

CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (CPC)

LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion

RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE N°4

Période du 07.10.2024 au 06.10.2025

I. INTRODUCTION

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a élaboré un cadre de prescription compassionnelle (CPC) pour LUTATHERA, 370 MBq/mL, solution pour perfusion, dans les indications suivantes :

- 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 par tomographie par émission de positons (TEP) des récepteurs de la somatostatine, en relation avec les résultats de la TEP au 2-désoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) et/ou à la fluorodopa (FDOPA) et après échec ou contre-indication d'un traitement par métaiodobenzylguanidine-(I131) et sur proposition de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire nationale COMETE. **(Indication 1)**
- Tumeur neuroendocrine (TNE) bronchique, 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 après échec ou contre-indication d'un traitement par évérolimus et sur proposition de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire nationale RENATEN. **(Indication 2)**
- 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 Réunion de Concertation Pluridisciplinaire nationale RENATEN. **(Indication 3)**
- Tumeur neuroendocrine y compris une TNE de primitif inconnu, NE correspondant PAS à l'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) à savoir les tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE GEP), 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 Réunion de Concertation Pluridisciplinaire nationale RENATEN. **(Indication 4)**
- 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 œuvre (lésions multiples, lésions inaccessibles), sur proposition de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire nationale OMEGA. **(Indication 5).**

La mise à disposition de ce médicament dans le cadre de prescription compassionnelle a démarré le 7 avril 2022. Ce résumé du 4^{ème} rapport de synthèse couvre la période du 7 octobre 2024 au 6 octobre 2025.

II. DONNEES RECUEILLIES

II.1. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Période

- 72 patients ont été inclus (fiche d'initiation et indication complétées) dans le CPC conformément aux indications du CPC :
 - 4 patients (5,6 %) dans l'indication 1 (Phéochromocytome/paragangliome (PPGL)),
 - 14 patients (19,4 %) dans l'indication 2 (TNE bronchique),
 - 3 patients (4,2 %) dans l'indication 3 (TNE thymique),
 - 33 patients (45,8 %) dans l'indication 4 (Autre TNE),
 - 18 patients (25,0 %) dans l'indication 5 (Méningiome).

Cumul

- 303 patients ont été inclus dans le CPC conformément aux indications du CPC :
 - 16 patients (5,3 %) dans l'indication 1 (Phéochromocytome/paragangliome (PPGL)),
 - 72 patients (23,8 %) dans l'indication 2 (TNE bronchique),
 - 6 patients (2,0 %) dans l'indication 3 (TNE thymique),
 - 117 patients (38,6 %) dans l'indication 4 (Autre TNE),
 - 92 patients (30,4 %) dans l'indication 5 (Méningiome).
- Des données de suivi ont été reçues pour 247 patients, 724 fiches de suivi (244 post-cycle 1, 199 post-cycle 2, 158 post-cycle 3 et 123 post-cycle 4) et 160 fiches de fin de traitement.
- A ce stade, 168 patients ont arrêté définitivement le traitement, les arrêts sont majoritairement des arrêts car « Toutes les visites et administrations prévues ont été effectuées » (128 patients, 76 %) et pour progression de la maladie (19 patients, 11 %).

Sur la période cumulée, pour les 167 patients ayant eu les 4 injections ou pour lesquels une fiche de fin de traitement a été transmise, et pour lesquels toutes les informations étaient disponibles, les durées d'exposition médianes étaient les suivantes :

- Indication 1 : 5,9 mois (min : 0, max : 6) ;
- Indication 2 : 5,5 mois (min : 0, max : 18) ;
- Indication 3 : 5,7 mois (min : 0, max : 6) ;
- Indication 4 : 5,5 mois (min : 0, max : 8) ;
- Indication 5 : 5,5 mois (min : 0, max : 9).

Le pourcentage de données manquantes est en moyenne de 7,51 %.

Caractéristiques générales des patients

Les caractéristiques générales des patients inclus dans le CPC sont présentées ci-après :

Période

		Indication 1 N = 4	Indication 2 N = 14	Indication 3 N = 3	Indication 4 N = 33	Indication 5 N = 18
Sexe	N	4	14	3	33	18
	Féminin	0 (0 %)	4 (29 %)	0 (0 %)	25 (76 %)	7 (39 %)
	Masculin	4 (100 %)	10 (71 %)	3 (100 %)	8 (24 %)	11 (61 %)
Âge à l'inclusion (années)	N	4	14	3	33	18
	Moyenne $\pm$ ET	53.9 $\pm$ 14.7	69.7 $\pm$ 7.1	59.0 $\pm$ 12.5	57.7 $\pm$ 12.0	65.0 $\pm$ 10.9
	Médiane	48.0	69.1	59.4	55.8	64.7
	Q1 ; Q3	44.8 ; 63.0	64.3 ; 73.6	46.3 ; 71.3	48.4 ; 68.6	59.3 ; 71.2
	Min ; Max	44 ; 75	57 ; 82	46 ; 71	37 ; 82	44 ; 86

Cumul

		Indication 1 N = 16	Indication 2 N = 72	Indication 3 N = 6	Indication 4 N = 117	Indication 5 N = 92
Sexe	N	16	72	6	117	92
	Féminin	5 (31 %)	25 (35 %)	0 (0 %)	75 (64 %)	49 (53 %)
	Masculin	11 (69 %)	47 (65 %)	6 (100 %)	42 (36 %)	43 (47 %)
Âge à l'inclusion (années)	N	16	72	6	117	92
	Moyenne $\pm$ ET	56.5 $\pm$ 15.7	68.4 $\pm$ 9.7	59.2 $\pm$ 9.2	59.7 $\pm$ 13.6	64.3 $\pm$ 12.4
	Médiane	47.4	70.2	59.5	61.2	64.2
	Q1 ; Q3	44.1 ; 72.1	63.3 ; 75.3	51.8 ; 67.0	50.8 ; 69.6	57.3 ; 74.0
	Min ; Max	42 ; 83	34 ; 83	46 ; 71	24 ; 86	29 ; 89

Caractéristiques de la maladie

Caractéristiques générales de la maladie à l'initiation du traitement

Période

- **Indication 1 (Phéochromocytome/paragangliome (PPGL)) : 4 patients**

Score PASS (N = 2)	Stade actuel (N = 4)	Cœur carcinoïde (N = 3)	Ki-67 (en %) (N = 2)
≤ 3 1 (50 %)	Métastatique à distance 3 (75 %)	Non 2 (67 %)	Moyenne $\pm$ ET 1.0 $\pm$ 0.0
≥ 4 1 (50 %)	Localement avancé 1 (25 %)	Non applicable 1 (33 %)	Médiane 1.0
			Q1, Q3 1.0 ; 1.0
			Min ; Max 1 ; 1

○ **Indication 2 (TNE bronchique) : 14 patients**

Type (N = 14)	Stade actuel (N = 14)	Cœur carcinoïde (N = 14)	Ki-67 (en %) (N = 14)
Typique 4 (29 %)	Métastatique à distance 14 (100 %)	Oui 1 (7 %)	Moyenne ± ET 8.8 ± 6.5
Atypique 10 (71 %)	Localement avancé 0 (0 %)	Non 10 (71 %)	Médiane 6.0
		Non applicable 2 (14 %)	Q1, Q3 5.0 ; 10.0
		Non connu 1 (7 %)	Min ; Max 1 ; 25

○ **Indication 3 (TNE thymique) : 3 patients**

Type (N = 3)	Stade actuel (N = 3)	Cœur carcinoïde (N = 3)	Ki-67 (en %) (N = 3)
Typique 0 (0 %)	Métastatique à distance 2 (67 %)	Oui 0 (0 %)	Moyenne ± ET 12.3 ± 9.3
Atypique 3 (100 %)	Localement avancé 1 (33 %)	Non 2 (67 %)	Médiane 15.0
		Non applicable 1 (33 %)	Q1, Q3 2.0 ; 20.0
		Non connu 0 (0 %)	Min ; Max 2 ; 20

○ **Indication 4 (Autre TNE) : 33 patients**

Pour cette indication, les localisations du primitif sont variées :

- le pancréas (23 patients, 70 %)
- le rein (2 patients, 6 %)
- le tube digestif (5 patients, 15 %)
- inconnue (3 patients, 9 %).

Grade OMS (N = 33)	Stade actuel (N = 33)	Cœur carcinoïde (N = 31)	Ki-67 (en %) (N = 32)
G1 1 (3 %)	Métastatique à distance 33 (100 %)	Oui 1 (3 %)	Moyenne ± ET 24.4 ± 14.4
G2 7 (21 %)	Localement avancé 0 (0 %)	Non 22 (71 %)	Médiane 23.0
G3 25 (76 %)		Non applicable 8 (26 %)	Q1, Q3 16.5 ; 29.0
		Non connu 0 (0 %)	Min ; Max 1 ; 60

○ **Indication 5 (Méningiome) : 18 patients**

Grade OMS (N = 16)	Stade actuel (N = 18)	Cœur carcinoïde (N = 16)	Ki-67 (en %) (N = 13)
G1 8 (50 %)	Métastatique à distance 0 (0 %)	Oui 0 (0 %)	Moyenne ± ET 6.9 ± 5.8
G2 7 (44 %)	Localement avancé 18 (100 %)	Non 6 (38 %)	Médiane 5.0
G3 1 (6 %)		Non applicable 10 (63 %)	Q1, Q3 2.0 ; 10.0
		Non connu 0 (0 %)	Min ; Max 0 ; 18

Cumul

- **Indication 1 (Phéochromocytome/paragangliome (PPGL)) : 16 patients**

Score PASS (N = 7)	Stade actuel (N = 16)	Cœur carcinoïde (N = 15)	Ki-67 (en %) (N = 12)
≤ 3 1 (14 %)	Métastatique à distance 12 (75 %)	Oui 2 (13 %)	Moyenne ± ET 15.3 ± 20.4
≥ 4 6 (86 %)	Localement avancé 4 (25 %)	Non 11 (73 %)	Médiane 7.0
		Non applicable 1 (7 %)	Q1, Q3 1.0 ; 22.5
		Non connu 1 (7 %)	Min ; Max 0 ; 63

- **Indication 2 (TNE bronchique) : 72 patients**

Type (N = 71)	Stade actuel (N = 72)	Cœur carcinoïde (N = 70)	Ki-67 (en %) (N = 71)
Typique 30 (42 %)	Métastatique à distance 70 (97 %)	Oui 4 (6 %)	Moyenne ± ET 8.6 ± 8.6
Atypique 41 (58 %)	Localement avancé 2 (3 %)	Non 52 (74 %)	Médiane 5.0
		Non applicable 8 (11 %)	Q1, Q3 3.0 ; 10.0
		Non connu 6 (9 %)	Min ; Max 0 ; 50

- **Indication 3 (TNE thymique) : 6 patients**

Type (N = 6)	Stade actuel (N = 6)	Cœur carcinoïde (N = 6)	Ki-67 (en %) (N = 6)
Typique 0 (0 %)	Métastatique à distance 5 (83 %)	Oui 0 (0%)	Moyenne ± ET 11.5 ± 9.9
Atypique 6 (100 %)	Localement avancé 1 (17 %)	Non 4 (67%)	Médiane 10.0
		Non applicable 2 (33%)	Q1, Q3 2.0 ; 20.0
		Non connu 0 (0%)	Min ; Max 2 ; 25

- **Indication 4 (Autre TNE) : 117 patients**

Pour cette indication, les localisations du primitif sont variées :

- le pancréas (66 patients, 56 %)
- le tube digestif (11 patients, 9 %)
- le rein (7 patients, 6 %)
- le pré-sacré (3 patients, 3 %)
- l'hypophyse (2 patients, 2 %)
- l'estomac (1 patient, 1 %)
- l'endomètre (1 patient, 1 %)
- la fente olfactive (1 patient, 1 %)
- la peau (1 patient, 1 %)
- le foie (1 patient, 1 %)
- l'intestin grêle (1 patient, 1 %)
- la thyroïde (1 patient, 1 %)
- une tumeur fibreuse à la jambe gauche (1 patient, 1 %)
- l'ovaire (1 patient, 1 %)
- l'épiglote (1 patient, 1 %)
- inconnue (18 patients, 15 %).

Grade OMS (N = 117)		Stade actuel (N = 116)		Cœur carcinoïde (N = 107)		Ki-67 (en %) (N = 116)	
G1	11 (9 %)	Métastatique à distance	114 (98 %)	Oui	4 (4 %)	Moyenne ± ET	24.5 ± 16.1
G2	25 (21 %)	Localement avancé	2 (2 %)	Non	73 (68 %)	Médiane	24.0
G3	81 (69 %)			Non applicable	26 (24 %)	Q1, Q3	15.0 ; 30.5
				Non connu	4 (4 %)	Min ; Max	0 ; 80

○ **Indication 5 (Méningiome) : 92 patients**

Grade OMS (N = 90)		Stade actuel (N = 83)		Cœur carcinoïde (N = 81)		Ki-67 (en %) (N = 74)	
G1	27 (30 %)	Métastatique à distance	3 (4 %)	Oui	0 (0 %)	Moyenne ± ET	10.9 ± 12.7
G2	51 (57 %)	Localement avancé	80 (96 %)	Non	23 (28 %)	Médiane	9.5
G3	12 (13 %)			Non applicable	58 (72 %)	Q1, Q3	3.0 ; 15.0
				Non connu	0 (0 %)	Min ; Max	0 ; 90

Examen clinique à l'initiation du traitement

La présence d'un syndrome sécrétoire à l'initiation du traitement par type d'indication est présentée dans les tables suivantes :

Période

		Indication 1 N = 4	Indication 2 N = 14	Indication 3 N = 3	Indication 4 N = 33	Indication 5 N = 18
Syndrome sécrétoire	N	4	13	3	33	18
	Données manquantes	0	1	0	0	0
	Non	3 (75 %)	11 (85 %)	3 (100 %)	27 (82 %)	17 (94 %)
	Oui	1 (25 %)	2 (15 %)	0 (0 %)	6 (18 %)	1 (6 %)*

*Il n'y a pas de syndrome sécrétoire pour les méningiomes, la donnée doit être revue avec le médecin et sera corrigée dans le prochain rapport si applicable.

Parmi les 18 nouveaux patients traités pour l'indication 5 (Méningiome), 14 patients (78 %) présentaient des troubles neurologiques, visuels ou olfactifs et 4 patients (22 %) étaient atteints de crises d'épilepsies dont 3 contrôlés par traitement et 1 modérément contrôlé par traitement. Enfin, 3 patients (17 %) étaient traités par corticothérapie.

Cumul

		Indication 1 N = 16	Indication 2 N = 72	Indication 3 N = 6	Indication 4 N = 117	Indication 5 N = 92
Syndrome sécrétoire	N	16	69	6	116	90
	Données manquantes	0	3	0	1	2
	Non	9 (56 %)	45 (65 %)	6 (100 %)	95 (82 %)	89 (99 %)
	Oui	7 (44 %)	24 (35 %)	0 (0 %)	21 (18 %)	1 (1 %)*

*Il n'y a pas de syndrome sécrétoire pour les méningiomes, la donnée doit être revue avec le médecin et sera corrigée dans le prochain rapport si applicable.

Parmi les 92 patients traités pour l'indication 5 (Méningiome), 64 patients (70 %) présentaient des troubles neurologiques, visuels ou olfactifs et 27 patients (29 %) étaient atteints de crises d'épilepsies dont 23 contrôlés par traitement et 4 modérément contrôlés par traitement. Enfin, 17 patients (18 %) étaient traités par corticothérapie.

Traitements antitumoraux antérieurs

Période

		Indication 1 N = 4	Indication 2 N = 14	Indication 3 N = 3	Indication 4 N = 33	Indication 5 N = 18
Chirurgie	N	3	8	3	12	16
	Données manquantes [a]	1	6	0	21	2
Traitement radiologique interventionnel	N	2	3	0	8	0
	Données manquantes [a]	2	11	0	25	0
Radiothérapie externe	N	3	4	1	1	16
	Données manquantes [a]	1	10	2	32	2
Thérapie ciblée	N	2	11	2	19	8
	Données manquantes [a]	2	3	1	14	10
	Inhibiteur de la protéine kinase et Autre	0 (0 %)	1 (9 %)	0 (0 %)	3 (16 %)	0 (0 %)
	Autre	0 (0 %)	1 (9 %)	0 (0 %)	5 (26 %)	2 (25 %)
	Inhibiteur de la protéine kinase	1 (50 %)	7 (64 %)	1 (50 %)	6 (32 %)	3 (38 %)
	Inhibiteur de la protéine kinase, Autre et Analogue de la somatostatine	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (50 %)	1 (5 %)	2 (25 %)
	Autre et Analogue de la somatostatine	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (11 %)	0 (0 %)
	Inhibiteur de la protéine kinase et Analogue de la somatostatine	0 (0 %)	1 (9 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (13 %)
	Analogue de la somatostatine	1 (50 %)	1 (9 %)	0 (0 %)	2 (11 %)	0 (0 %)

[a] Les données manquantes peuvent également correspondre au fait qu'aucun type de traitement n'a été rapporté (Chirurgie, Traitement radiologique, ...).

Cumul

		Indication 1 N = 16	Indication 2 N = 72	Indication 3 N = 6	Indication 4 N = 117	Indication 5 N = 92
Chirurgie	N	13	40	6	54	79
	Données manquantes [a]	3	32	0	63	13
Traitement radiologique interventionnel	N	8	16	0	29	2
	Données manquantes [a]	8	56	0	88	90
Radiothérapie externe	N	7	16	3	14	80
	Données manquantes [a]	9	56	3	103	12
Thérapie ciblée	N	10	57	4	73	29
	Données manquantes [a]	6	15	2	44	63
	Inhibiteur de la protéine kinase et Autre	1 (10 %)	10 (18 %)	2 (50 %)	14 (19 %)	1 (3 %)
	Autre	2 (20 %)	2 (4 %)	0 (0 %)	20 (27 %)	6 (21 %)
	Inhibiteur de la protéine kinase	5 (50 %)	38 (67 %)	1 (25 %)	29 (40 %)	9 (31 %)
	Inhibiteur de la protéine kinase, Autre et Analogue de la somatostatine	0 (0 %)	1 (2 %)	1 (25 %)	1 (1 %)	8 (28 %)
	Autre et Analogue de la somatostatine	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	5 (7 %)	1 (3 %)
	Inhibiteur de la protéine kinase et Analogue de la somatostatine	1 (10 %)	3 (5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	4 (14 %)
	Analogue de la somatostatine	1 (10 %)	3 (5 %)	0 (0 %)	4 (5 %)	0 (0 %)

[a] Les données manquantes peuvent également correspondre au fait qu'aucun type de traitement n'a été rapporté (Chirurgie, Traitement radiologique, ...).

Caractéristiques des prescripteurs

Période (du 7 octobre 2024 au 6 octobre 2025)

Entre le 7 octobre 2024 et le 6 octobre 2025, période couverte par ce rapport, 41 médecins issus de 22 centres hospitaliers (12 centres hospitaliers universitaires (CHU), 10 centres de lutte contre le cancer (CLCC)) ont inclus au moins un patient dans le CPC. Il s'agit de médecins spécialisés en médecine nucléaire (N = 31), en gastro-entérologie (N = 5), en oncologie (N = 2), en neurologie (N = 1), en endocrinologie (N = 1) et autre (N = 1).

Ces 41 médecins provenaient principalement des régions Ile-de-France (9 médecins, 22,0 %), Bretagne (8 médecins, 19,5 %), Auvergne Rhône-Alpes (5 médecins, 12,2 %) et Occitanie (5 médecins, 12,2 %).

Cumul (du 7 avril 2022 au 6 octobre 2025)

Au cours du CPC, 82 médecins issus de 33 centres hospitaliers (17 CHU, 15 CLCC et 1 CHG) ont inclus au moins un patient dans le CPC.

Ces 82 médecins provenaient principalement des régions Ile-de-France (17 médecins, 20,7 %), Bretagne (14 médecins, 17,1 %), Auvergne Rhône-Alpes (11 médecins, 13,4 %), Occitanie (9 médecins, 11,0 %), Grand Est (7 médecins, 8,5 %) et Pays-de-la-Loire (7 médecins, 8,5 %).

II.2. Conditions d'utilisation du médicament

La posologie de LUTATHERA recommandée est de 4 administrations de 7 400 MBq chacune.

L'intervalle de temps recommandé entre chaque administration est de 8 semaines (+/- 1 semaine) avec un maximum de 4 cycles. L'intervalle de temps peut être étendu à 16 semaines en cas de toxicité.

La majorité des injections respectent la posologie recommandée de 7 400 MBq, certaines injections sont faites à activité réduite conformément aux modifications posologiques recommandées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) lors de la présence d'effets indésirables. On note également que la majorité des injections sont réalisées dans l'intervalle de temps recommandé mais que certaines injections ont parfois eu lieu dans un délai supérieur à 9 semaines ou dans un délai inférieur à 7 semaines après la dernière injection

La durée d'exposition au traitement et le nombre total d'injections reçues sont présentés dans la table ci-dessous pour les patients ayant reçus les 4 administrations ou ayant arrêté le traitement :

		Indication 1 N = 5	Indication 2 N = 42	Indication 3 N = 3	Indication 4 N = 63	Indication 5 N = 55
Durée d'exposition au traitement (mois) [a]	N	5	42	3	62	55
	Données manquantes [b]	0	0	0	1	0
	Moyenne ± ET	4.3 ± 2.6	5.4 ± 3.1	4.0 ± 3.4	4.7 ± 2.4	4.9 ± 1.8
	Médiane	5.9	5.5	5.7	5.5	5.5
	Q1 ; Q3	3.7 ; 5.9	5.5 ; 5.7	0.0 ; 6.2	2.4 ; 6.2	4.6 ; 5.8
	Min ; Max	0 ; 6	0 ; 18	0 ; 6	0 ; 8	0 ; 9
Nombre total d'administrations [c]	N	5	42	3	63	55
	Moyenne ± ET	3.2 ± 1.3	3.5 ± 1.0	3.0 ± 1.7	3.3 ± 1.2	3.5 ± 0.9
	Médiane	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	Q1 ; Q3	3.0 ; 4.0	4.0 ; 4.0	1.0 ; 4.0	2.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0
	Min ; Max	1 ; 4	1 ; 4	1 ; 4	0 ; 4	1 ; 4

Note: Parmi tous les patients, 1 patient n'a aucune donnée de suivi car il est décédé avant l'administration de son traitement.

[a] Pour 15 patients, la durée d'exposition est à 0 car ces patients ont une date de première administration égale à leur date de dernière administration.

[b] La durée d'exposition d'un patient est manquante car la date de 1ère administration a été saisie après la cut-off date.

[c] Un patient est décédé avant le début de son traitement, il a donc un nombre d'administration à 0.

En conclusion, les conditions d'utilisation de LUTATHERA dans le cadre du CPC sont conformes à celles prévues dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Suivi des Patients (PUT-SP). Aucun écart significatif n'est à signaler.

II.3. Données d'efficacité

Meilleure réponse

Sur la base des données disponibles (en pratique courante, l'évaluation radiologique n'est pas réalisée de manière systématique après chaque injection mais plutôt à la fin des 4 cures), la meilleure réponse obtenue au cours du suivi est présentée dans la table ci-après par indication :

		Indication 1 N = 8	Indication 2 N = 62	Indication 3 N = 3	Indication 4 N = 95	Indication 5 N = 79
Meilleure réponse selon RECIST 1.1 ou RANO au cours du suivi	N	3	33	1	60	63
	Données manquantes	5	29	2	35	16
	Réponse complète (CR)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (2 %)	0 (0 %)
	Réponse partielle (PR)	1 (33 %)	9 (27 %)	0 (0 %)	19 (32 %)	2 (3 %)
	Stabilisation (SD)	1 (33 %)	21 (64 %)	1 (100 %)	28 (47 %)	46 (73 %)
	Progression (PD)	1 (33 %)	3 (9 %)	0 (0 %)	12 (20 %)	15 (24 %)

Examen clinique

Dans l'ensemble et ce pour chaque indication, on note majoritairement une stabilité ou une diminution du syndrome sécrétoire lorsque ce dernier était présent au cours du suivi. A noter qu'aucun syndrome sécrétoire n'a été rapporté au cours du suivi pour les patients de l'indication 3 (TNE thymique) et ceux de l'indication 5 (Méningiome).

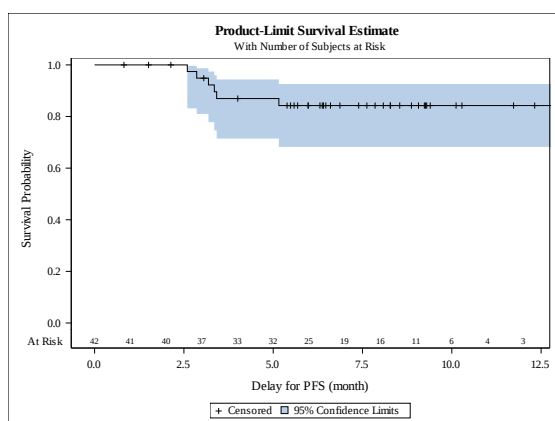
Spécifiquement pour les patients de l'indication 5 (Méningiome), les troubles neurologiques, visuels ou olfactifs mentionnés montraient une stabilité des troubles après chacune des 4 injections respectivement pour 79 %, 79 %, 81 % et 68 % des patients et une diminution pour 12 %, 5 %, 16 % et 28 % des patients respectivement. La présence de crises d'épilepsie rapportées chez quelques patients (pour 9 patients après l'injection 1, 2 patients après l'injection 2, 3 patients après l'injection 3 et 3 patients après l'injection 4) était stabilisée ou diminuée pour l'ensemble des patients après les injections 3 et 4. Après les injections 1 et 2, les crises d'épilepsie étaient soit stabilisées, soit augmentées.

Enfin, le recours à la corticothérapie rapportée pour 20 % des patients après les injections 1 et 2, 24 % après l'injection 3 et 15 % après l'injection 4 était majoritairement stable ou augmenté sauf après l'injection 1 (stable ou diminué).

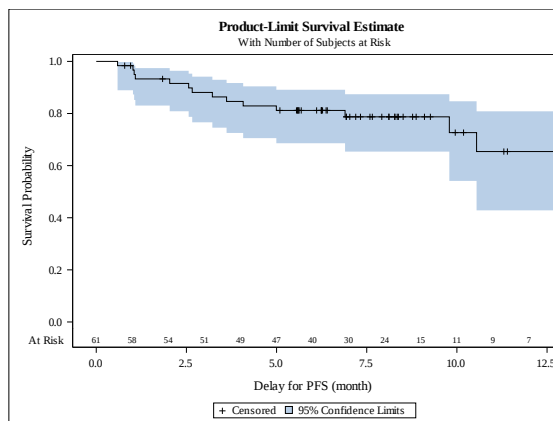
Analyses de survie

A la date de rédaction du rapport, le faible nombre de données de suivi collectées ne permet pas de décrire la survie sans progression des patients traités par LUTATHERA dans l'indication 1 Phéochromocytome/paragangliome (PPGL) et dans l'indication 3 (TNE thymique).

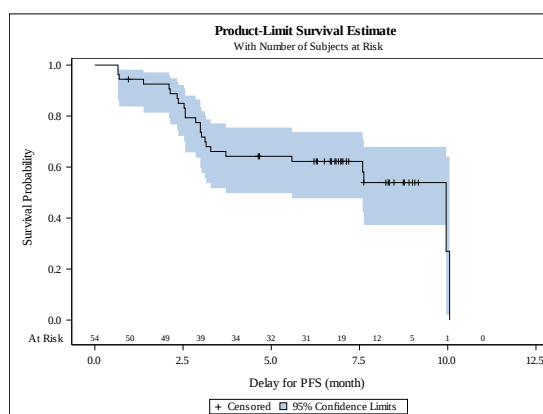
Les courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression sont présentées pour les autres indications, toutefois les résultats sont à prendre avec précaution du fait des effectifs analysés relativement faibles.



Indication 2 (TNE bronchique)



Indication 4 (Autre TNE)



Indication 5 (Méningiome)

Données de mortalité

Sur la période, 3 patients traités par LUTATHERA sont décédés. Les trois cas sont non reliés au traitement mais pour lesquels le décès était en lien avec la maladie.

Sur la période cumulée, 10 patients traités par LUTATHERA dans le cadre du CPC sont décédés depuis le 07 avril 2022. Six cas reliés au traitement et quatre cas non reliés au traitement mais pour lesquels le décès était en lien avec la maladie.

II.4. Données nationales de pharmacovigilance

Entre le 7 octobre 2024 et le 6 octobre 2025, au total 39 cas (37 cas initiaux et 2 follow-up) ont été identifiés chez des patients dont l'indication rapportée était celle du CPC ou insuffisamment précise pour être celle du CPC ou de l'AMM :

- 12 cas non graves tous étant des cas initiaux,
- 27 cas graves, dont 25 cas initiaux et 2 follow-up de cas,
- 1 cas d'évolution fatale (follow-up de cas),
- 13 cas ayant conduit à une modification / interruption / arrêt du traitement, dont 11 cas initiaux et 2 follow-up de cas.

Depuis le début du CPC, un total de 95 cas ont été identifiés :

- 31 cas non graves
- 64 cas graves

- 6 cas d'évolution fatale
- 33 cas ayant conduit à une modification / interruption / arrêt du traitement.

A noter que pour l'analyse des Els reliés au traitement, ont été retenus les Els considérés comme reliés au traitement par le notificateur ainsi que par mesure conservatoire les événements indésirables pour lesquels la causalité n'a pas été précisée par le notificateur et les événements indésirables considérés reliés par Novartis.

Les éléments de pharmacovigilance sont synthétisés dans les tables suivantes.

	Période			Cumul		
	Grave	Non grave	Total	Grave	Non grave	Total
Nombre de cas	27	12	39	64	31	95
Nombre d'effets indésirables	45	39	84	124	80	204
- Attendus	35	25	60	93	51	144
- Inattendus	10	14	24	31	29	60
Nombre d'effets indésirables d'issue fatale	-	-	-	8	-	8
Nombre d'effets indésirables avec mise en jeu du pronostic vital	1	-	1	4	-	4

La synthèse des SOC/PT des effets attendus et inattendus par critère de gravité est présentée ci-dessous. Les effets rapportés sur la période sont listés en **bleu**.

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Blood and lymphatic system disorders	11	0	4	1	15	1
Anaemia	2	.	.	.	2	.
Lymphopenia	2	.	2 (1 sur la période)	.	4 (3 sur la période)	.
Neutropenia	2	.	.	.	2	.
Pancytopenia	3 (2 sur la période)	.	.	.	3 (2 sur la période)	.
Thrombocytopenia	2	.	2	.	4 (2 sur la période)	.
Thrombotic microangiopathy	.	.	.	1	.	1
Endocrine disorders	2	3	0	0	2	3
Carcinoid syndrome	2 (1 sur la période)	.	.	.	2 (1 sur la période)	.

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Cushingoid	.	1	.	.	.	1
Pituitary apoplexy	.	2	.	.	.	2
Gastrointestinal disorders	4	0	4	0	8	0
Abdominal distension	.	.	1	.	1	.
Abdominal pain	2	.	.	.	2	.
Diarrhoea	.	.	1	.	1	.
Nausea	1	.	1	.	2	.
Vomiting	1	.	1	.	2	.
General disorders and administration site conditions	7	1	26	0	33	1
Adverse event	.	.	7 (4 sur la période)	.	7 (4 sur la période)	.
Adverse reaction	.	.	2 (1 sur la période)	.	2 (1 sur la période)	.
Asthenia	.	.	3	.	3	.
Condition aggravated*	2 (1 sur la période)	.	1	.	3 (2 sur la période)	.
Disease recurrence*	3 (1 sur la période)	.	1	.	4 (1 sur la période)	.
Drug ineffective	.	.	3 (2 sur la période)	.	3 (2 sur la période)	.
Drug intolerance	.	.	2	.	2	.
Fatigue	.	.	2 (1 sur la période)	.	2 (1 sur la période)	.
General physical health deterioration*	.	.	2	.	2	.
Ill-defined disorder*	.	.	1	.	1	.
Infusion site extravasation	1	.	.	.	1	.

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Oedema peripheral	.	1	.	.	.	1
Pyrexia	1	.	.	.	1	.
Therapeutic product effect incomplete	.	.	2 (1 sur la période)	.	2 (1 sur la période)	.
Hepatobiliary disorders	0	2	0	1	0	3
Hepatic cytolysis	.	1	.	.	.	1
Hepatitis	.	.	.	1	.	1
Jaundice	.	1	.	.	.	1
Infections and infestations	0	3	0	0	0	3
Oral fungal infection	.	1	.	.	.	1
Sepsis	.	1	.	.	.	1
Urinary tract infection	.	1	.	.	.	1
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	21	0	21
Extra dose administered	.	.	.	1	.	1
Inappropriate schedule of product administration	.	.	.	2 (1 sur la période)	.	2 (1 sur la période)
Incorrect dose administered	.	.	.	2	.	2
Intentional product use issue	.	.	.	2	.	2
Intentional underdose	.	.	.	2	.	2
Off label use	.	.	.	2 (1 sur la période)	.	2 (1 sur la période)
Prescribed underdose	.	.	.	3 (1 sur la période)	.	3 (1 sur la période)
Product use in unapproved indication	.	.	.	2 (1 sur la période)	.	2 (1 sur la période)

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Underdose	.	.	.	5 (4 sur la période)	.	5 (4 sur la période)
Investigations	1	2	4	0	5	2
Blood bilirubin increased	.	1**	.	.	.	1**
Blood test abnormal	.	.	1	.	1	.
Creatinine renal clearance decreased	.	.	1	.	1	.
Glomerular filtration rate decreased	.	.	1	.	1	.
Liver function test abnormal	.	.	1	.	1	.
Oxygen saturation decreased	.	1	.	.	.	1
Weight decreased	1	.	.	.	1	.
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	64	9	0	0	64	9
Acute myeloid leukaemia	1	.	.	.	1	.
Chronic myelomonocytic leukaemia	1	.	.	.	1	.
Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour disease*	3	.	.	.	3	.
Glioblastoma	.	1	.	.	.	1
Insulinoma	.	1	.	.	.	1
Malignant neoplasm progression*	23 (5 sur la période)	.	.	.	23 (5 sur la période)	.
Meningioma*	.	6 (1 sur la période)	.	.	.	6 (1 sur la période)
Metastases to bone*	1	.	.	.	1	.

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Metastases to liver*	4	.	.	.	4	.
Myelodysplastic syndrome	1	.	.	.	1	.
Myelodysplastic syndrome with excess blasts	1	.	.	.	1	.
Neoplasm recurrence*	6 (3 sur la période)	.	.	.	6 (3 sur la période)	.
Neuroendocrine carcinoma*	2	.	.	.	2	.
Neuroendocrine tumour*	4	.	.	.	4	.
Neuroendocrine tumour of the lung*	5 (3 sur la période)	.	.	.	5 (3 sur la période)	.
Neuroendocrine tumour of the lung metastatic*	4 (1 sur la période)	.	.	.	4 (1 sur la période)	.
Pancreatic neuroendocrine tumour*	4 (1 sur la période)	.	.	.	4 (1 sur la période)	.
Pancreatic neuroendocrine tumour metastatic*	1	.	.	.	1	.
Recurrent cancer*	1	.	.	.	1	.
Second primary malignancy	.	1	.	.	.	1
Solitary fibrous tumour*	1	.	.	.	1	.
Thymic cancer metastatic*	1	.	.	.	1	.
Nervous system disorders	0	7	3	0	3	7
Cerebral haemorrhage	.	1	.	.	.	1
Cognitive disorder	.	1	.	.	.	1
Epilepsy	.	1	.	.	.	1

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Headache	.	.	3	.	3	.
Intracranial pressure increased	.	1	.	.	.	1
Partial seizures	.	2	.	.	.	2
Status epilepticus	.	1	.	.	.	1
Product issues	0	0	0	3	0	3
Product closure issue	.	.	.	2	.	2
Product quality issue	.	.	.	1	.	1
Psychiatric disorders	0	0	0	3	0	3
Abnormal behaviour	.	.	.	1	.	1
Aggression	.	.	.	1	.	1
Logorrhoea	.	.	.	1	.	1
Renal and urinary disorders	2	1	1	0	3	1
Acute kidney injury	1	.	.	.	1	.
Renal failure	1	.	.	.	1	.
Renal tubular necrosis	.	1	.	.	.	1
Urinary incontinence	.	.	1	.	1	.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	2	0	0	1	2
Bronchospasm	.	1	.	.	.	1

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Dysphonia	.	1	.	.	.	1
Dyspnoea	1	.	.	.	1	.
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	9	0	9	0
Alopecia	.	.	6 (3 sur la période)	.	6 (3 sur la période)	.
Pruritus	.	.	1	.	1	.
Rash	.	.	1	.	1	.
Rash pruritic	.	.	1	.	1	.
Vascular disorders	1	1	0	0	1	1
Haemorrhage	.	1	.	.	.	1
Hypotension	1	.	.	.	1	.
TOTAL	93	31	51	29	144	60

* Les progressions et récurrences de la maladie sont connues dans ce type de pathologies, nous les avons donc considérées comme attendues même si non listées comme EI dans le RCP. Pour chaque cas de progression ou de récurrence de la maladie, selon les conventions de saisie du laboratoire, le type de pathologie est également codé en termes MedDRA.

** L'EI a été rapporté comme ayant entraîné le décès. Bien que listé dans le RCP, il a été considéré comme inattendu, compte tenu de l'évolution fatale.

Source : adapté à partir de la Table 9.1.3 - TFL V1.0 du 12/12/2025.

Dans le tableau ci-dessus, les EIs attendus et inattendus sont définis selon leur présence ou non dans le RCP.

En cumulatif, les EIs non listés selon le RCP ont été discutés dans ce rapport ou dans les rapports précédents. Ils ne constituent pas de signal par leur nature ou leur sévérité ou leur fréquence ou par la présence d'étiologies alternatives.

Parmi les 39 cas reçus sur la période, 12 cas ont nécessité une action vis-à-vis du traitement :

- 11 cas ont conduit à l'arrêt définitif du traitement,
- 1 cas a conduit à une interruption temporaire de traitement,
- aucun cas n'a conduit à un ajustement de la dose ou une réduction de la dose.

Depuis le début du CPC, 33 cas et 80 EIs ont nécessité une action vis-à-vis du traitement :

- 26 cas ont conduit à l'arrêt définitif du traitement,
- 4 cas ont conduit à une interruption temporaire de traitement,
- 3 cas ont conduit à un ajustement de la dose ou une réduction de la dose.

Sur la période, aucun nouveau cas d'évolution fatale n'a été rapporté. Cependant un follow-up de cas a été reçu. Il s'agit d'un cas initial rapportant les EI « tumeur neuroendocrine gastroentéropancréatique », « progression de tumeur maligne » et « sous-dosage ». Une « inefficacité médicamenteuse » a été rapportée depuis le dernier rapport. Il s'agit d'un cas de progression de la maladie. La causalité des EI a été rapportée comme non suspecte.

Un cas avec mise en jeu du pronostic vital a été rapporté sur la période : patiente de 52 ans traitée pour une tumeur neuroendocrine de grade 3 dont le primitif n'a pas été formellement identifié (avec localisations hépatiques et ganglionnaires) à une dose totale de 16163 MBq sur une durée de 4 mois. Deux ans 1 mois et 19 jours après la première dose de LUTATHERA, la patiente a développé un **syndrome myélodysplasique avec excès de blastes**. Cet EI a été considéré comme mettant en jeu le pronostic vital par le pharmacien l'ayant rapporté. La causalité de cet événement a été considérée comme non évaluable. L'évolution de ce cas a été rapportée comme « inchangée ».

Depuis le début du CPC, un total de 6 cas d'évolution fatale (avec 8 EI) ont été rapportés dont les causes de décès sont :

- Décès (raison non spécifiée),
- Sepsis et syndrome de défaillance multiviscérale,
- Hémorragie, hémorragie cérébrale et pression intracrânienne augmentée,
- Méningiome,
- Bilirubine sanguine augmentée, carcinome neuroendocrine, ictère, maladie tumorale neuroendocrinienne gastro-entéro-pancréatique et progression de tumeur maligne,
- Ainsi que le follow-up de cas rapporté sur la période et décrit ci-dessus.

On retrouve également depuis le début du CPC, 2 cas avec mise en jeu du pronostic vital (dont 1 reçu sur la période, décrit ci-dessus et 1 reçu sur les périodes précédentes : insulinome, progression de tumeur maligne et tumeur neuroendocrinienne pancréatique).

Enfin, depuis le début du CPC, on retrouve un total de 67 situations particulières de pharmacovigilance (22 situations particulières ont été rapportées au cours de la période et 45 situations particulières ont été rapportées au cours des périodes précédentes et listées dans les précédents rapports).

Au total, on retrouve :

- 37 situations particulières relatives à une progression de la maladie (9 sur la période et 28 sur les périodes précédentes)
- 6 cas d'inefficacité médicamenteuse/effet thérapeutique incomplet (3 sur la période)
- 2 cas de problème au niveau du septum (sur les périodes précédentes) : une marque sur le septum rapportée pour 2 flacons du même centre. Il n'y a pas eu d'autres retours similaires par ailleurs. L'investigation qualité a déterminé que ces marques étaient uniquement esthétiques, sans atteinte sur les qualités physiques du septum
- 4 cas d'utilisation non conforme au document de référence/utilisation dans une indication non approuvée (2 sur la période et 2 sur les périodes précédentes)
- 12 situations de sous-dosage (sous-dosage prescrit, sous-dosage, sous-dosage intentionnel, administration d'une dose incorrecte) : 5 sur la période et 7 sur les périodes précédentes

- 2 problèmes d'utilisation intentionnelle du produit (2 sur les périodes précédentes) : ce sont des cas de retraitement par Lutathera, (nouveau cycle de traitement initié après un premier cycle de 4 doses antérieur).
- 1 administration supplémentaire (sur la période), correspondant également à un retraitement
- 2 schémas d'administration du produit inapproprié (1 sur la période et 1 sur les périodes précédentes : ce sont des cas de délai d'administration supérieur à 8 semaines entre deux doses)
- 1 problème de qualité du produit (sur la période)

Les données de sécurité revues étaient cohérentes avec le profil de sécurité connu et décrit dans le RCP du LUTATHERA. Aucun signal de sécurité n'a été nouvellement détecté.

III. CONCLUSION

Les données recueillies dans ce quatrième rapport de synthèse ont permis d'établir une description de la population ayant bénéficié du traitement LUTATHERA dans le cadre des 5 indications prévues dans le CPC.

Depuis la mise en place de ce CPC, du 7 avril 2022 jusqu'au 6 octobre 2025, 303 patients ont été inclus et traités par LUTATHERA : 38,6 % dans l'indication 4 « TNE ne correspondant pas à l'indication de l'AMM », 30,4 % dans l'indication 5 « Méningiome », 23,8 % dans l'indication 2 « TNE bronchique », 5,3 % dans l'indication 1 « Phéochromocytome/paragangliome » et 2,0 % dans l'indication 3 « TNE thymique ». Compte tenu des informations de suivi disponibles, parmi ces 303 patients, 40,9 % ont reçu les 4 administrations recommandées dans le RCP, 44,6 % sont considérés comme étant toujours en cours de traitement et 14,5 % ont arrêté prématurément le traitement dont environ la moitié en raison d'une progression de la maladie. Dans l'ensemble, les données collectées montrent que LUTATHERA a été utilisé conformément au PUT-SP et au RCP du produit.

Au vu des données de PV recueillies dans le cadre de ce CPC, le profil de tolérance du LUTATHERA reste conforme au profil de tolérance connu tel que décrit dans le RCP. Son rapport bénéfice/risque n'est pas remis en cause.