a proposé un traitement par LUTATHERA dans le cadre d'un CPC.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- des informations générales sur les cadres de prescription compassionnelle (CPC)
- des informations sur le médicament, notamment sur ses effets indésirables
- les modalités de signalement des effets indésirables par le patient
- une information relative au traitement de vos données à caractère personnel (information destinée au patient).

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

### **1. Informations générales sur les cadres de prescription compassionnelle (CPC)**

Le cadre de prescription compassionnelle (CPC) est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable.

Dans ce cadre, LUTATHERA est disponible pour le traitement de plusieurs situations :

- Phéochromocytome/paragangliome (PPGL) métastatique ou localement avancé inopérable, progressif ou de forme sécrétante non contrôlée
- Carcinoïde bronchique, métastatique ou localement avancée inopérable, progressif ou de forme sécrétante non contrôlée.
- Tumeur neuroendocrine thymique, métastatique ou localement avancée inopérable, progressive ou de forme sécrétante non contrôlée.
- Autre tumeur neuroendocrine (TNE) y compris une TNE de primitif inconnu, métastatique ou localement avancée inopérable, progressive ou de forme sécrétante non contrôlée.
- Méningiome de tous grades exprimant les récepteurs de la somatostatine de type 2 lors de l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine.

L'utilisation du LUTATHERA et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole de suivi validé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les données concernant les patients traités dans ce contexte seront collectées et feront l'objet de rapports périodiques à l'ANSM, qui assure une surveillance nationale de l'utilisation du LUTATHERA en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de POITIERS en charge du suivi national. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

## Informations sur LUTATHERA

Vous trouverez dans chaque boîte de médicament, la notice destinée au patient. Elle est également consultable sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

Par ailleurs, avant de débuter le traitement par LUTATHERA, votre médecin vous remettra un guide qui contient des informations au sujet du traitement et de sa procédure d'administration ; des informations sur les précautions que vous devez prendre avant, pendant et après la procédure d'administration, à l'hôpital et à la maison, pour limiter l'exposition inutile de vous-même et de votre entourage aux rayonnements, et des informations concernant les effets indésirables graves pouvant être causés par la radiothérapie vectorisée.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à l'AMM, la sécurité et l'efficacité de LUTATHERA dans les différentes situations du CPC sont seulement présumées à ce jour mais ne sont pas démontrées. Le but de ce CPC est de vous permettre de bénéficier de ce traitement en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel des données personnelles concernant votre santé, le traitement et ses effets sur vous seront collectées. Toutes ces données seront analysées. Ce suivi devrait donc aussi permettre de s'assurer que les bénéfices de ce traitement dans ces indications restent présumés supérieurs aux risques potentiellement encourus.

## 2. Information relative au traitement de vos données à caractère personnel (CF annexe IVb)

Dans le cadre de ce protocole, votre médecin prescripteur devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur votre maladie, son diagnostic et votre traitement par LUTATHERA, sa posologie, les traitements associés, l'existence ou non d'effets indésirables nécessitant ou non l'arrêt du traitement. Toutes ces informations confidentielles seront rendues anonymes avant toute exploitation. Ainsi, pour tout document vous concernant, vous ne serez identifié que par la première lettre de votre nom et par la première lettre de votre prénom ainsi que par votre mois et votre année de naissance.

À partir de ces informations confidentielles, un code (numéro de patient) sera généré par le laboratoire Advanced Accelerator Applications, aux fins de traitement et d'analyse des données. Le laboratoire Advanced Accelerator Applications n'aura à aucun moment accès à votre identité. Seul votre médecin prescripteur et le radio-pharmacien conserveront une liste de correspondance permettant de relier ce code à votre identité. Seules les informations qui sont à la fois nécessaires et requises par le protocole du CPC seront recueillies et transmises au laboratoire Advanced Accelerator Applications par votre médecin.

Vos données personnelles seront traitées dans l'intérêt public dans le cadre de la gestion des documents de début du traitement et des contacts relatifs à ce CPC. Le laboratoire Advanced Accelerator Applications qui commercialise le médicament est responsable de ce traitement.

Le traitement de vos données à caractère personnel a pour finalité la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, au début, au suivi et à l'arrêt des prescriptions du LUTATHERA dans le cadre du présent CPC.

Il est justifié par l'intérêt public qui s'attache pour le laboratoire Advanced Accelerator Applications à assurer la sécurité des médicaments et sur le respect de ses obligations légales telles que prévues par le Code de la santé publique.

Le laboratoire Advanced Accelerator Applications s'engage à respecter les exigences du Règlement 2016/679/UE du 27 avril 2016 (dit RGPD) et de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 « Informatique et Libertés » modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018 en ce qui concerne le traitement des données personnelles et la libre circulation de ces données. Vos données seront traitées conformément à la réglementation en vigueur.

Vos données personnelles peuvent être envoyées à des prestataires de service approuvés ou à d'autres filiales du laboratoire Advanced Accelerator Applications situées à l'intérieur ou à l'extérieur de l'Union européenne, en particulier aux fins d'hébergement des données, de gestion administrative ou d'analyse des résultats du CPC, dans le cadre et la limite de leurs fonctions et dans les conditions définies par le contrat les liant au responsable de traitement.

Ont accès aux données traitées les services suivants du laboratoire Advanced Accelerator Applications :

- le pharmacien responsable ou son représentant ainsi que toute personne dûment habilitée et placée sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;

- le responsable de la pharmacovigilance ainsi que les collaborateurs placés sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres des services en charge des affaires médicales, de la recherche et du développement, des affaires réglementaires, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres du service des audits peuvent, de façon ponctuelle et motivée, avoir accès à ces données pour vérifier le respect des exigences réglementaires et des procédures internes, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne.

Ces données pourront également être envoyées aux institutions compétentes de l'Union européenne, aux organisations publiques nationales ou locales responsables de la surveillance des médicaments dans le cadre des CPC, dans le cadre de leurs missions définies par les textes, notamment l'ANSM, centres régionaux de pharmacovigilance et des centres antipoison sous des conditions garantissant leur confidentialité. Par contre, le laboratoire Advanced Accelerator Applications qui est le responsable des données déterminera les fins et les moyens de traitement de vos données personnelles conformément aux exigences légales relatives aux CPC.

Les données du CPC sont susceptibles d'être analysées et de faire l'objet de publications scientifiques. Toutefois, ces publications ne comportent en aucun cas des données identifiantes.

En application du Règlement 2016/679/UE du 27 avril 2016 (dit RGPD) et de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 « Informatique et Libertés » modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018), vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, d'opposition et de suppression des données vous concernant. Vous bénéficiez d'un droit d'opposition pour des raisons tenant à votre situation particulière et d'un droit à la limitation du traitement. Vous pouvez également définir des directives sur le sort de vos données après votre décès.

Si vous souhaitez exercer l'un des droits décrits ci-dessus, il convient de vous rapprocher de votre médecin prescripteur. En effet, le laboratoire Advanced Accelerator Applications ne dispose pas de votre identité. Toutefois, veuillez noter que certains de ces droits, notamment le droit à l'effacement, pourront être limités par certaines obligations légales auxquelles est tenue le laboratoire Advanced Accelerator Applications dans le cadre de la gestion de ce CPC.

Enfin, vous disposez également du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en ligne <https://www.cnil.fr> ou par courrier postal au 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07.

Vous pouvez contacter le représentant de la protection des données du laboratoire Advanced Accelerator Applications :

- à l'adresse postale suivante : 20 rue Diesel 01630 Saint-Genis- Pouilly, France.
- à l'adresse courriel suivante : [dataprivacy.aaa@novartis.com](mailto:dataprivacy.aaa@novartis.com)

#### Durée de conservation

Les données seront conservées dans la limite de deux ans suivant la soumission à l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse par le laboratoire Advanced Accelerator Applications.

Ces données sont ensuite archivées en base intermédiaire pendant la durée de l'AMM du LUTATHERA et jusqu'à dix ans après l'expiration de cette autorisation.

### **3. Modalités de signalement des effets indésirables par le patient**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié au médicament soit directement sur le site [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr), soit à l'aide du formulaire de signalement par les patients à transmettre au CRPV dont vous dépendez géographiquement. Le formulaire et les coordonnées des CRPV sont disponibles sur le site internet de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr), rubrique déclarer un effet indésirable).

Votre déclaration doit préciser que vous êtes pris en charge dans le cadre d'un CPC. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

## **ANNEXE IVb : Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le cadre du CPC de LUTATHERA**

Information relative au traitement des données à caractère personnel

Dans le cadre de la prescription ou de la dispensation du LUTATHERA, vous recueillez des informations sur les patients dont vous assurez le suivi et en particulier sur la sécurité d'emploi du médicament.

Les données de suivi de vos patients seront transmises au laboratoire Advanced Accelerator Applications qui exploite ce médicament.

A cette occasion, vos données seront collectées et traitées par le laboratoire Advanced Accelerator Applications en qualité de responsable de traitement et feront l'objet d'un traitement informatisé.

Le laboratoire Advanced Accelerator Applications traite vos données en conformité avec le Règlement 2016/679/UE du 27 avril 2016 (dit RGPD) et de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 «Informatique et Libertés » modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018). Dans ce cadre, le laboratoire Advanced Accelerator Applications a désigné un délégué à la protection des données personnelles que vous pouvez contacter :

- à l'adresse postale suivante : 20 rue Diesel 01630 Saint-Genis-Pouilly, France
- à l'adresse courriel suivante : [dataprivacy.aaa@novartis.com](mailto:dataprivacy.aaa@novartis.com)

### **Finalité**

Le traitement de vos données à caractère personnel a pour finalité la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, à l'initiation, au suivi et à l'arrêt des prescriptions du LUTATHERA dans le cadre du présent CPC.

Il est justifié par l'intérêt public qui s'attache pour le laboratoire Advanced Accelerator Applications à assurer la sécurité des médicaments et sur le respect de ses obligations légales prévues par le Code de la santé publique.

### **Quelles sont les données collectées**

Le laboratoire Advanced Accelerator Applications collectera des données permettant de vous identifier comprenant : nom, prénom, courriel, spécialité, numéro d'inscription au répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS), et coordonnées professionnelles.

En outre, le laboratoire Advanced Accelerator Applications collecte les données des patients dans la limite du protocole autorisé par l'ANSM. Ces données sont celles transmises par vos soins ainsi que par les différents professionnels de santé impliqués. Le laboratoire Advanced Accelerator Applications n'accède en aucun cas à des données permettant d'identifier directement vos patients. Les patients pour lesquels LUTATHERA a été prescrit recevront de votre part l'information adaptée à leur prise en charge (Note d'information aux patients, Annexe IVa)

### **Les destinataires**

Les données sont partagées entre les professionnels de santé qui sont impliqués dans la prescription et la délivrance du LUTATHERA dans le cadre du présent CPC.

Ont accès aux données traitées les services suivants du laboratoire Advanced Accelerator Applications :

- le pharmacien responsable ou son représentant ;
- le responsable de la pharmacovigilance ainsi que les collaborateurs placés sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres des services en charge des affaires médicales, de la recherche et du développement, des affaires réglementaires, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres du service des audits peuvent, de façon ponctuelle et motivée, avoir accès à ces données pour vérifier le respect des exigences réglementaires et des procédures internes, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne.

Peuvent également être destinataires des données :

- les prestataires de services intervenant dans la mise en œuvre du CPC, dans le cadre et la limite de leurs fonctions et dans les conditions définies par le contrat les liant au responsable de traitement ;

- les autres sociétés du groupe auquel appartient le laboratoire Advanced Accelerator Applications ;
- les institutions compétentes de l'Union européenne, nationales ou locales en charge de la surveillance des médicaments sous CPC, dans le cadre de l'exercice de leurs missions telles que définies par les textes, notamment l'ANSM, les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres anti-poison.

Les données du CPC seront analysées et pourront faire l'objet de publications scientifiques. Toutefois, ces publications ne comportent en aucun cas des données identifiantes.

### **L'exercice de vos droits individuels**

Vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, d'opposition et de suppression des données qui vous concernent. .

Vous pourrez exercer vos droits auprès du laboratoire Advanced Accelerator Applications par email à l'adresse suivante [dataprivacy.aaa@novartis.com](mailto:dataprivacy.aaa@novartis.com) ou par courrier à l'adresse suivante : Advanced Accelerator Applications – Délégué à la Protection des Données, 20 Rue Diesel 01630 Saint-Genis-Pouilly, France

Enfin, vous disposez également du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en ligne ou par courrier postal au 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07.

Concernant les droits dont bénéficient les patients, ceux-ci devront les exercer par votre intermédiaire dans la mesure où le laboratoire Advanced Accelerator Applications ne détient aucune donnée permettant d'identifier le patient.

### **Durée de conservation**

Vos données seront conservées dans la limite de deux ans suivant la soumission à l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse par le laboratoire Advanced Accelerator Applications.

Ces données sont ensuite archivées en base intermédiaire pendant la durée de l'AMM du LUTATHERA et jusqu'à dix ans après l'expiration de cette autorisation.

### **Transferts hors de l'Union européenne**

Par dérogation aux règles régissant les transferts, le laboratoire Advanced Accelerator Applications peut être amené à transférer vos données à des autorités publiques sanitaires situées hors de l'Union européenne seulement si ce transfert est justifié par un motif important d'intérêt public reconnu par le droit de l'Union.

## **ANNEXE V : Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables et de déclaration d'exposition au cours de la grossesse**

### **Qui déclare ?**

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peuvent déclarer les effets indésirables que le patient ou son entourage suspectent d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement.

### **Que déclarer ?**

Tous les effets indésirables, y compris en cas de manque d'efficacité, surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, de grossesse, d'allaitement, d'exposition professionnelle et de décès.

Il est en outre vivement recommandé de déclarer au CRPV toute exposition au cours de la grossesse, même sans effet indésirable.

### **Quand déclarer ?**

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

### **Comment déclarer ?**

#### Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait directement sur le site [signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr) ou à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable disponible sur le site de l'ANSM [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) (rubrique Déclarer un effet indésirable). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre du CPC.

#### Pour les patients :

La déclaration se fait directement sur le site [signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr) ou à l'aide du formulaire de signalement patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament disponible sur le site Internet de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) (rubrique Déclarer un effet indésirable). La prescription de LUTATHERA dans le cadre du CPC doit être précisée.

### **A qui déclarer ?**

Tout effet indésirable est rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance dont dépend géographiquement le prescripteur ou le patient en utilisant le formulaire d'effet indésirable correspondant.

Les coordonnées des centres régionaux de Pharmacovigilance sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) (rubrique Déclarer un effet indésirable). Si le signalement a été effectué via le portail internet [signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr), il sera automatiquement pris en compte et ne nécessitera pas d'envoi au CRPV.

En cas d'exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable, contacter le CRPV dont vous dépendez géographiquement pour la déclaration.

## **ANNEXE VI : Dispositions législatives et réglementaires relatives aux cadres de prescription compassionnelle (CPC)**

### **Généralités**

L'article L.5121-12-1 III du Code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer un CPC afin de sécuriser la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, dans une indication non conforme à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable.

Le CPC a pour objet de sécuriser la prescription d'un médicament non conforme à son AMM et permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription dans le cadre d'un CPC en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une Autorisation d'accès précoce (AAP) dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées. Le prescripteur peut ainsi recourir au médicament dans le cadre du CPC pour répondre aux besoins spéciaux de son patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

Il peut s'accompagner le cas échéant d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée permettant de recueillir davantage d'informations sur l'efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d'utilisation ou les caractéristiques de la population de patients concernée.

Le CPC peut être modifié, suspendu ou retiré par l'ANSM si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

### **Engagement des médecins**

Les médecins qui décident de prescrire LUTATHERA dans le cadre du CPC s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à ce CPC et notamment :

- à informer le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels, en lui remettant la note d'information (cf. Annexe IVa).
- à informer le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie et à mentionner sur l'ordonnance « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché »,
- le cas échéant, à collecter et transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patients conformément au protocole de suivi.

### **Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients**

Le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités (cf. Annexe I).

Il décrit également les modalités de recueil des données issues de ce suivi et les conditions réelles d'utilisation du médicament (cf. Annexe I).

Le protocole de suivi comporte les documents suivants :

- Une fiche d'initiation du traitement, une fiche de suivi et une fiche d'arrêt de traitement dans le cadre du CPC (cf. Annexe II).
- Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité de LUTATHERA dans le cadre du CPC (cf. Annexe III).
- Une note d'information à destination des patients sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre du CPC (cf. Annexe IVa). Le patient peut également consulter la notice annexée à l'AMM, présente dans les boîtes et également consultable sur le site internet suivant : <http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr/>
- Une note d'information à destination des professionnels de santé (cf. Annexe IVb).

- Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables (cf. Annexe V).

Le protocole de suivi et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) – rubrique activités, CPC). Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés par le laboratoire.

### **Exploitation des données**

L'ensemble des données collectées par les prescripteurs dans le cadre du CPC seront recueillies et analysées par le laboratoire et des rapports de synthèse sont transmis à l'ANSM tous les 6 mois pendant la première année, puis annuellement. L'ANSM assure une surveillance nationale de l'utilisation de LUTATHERA en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Poitiers. Les données seront collectées et envoyées jusqu'à la fin de traitement du dernier patient inclus dans le cadre du CPC.

Les données collectées par le laboratoire concernent notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- les données d'efficacité et de sécurité (données de pharmacovigilance) ;
- ainsi que toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament dans l'indication du CPC en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Un résumé de ces rapports est diffusé par l'ANSM sur son site Internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).