

Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP)

Cadre de prescription compassionnelle

LUTATHERA (lutécium [^{177}Lu] oxodotrétotide) 370 MBq/mL,
solution pour perfusion

Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients
(PUT-SP)

le CPC	
Spécialité(s)	LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion
DCI	lutécium [^{177}Lu] oxodotrétotide
Indication du CPC	• 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 sur proposition de la RCP régionale COMETE. • Tumeur neuroendocrine 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 Evérolimus et sur proposition de la RCP régionale 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 régionale RENATEN. • 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/ou à la FDOPA et NE correspondant PAS à l'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) (à savoir les TNE-GEP inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes), sur proposition de la RCP régionale 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.
Date de décision du CPC¹	05/04/2022 (renouvelé le 02/04/2025)
Périodicité des rapports de synthèse	6 mois après l'entrée en vigueur puis annuelle
Renseignements administratifs	
Laboratoire exploitant ou CRO	<u>Cellule CPC Lutathera</u> : Société ICTA pour le compte de Novartis Pharma S.A.S. Téléphone : +33 (0)8 00 72 52 29 Fax : +33 (0)8 00 72 52 45 Courriel : cpc-lutathera@icta.fr
Contact à l'ANSM	cpc@ansm.sante.fr
CRPV en charge du suivi du cadre de prescription compassionnelle, le cas échéant	Poitiers

Dernière mise à jour : Version V3 - septembre 2026.

¹ NB : Le CPC entre en vigueur, le lendemain de sa publication sur le site internet de l'ANSM

Sommaire

1. LE MEDICAMENT	6
2. MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES	9
Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC	11
3. ANNEXES	14
ANNEXE 1 : Fiches d'initiation, de suivi, d'arrêt définitif et de suivi post-traitement des patients pour la collecte de données	14
ANNEXE 2 : Argumentaire et Références bibliographiques	26
ANNEXE 3 : Note d'information destinée aux patients bénéficiant d'un médicament dans un cadre de prescription compassionnelle	65
ANNEXE 4 : Note d'information sur le traitement des données à caractère personnel	68
ANNEXE 5 : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables	74
ANNEXE 6 : Disposition législatives et réglementaires relatives au CPC	76

ABREVIATIONS

ALAT : Alanine AminoTransférase

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASAT : Aspartate AminoTransférase

ASRN : Autorité de Sûreté Nucléaire et de Radioprotection

BDPM : base de données publique des médicaments

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 Résonance 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

PUT-SP : protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients

RCP : résumé des caractéristiques du produit

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

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

LE CADRE 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 dans une indication thérapeutique non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique non couvert, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans cette indication est présumé favorable par l'ANSM (cf. [annexe 6](#) : Dispositions législatives et réglementaires relatives au CPC).

1. LE MEDICAMENT

Spécialité(s) concernée(s)

LUTATHERA (lutécium [^{177}Lu] oxodotréotide) 370 MBq/mL, solution pour perfusion

Caractéristiques du médicament

LUTATHERA est un médicament radiopharmaceutique composé de lutécium (^{177}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}Lu) est un radionucléide émetteur β^- 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) inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes.

L'indication précise de LUTATHERA dans le cadre de son AMM est consultable dans la base de données publique du médicament : [Base de Données Publique des Médicaments](#)

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.

Indication et conditions d'utilisation dans le CPC

Le présent CPC vise à sécuriser, via la mise en place d'un suivi, 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 sur proposition de la RCP régionale COMETE.
- Tumeur neuroendocrine 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 Evérolimus et sur proposition de la RCP régionale 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 régionale RENATEN.

- 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/ou à la FDOPA et NE correspondant PAS à l'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) (à savoir les TNE-GEP inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes), sur proposition de la RCP régionale 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 œuvre (lésions multiples, lésions inaccessibles), sur proposition de la RCP nationale OMEGA.

En effet, dans cette population non couverte par l'AMM et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, l'efficacité et la sécurité de LUTATHERA sont présumées au regard des données disponibles à ce jour (cf. argumentaire en [annexe 2](#)).

Outre le présent protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi, il est impératif que le médecin prescrivant LUTATHERA dans le CPC :

- Prendre 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 (voir aussi ci-dessous).
- Réalise avant de débuter 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 dans la « Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC ».
- S'engage à lire et à remettre au patient avant toute prescription dans le cadre du CPC la « Note d'information destinée aux patients bénéficiant d'un médicament dans un cadre de prescription compassionnelle » disponible en [annexe 3](#), ainsi que le [guide destiné au patient](#).

Posologie et mode d'administration

La posologie de LUTATHERA recommandée chez l'adulte est de 4 perfusions de 7 400 MBq chacune. L'intervalle de temps recommandé entre chaque administration est de 8 semaines ($\pm$ 1 semaine).

Des informations sur les modifications de posologie pour prendre en charge les effets indésirables sévères ou intolérables au médicament sont fournies dans la rubrique 4.2 (Posologie et mode d'administration) du Résumé des Caractéristiques du produit (RCP).

LUTATHERA est destiné à être administré par voie intraveineuse. C'est un produit radiopharmaceutique prêt à l'emploi, à usage unique seulement.

Contre-indications

Se référer à la rubrique 4.3 du Résumé des Caractéristiques du produit disponible sur la base de données publique des médicaments (<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

Mises en Garde/Précautions d'Emploi

Se référer à la rubrique 4.4 du Résumé des Caractéristiques du produit disponible sur la base de données publique des médicaments (<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

Effets indésirables

Se référer à la rubrique 4.8 du Résumé des Caractéristiques du produit disponible sur la base de données publique des médicaments (<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

Conditions de prescription et de délivrance du CPC

Identiques à celles de l'AMM :

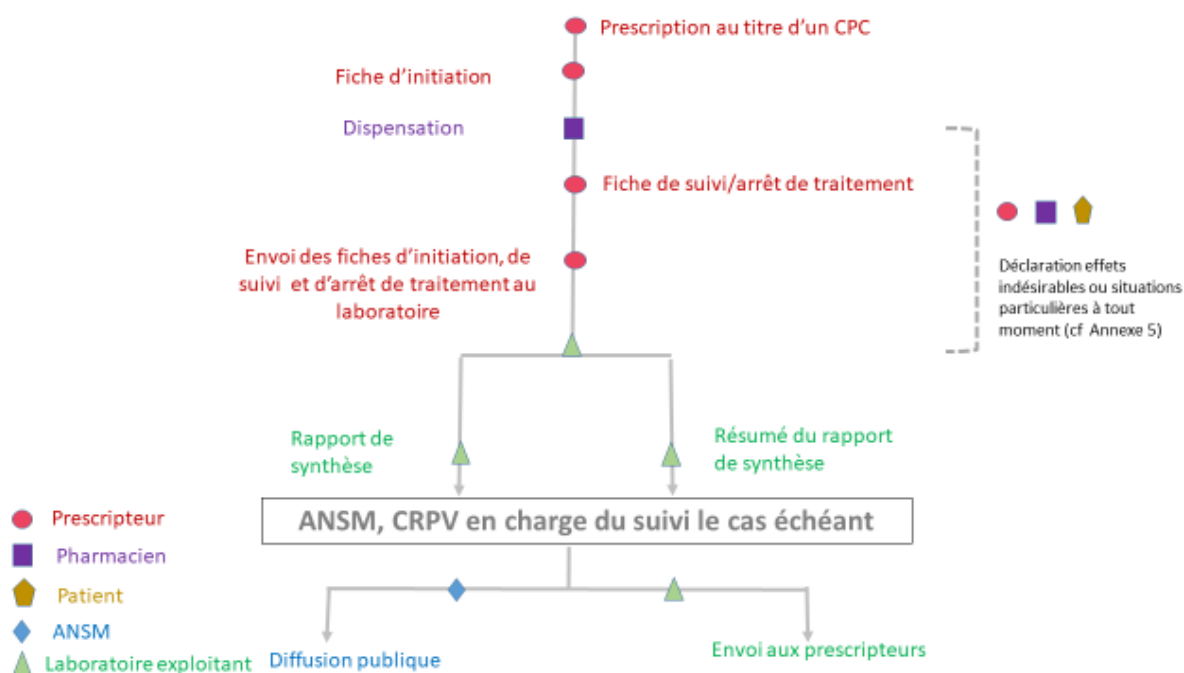
- Liste I – Uniquement sur ordonnance.
- Médicament réservé à l'usage hospitalier.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

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

En complément des conditions de prescription et de délivrance, se reporter au chapitre « Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC » pour plus d'informations sur les mentions obligatoires à porter sur l'ordonnance.

2. MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES

Suivi des patients traités avec collecte de données



Une **fiche d'initiation** devra être complétée lors de l'instauration du traitement par LUTATHERA ainsi qu'une **fiche de suivi** lors de chaque administration.

A la fin du traitement ou en cas d'arrêt prématuré, une **fiche de fin de traitement** devra être complétée.

Une **fiche de suivi post-traitement** devra également être complétée entre 3 et 6 mois après la dernière injection.

Calendrier de complétion des différentes fiches

	Avant l'initiation	Suivi au cours du traitement	Suivi après la fin du traitement
Fiche initiation de traitement	X Avant la première injection de LUTATHERA		
Fiche de suivi de traitement		X Après chaque injection de LUTATHERA (C1, C2, C3, C4)	
Fiche de fin de traitement			X Après la dernière injection prévue ou

			dès lors que le traitement est arrêté prématurément
Fiche de suivi post-traitement			X une fois entre 3 et 6 mois après la dernière injection de LUTATHERA

Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC

Rôle du prescripteur

Les patients qui auraient débuté le traitement par LUTATHERA 370 MBq/mL pour l'indication visée par le CPC avant son entrée en vigueur, doivent également être suivis au titre du CPC.

Le CPC implique le strict respect des mentions définies figurant dans le présent PUT-SP, notamment les critères de prescription, les conditions de prescription et de délivrance, ainsi que l'information et le cas échéant le suivi prospectif des patients traités.

Le médecin nucléaire prescripteur doit compléter la fiche d'initiation et les fiches de suivi (cf. [annexe 1](#)). En effet, la saisie et l'analyse des données des patients est indispensable afin d'améliorer les connaissances relatives au traitement dans l'indication du CPC et de garantir au mieux la sécurité des patients traités.

Initiation du traitement

Lors de cette visite, le médecin nucléaire prescripteur :

- Prend connaissance du présent CPC et vérifie les critères de prescription de LUTATHERA dans ce cadre,
- Vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement (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 ce médicament, des traitements alternatifs autorisés et disponibles et s'assure 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) les notes d'information destinées au patient ([annexe 3](#) et [annexe 4](#)), ainsi que le guide destiné au patient
- Informe le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie
- 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 »,
- Informe, si possible, le médecin traitant du patient,
- S'assure que les analyses biologiques minimales à réaliser avant chaque perfusion sont prévues conformément au Résumé des Caractéristiques du Produit en vigueur,
- Remplit la fiche d'initiation de traitement ([annexe 1](#)),
- Motive sa prescription dans le dossier médical du patient et inscrit la procédure suivie dans le dossier médical.

Suivi

Les patients sont régulièrement suivis à partir de la visite d'initiation et pour toute la durée du traitement, ainsi qu'en post traitement (une fois entre 3 et 6 mois après la dernière injection de LUTATHERA).

Le suivi est réalisé au minimum lors de chaque injection de LUTATHERA.

Le médecin prescripteur collecte les données de suivi prévues dans les fiches de suivi ([annexe 1](#)).

En cas de survenue d'un effet indésirable ou d'une grossesse, le prescripteur le déclare dès que possible, au Centre régional de Pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (voir modalités de déclaration des effets indésirables en [annexe 5](#)) en mentionnant que le patient est traité au titre du CPC.

Arrêt du traitement

En cas d'arrêt de traitement, le prescripteur complète la fiche de fin de traitement via l'eCRF ([annexe 1](#)) et indique la raison de cet arrêt.

En cas d'arrêt de traitement lié à la survenue d'un effet indésirable, un formulaire de déclaration d'effet indésirable est également rempli par le prescripteur.

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 en charge du patient réalise un suivi de son patient une fois entre 3 et 6 mois après la dernière injection de LUTATHERA.

Au cours de la visite de suivi, le médecin en charge du patient :

- Applique les modalités de surveillance post-traitement conformément au RCP en vigueur ;
- Complète la fiche de suivi post-traitement (cf. [annexe 1](#)).

En cas de survenue d'un effet indésirable ou d'une grossesse, le prescripteur le déclare dès que possible, au Centre régional de Pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (voir modalités de déclaration des effets indésirables en [annexe 5](#)) en mentionnant que le patient est traité au titre du CPC.

Rôle du radiopharmacien

Le radiopharmacien prend connaissance du CPC et assure la dispensation du médicament sur prescription du médecin.

En cas de survenue d'un effet indésirable, le pharmacien le déclare dès que possible, au Centre régional de Pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (voir modalités de déclaration des effets indésirables en [annexe 5](#)) en mentionnant que le patient est traité au titre du CPC.

Modalités de collecte et exploitation des données

Dans le cadre de la prescription compassionnelle de LUTATHERA, le médecin prescripteur recueille des informations sur les patients dont il assure le suivi et en particulier sur la sécurité d'emploi du médicament.

Il doit compléter régulièrement les fiches d'initiation et de suivi ([annexe 1](#)) et les adresser au laboratoire via un eCRF disponible sur un portail web dédié : 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 1](#)) et adressées aux coordonnées suivantes :

Cellule CPC LUTATHERA
Société ICTA pour le compte de Novartis Pharma S.A.S.
e-mail : cpc-lutathera@icta.fr
Fax : +33 (0)8 00 72 52 45
Tél : +33 (0)8 00 72 52 29

Les données collectées par le prescripteur dans le contexte du CPC sont recueillies et analysées par le laboratoire concerné et font l'objet de rapports de synthèse périodiques et de leurs résumés transmis à l'ANSM et au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Poitiers tous les ans (sauf pour le premier rapport couvrant une période de 6 mois), ainsi qu'à la fin du CPC.

Les résumés de ces rapports, validés par l'ANSM, sont publiés sur son site Internet : www.ansm.sante.fr

Traitement des données personnelles

Le traitement par un médicament dans le cadre de prescription compassionnelle avec un protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) implique le recueil de données personnelles concernant la santé des patients.

Vous trouverez des informations complémentaires relatives au traitement des données personnelles dans l'[annexe 4](#) : « Note d'information sur le traitement des données personnelles ».

Pour exercer vos droits sur vos données, vous pouvez contacter le Délégué à la Protection des Données (DPO) de Novartis Pharma S.A.S. à l'adresse suivante : global.privacy_office@novartis.com.

mailto:global.privacy_office@novartis.com

3. ANNEXES

ANNEXE 1 : Fiches d'initiation, de suivi, d'arrêt définitif et de suivi post-traitement des patients pour la collecte de données

Fiche d'initiation de traitement

LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion

A remplir par le médecin prescripteur

N° Centre | _ | _ | _ |

N° Patient | _ | _ | _ |

Date de la visite : _ / _ / _ _

Identification du patient	
Nom du patient	_ _ _ (première lettre du nom) + _ (première lettre du prénom)
Année de naissance du patient	_ _ _ (AAAA)
Sexe du patient	☐ Homme ☐ Femme

Eligibilité au traitement par LUTATHERA
- Vérifier les contre-indications et les mises en garde spéciales dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ; - Remettre la note d'information ainsi que le guide du patient ; - 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) ; - Effectuer un test de grossesse pour les femmes en âge de procréer.

Indications du CPC
Date de la RCP _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ (JJ/MM/AAAA)
Choisir ci-dessous la ou les indication(s) concernée(s) :
☐ ❶ 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 sur proposition de la RCP régionale COMETE.
☐ ❷ Tumeur neuroendocrine 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 Evérolimus et sur proposition de la RCP régionale RENATEN.
☐ ❸ 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 régionale RENATEN.
☐ ❹ 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/ou à la FDOPA et NE correspondant PAS à l'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) (à savoir les TNE-GEP inopérables ou métastatiques, progressives,

Indications du CPC
bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes), sur proposition de la RCP régionale RENATEN
☐ 5
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 RCP nationale OMEGA.

Précisions sur l'indication			
Diagnostic			
Localisation du primitif (si indication 4) :	☐ Tube digestif	☐ Pancréas	
	☐ Primitif inconnu	☐ Si autre, préciser :	
Classification anatomopathologique :			
Pour indication 1	Score PASS : _ _		
Pour indications 4 ou 5	Grade OMS	☐ G1	
	☐ G2	☐ G3	
Pour indications 2 ou 3	☐ Typique	☐ Atypique	
Situation actuelle			
Stade actuel	☐ Métastatique à distance		☐ Localement avancé
Cœur carcinoïde (si syndrome carcinoïde) : Phéochromocytome ou paragangliome de forme sécrétante non contrôlée	☐ Oui	☐ Non	☐ Non applicable
			☐ Non connu
Histologie			
Ki-67	_ _ _ %		

Imagerie avant injection			
Date de la dernière imagerie	_ _ / _ _ / _ _ _ (JJ/MM/AAAA)		
Type d'imagerie	☐ TDM	☐ IRM	☐ Echographie
	☐ 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/AAAA)		
Type d'imagerie fonctionnelle :	☐ SRTEP	SUV max* :	_ _ , _ _
		Fixation des lésions ≥ fixation du foie	☐ Oui ☐ Non
	☐ TEP-DOPA	SUV max* :	_ _ , _ _
	☐ TEP-FDG	SUV max* :	_ _ , _ _
* de la lésion la plus fixante			

Examen clinique			
Date de l'examen	_ _ / _ _ / _ _ _ _ (JJ/MM/AAAA)		
Syndrome sécrétoire	☐ Oui	☐ Non	
Pour les méningiomes (indication ⑤)	Troubles neurologiques / visuels / olfactifs	☐ Oui	☐ Non
	Crises d'épilepsies	☐ Oui	☐ Non
	Si crise d'épilepsie : ☐ Contrôlée par le traitement ☐ Modérément contrôlée par le traitement ☐ Non contrôlée par le traitement		
	Corticothérapie	☐ Oui	☐ Non

Traitements antitumoraux antérieurs (incluant LUTATHERA)		
Chirurgie		
Type	Localisation	
☐ du primitif		
☐ des métastases		
☐ autre		
Traitement radiologique interventionnel		
Type	Localisation	
☐ radiofréquence		
☐ embolisation		
☐ radioembolisation		
☐ chimioembolisation		
☐ autre		
Radiothérapie externe		
Type	Localisation	
☐ radiothérapie externe		
☐ autre		
Traitement systémique		
☐ analogues de la somatostatine		
☐ inhibiteur de la protéine kinase		
☐ chimiothérapie		
☐ autres traitements systémiques (préciser) :		
RIV (à compléter pour chaque cure)		
Type	Nombre de cures	Motif d'arrêt
☐ RIV par LUTATHERA	_ _	☐ Progression ☐ Toxicité ☐ Fin programmée ☐ Autre
☐ RIV autre que LUTATHERA	_ _	☐ Progression ☐ Toxicité ☐ Fin programmée ☐ Autre

Administration de LUTATHERA dans le cadre du CPC (à compléter lors de la première cure)	
Date prévisionnelle de la première cure :	_ _ / _ _ / _ _ _ _ (JJ/MM/AAAA)

Activité administrée :	_ _ _ _ MBq
------------------------	--------------

Je soussigné, Dr....., m'engage à prescrire LUTATHERA conformément au Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) et au RCP.

Identification du médecin nucléaire prescripteur

Nom/Prénom : _____

Spécialité : _____

N° RPPS : _____

Hôpital : ☐ CHU ☐ CHG ☐ CLCC ☐ établissement de santé privé

Numéro FINESS : _____

Tél : Numéro de téléphone.

E-mail : xxx@domaine.com

Date : ____/____/____ (JJ/MM/AAAA)

Cachet et signature du médecin :

Identification du radiopharmacien

Nom/Prénom : _____

Spécialité : _____

N° RPPS : _____

Hôpital : ☐ CHU ☐ CHG ☐ CLCC ☐ établissement de santé privé

Numéro FINESS : _____

Tél : Numéro de téléphone.

E-mail : xxx@domaine.com

Date : ____/____/____ (JJ/MM/AAAA)

Cachet et signature du radiopharmacien :

Chez Novartis, nous veillons à la protection de vos données personnelles. Toutes les informations concernant le traitement de ces données sont disponibles ici : <https://www.novartis.com/fr-fr/politique-de-confidentialite>.

En résumé : Novartis Pharma SAS utilise les données collectées afin d'assurer la gestion de sa relation avec les professionnels de santé et répondre le cas échéant à ses obligations liées au dispositif d'encadrement des avantages, de transparence et de pharmacovigilance. Elles seront conservées le temps nécessaire pour accomplir ces finalités.

En cas de signalement d'un événement indésirable, nous vous invitons à lire la notice dédiée : <https://www.novartis.com/fr-fr/politique-de-confidentialite>, et à fournir au préalable à la

personne exposée les informations fournies dans cette notice. Dans le respect de notre obligation légale, les données seront conservées pour une durée conforme à la réglementation.

Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification ou de suppression de vos données personnelles, d'en demander le cas échéant la portabilité, d'obtenir la limitation du traitement de ces données, de vous opposer à ce traitement, et de donner des directives sur le sort de vos données après votre décès. Vous disposez également du droit de retirer votre consentement à tout moment. Toutefois, pour les finalités relatives au dispositif d'encadrement des avantages, à la transparence et à la pharmacovigilance, vous ne disposez ni du droit d'opposition, de suppression, ni de portabilité des données.

Si vous souhaitez nous adresser une question et/ou exercer vos droits, veuillez utiliser notre formulaire dédié : <https://www.novartis.com/privacy/dsr>. Vous pouvez également soumettre une réclamation à notre délégué à la protection des données à : global.privacy.office@novartis.com, et auprès de la CNIL (<https://www.cnil.fr/>) en cas de violation de vos droits.

Fiche de suivi de traitement

LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion

A remplir par le médecin nucléaire prescripteur

N° Centre | _ | _ | _ |

N° Patient | _ | _ | _ |

Date de la visite : _ / _ / _ _ _ _

Identification du patient

Nom du patient	_ _ _ (première lettre du nom) + _ (première lettre du prénom)
Année de naissance du patient	_ _ _ (AAAA)

Tolérance

Depuis la dernière administration de LUTATHERA, le patient a-t-il présenté un ou plusieurs effets indésirables ?	☐ Oui*	☐ Non
* Si oui, merci de déclarer cet/ces effet(s) indésirable(s) (cf. rappel des modalités de déclaration des effets indésirables en annexe 5).		

Administration de LUTATHERA dans le cadre du CPC

Date :	_ _ / _ _ / _ _ _ (JJ/MM/AAAA)
Numéro de l'administration dans le cycle de traitement du patient	_ _
Activité réellement administrée	_ _ _ _ MBq**
Le traitement par LUTATHERA est-il à poursuivre ?	☐ Oui* ☐ Non (s'il s'agit d'un arrêt définitif, merci de compléter la fiche de fin de traitement)
* Si oui	
Date prévisionnelle de la prochaine administration	_ _ / _ _ / _ _ _ (JJ/MM/AAAA)
** en cas de diminution de l'activité en raison d'un effet indésirable, merci de le déclarer (cf. rappel des modalités de déclaration des effets indésirables en annexe 5).	

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/AAAA)
Evolution (RECIST 1.1 ou RANO) :	☐ Réponse complète (CR) ☐ Réponse partielle (PR) ☐ Stabilisation (SD) ☐ Progression (PD) ☐ 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/AAAA)		
Syndrome sécrétoire	☐ Oui Augmentation/stabilité/diminution		☐ Non
Pour les ménangiomes (indication ⑤)	Troubles neurologiques / visuels / olfactifs	☐ Oui Augmentation/stabilité/diminution	☐ Non
	Crises d'épilepsies	☐ Oui Augmentation/stabilité/diminution	☐ Non
	Corticothérapie	☐ Oui Augmentation/stabilité/diminution	☐ Non

Identification du médecin nucléaire prescripteur

Nom/Prénom : _____

Spécialité : _____

N° RPPS : _____

Hôpital : ☐ CHU ☐ CHG ☐ CLCC ☐ établissement de santé privé

Numéro FINESS : _____

Tél : _____ Numéro de téléphone.

E-mail : xxx@domaine.com

Date : ____/____/____

Cachet et signature du médecin :

Fiche d'arrêt définitif de traitement

LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion

A remplir par le médecin nucléaire prescripteur

Date de l'arrêt définitif de traitement : ____/____/____

Identification du patient

Nom du patient	_ _ _ _ (première lettre du nom) + _ (première lettre du prénom)
Année de naissance du patient	_ _ _ _ (AAAA)

Tolérance

Depuis la dernière administration de LUTATHERA, le patient a-t-il présenté un ou plusieurs effets indésirables ?	☐ Oui*	☐ Non
* Si oui, merci de déclarer cet/ces effet(s) indésirable(s) (cf. rappel des modalités de déclaration des effets indésirables en annexe 5).		

Examen clinique

Date de l'examen	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _ _ _ (JJ/MM/AAAA)		
Syndrome sécrétoire	☐ Oui		☐ Non
Pour les méningiomes (indication 5)	Troubles neurologiques / visuels / olfactifs	☐ Oui Augmentation/stabilité/diminution	☐ Non
	Crises d'épilepsies	☐ Oui Augmentation/stabilité/diminution	☐ Non
	Corticothérapie	☐ Oui Augmentation/stabilité/diminution	☐ Non

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. rubrique 4.2 du RCP)	
Date de dernière prise	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _ _ _ (JJ/MM/AAAA)
Nombre total d'administrations	_ _ _
Activité totale administrée	_ _ _ _ MBq
Raison principale de l'arrêt du traitement (une seule réponse possible, la plus pertinente) :	
	☐ Toutes les visites et administrations prévues ont été effectuées
	☐ Réponse favorable au traitement ☐ Progression de la maladie
	☐ Décès* : ☐ Lié à la maladie ☐ Événement indésirable suspecté d'être lié à LUTATHERA* ☐ Autre raison non liée à LUTATHERA (préciser) :

	☐ Événement indésirable suspecté d'être lié à LUTATHERA*	
	☐ Grossesse*	
	☐ Souhait du médecin nucléaire (autre que progression, grossesse ou effet indésirable)	
	☐ Souhait du patient	
	☐ Patient perdu de vue	Date des dernières nouvelles : _ _ / _ _ / _ _ _ _ (JJ/MM/AAAA)
	☐ Autre raison non liée à LUTATHERA (préciser) :	
* S'il s'agit d'un effet indésirable du LUTATHERA, merci de le déclarer (cf. rappel des modalités de déclaration des effets indésirables en annexe 5).		

Si applicable, merci de compléter la fiche de suivi post-traitement (une fois entre 3 et 6 mois après la dernière injection de LUTATHERA) disponible en annexe 1.

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

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/AAAA)
Evolution (RECIST 1.1 ou RANO) :	☐ Réponse complète (CR) ☐ Réponse partielle (PR) ☐ Stabilisation (SD) ☐ Progression (PD) ☐ 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).	

Identification du médecin nucléaire prescripteur

Nom/Prénom : _____

Spécialité : _____

N° RPPS : _____

Hôpital : ☐ CHU ☐ CHG ☐ CLCC ☐ établissement de santé privé

Numéro FINESS : _____

Tél : _____ Numéro _____ de _____ téléphone.

E-mail : xxx@domaine.com

Date : __/__/____

Cachet et signature du médecin :

Fiche de suivi post-traitement (une fois entre 3 et 6 mois après la dernière injection)

LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion

A remplir par le médecin thérapeute en charge du patient

Date de l'arrêt définitif de traitement : ____/____/____

Identification du patient

Nom du patient	_ _ _ _ (première lettre du nom) + _ (première lettre du prénom)
Année de naissance du patient	_ _ _ _ (AAAA)

Tolérance

Depuis la dernière administration de LUTATHERA, le patient a-t-il présenté un ou plusieurs effets indésirables imputables à LUTATHERA ?	☐ Oui*	☐ Non
* Si oui, merci de déclarer cet/ces effet(s) indésirable(s) (cf. rappel des modalités de déclaration des effets indésirables en annexe 5).		

Bilan

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. rappel des modalités de déclaration des effets indésirables en annexe 5).	

Identification du médecin en charge du patient

Nom/Prénom : _____

Spécialité : _____

N° RPPS : _____

Hôpital : ☐ CHU ☐ CHG ☐ CLCC ☐ établissement de santé privé

Numéro FINESS : _____

Tél : Numéro de téléphone.

E-mail : xxx@domaine.com

Date : / /

Cachet et signature du médecin :

ANNEXE 2 : Argumentaire et Références bibliographiques

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-MEDullo Tumeurs Endocrines.

Résultats de la RIV par 177Lu-DOTATATE 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'¹¹¹In-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 177Lu-Octéotate, 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 a duré 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 177Lu- 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 177Lu-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 177Lu-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 177Lu-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 177Lu-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 177Lu-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), n
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	58,0 %
	Augmentation	2	-	2	14,00 %
	Non évaluable	3	2	6	
Imagerie moléculaire aux SSTRs	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 évaluable selon les critères RECIST. S'agissant des 14 patients évaluable, 4 (29 %) ont bénéficié

d'une RP, 1 (7 %) d'une régression morphologique mineure, 7 (50 %) d'une stabilisation de leur maladie (12). Au total, un bénéfice a été trouvé chez 86 % des patients évaluable.

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 ¹⁷⁷Lu-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 ¹⁷⁷Lu-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 ¹⁷⁷Lu-DOTATATE suivant le type tumoral

	Unknown primary [n (%)]	Pancreatic GEP-NETs [n (%)]	Nonpancreatic GEP-NETs [n (%)]	Paraganglioma and pheochromocytoma [n (%)]	Lung [n (%)]	Other sites [n (%)]	Total [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 ^a	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 ¹⁷⁷Lu-DOTATATE treatment in patients whose imaging findings were evaluated according to RECIST criteria.

GEP, gastroenteropancreatic; NET, neuroendocrine tumour.

^aPatients whose treatment cycles did not completed and had scheduled treatments at the time of analysis.

Sur les 8 patients évaluable 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	40.942	4.935	31.270	50.615	48.308	4.489	39.510	57.106
Pancreas	42.330	3.634	35.208	49.453	57.356	2.328	52.793	61.918
Nonpancreatic GEP-NETs	37.658	3.146	31.493	43.824	57.322	1.736	53.919	60.726
Pheochromocytoma and paraganglioma	31.405	5.650	20.331	42.478	51.765	6.116	39.777	63.753
Lung	32.040	4.040	24.121	39.959	44.253	3.885	36.639	51.868
Other sites	15.389	3.193	9.131	21.648	25.437	3.039	19.480	31.394
Overall	38.067	1.994	34.158	41.976	54.957	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 ¹⁷⁷Lu-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 177Lu-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 parasympathiques (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 parasympathiques, 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, Taïeb 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.

Depuis la mise en œuvre du Cadre de Prescription Compassionnelle, plusieurs publications ont rapporté des éléments scientifiques sur l'utilisation de la radiothérapie interne vectorisée par 177Lu-DOTATATE dans la prise en charge des phéochromocytomes/paragangliomes :

En 2021, Severi et al. (80) ont partagé les résultats d'une étude prospective menée sur 46 patients atteints de phéochromocytome ou paragangliome métastatique progressif (mPPGL). Le traitement par RIV (90Y-DOTATOC ou 177Lu-DOTATATE) a montré une efficacité durable et une excellente tolérance sur un suivi médian de 73 mois. Le taux de contrôle de la maladie (DCR) était de 80 %, avec une survie globale médiane de 143,5 mois pour le 177Lu-DOTATATE (contre 92 mois pour le 90Y-DOTATOC). Les patients traités par 177Lu-DOTATATE à dose complète obtenaient les meilleurs résultats (DCR de 92 %), tandis que les patients avec facteurs de risque (insuffisance rénale, antécédents de chimiothérapie, etc.) traités à dose réduite avaient un DCR moindre. Les toxicités hématologiques et rénales étaient rares et modérées, aucun cas de toxicité de grade 3/4 n'ayant été observé. Les mutations SDHx n'influençaient pas l'efficacité du traitement. Les patients avec tumeurs d'origine sympathique ou symptomatiques avaient un pronostic moins favorable. En conclusion, la RIV, en particulier avec le 177Lu-DOTATATE à dose optimale, apparaît comme une option thérapeutique sûre et efficace pour les mPPGL, avec des résultats prolongés et un profil de tolérance favorable, même chez les patients porteurs de mutations SDHx.

Yu Lin Tang et al. (81) ont publié en 2023 une étude rétrospective monocentrique portant sur 15 patients atteints de phéochromocytome ou paragangliome avancé, tous métastatiques, traités par RIV (177Lu-DOTATATE pour 73% des patients). La majorité a reçu quatre cycles de traitement, avec une activité cumulée médiane de 29,9 GBq. Le taux de contrôle de la maladie (DCR) était de 63,6 % selon les critères RECIST v1.1, avec une survie sans progression médiane de 25,9 mois et une survie globale médiane non atteinte après un suivi médian de 54 mois. Le traitement a permis une réduction ou un arrêt des traitements antihypertenseurs chez la plupart des patients fonctionnels. Les toxicités hématologiques étaient fréquentes (80 %), principalement de grade III mais transitoires, sans myélodysplasie ni toxicité rénale sévère. Aucun patient n'a présenté de crise hypertensive aiguë ou d'événement surrénalien aigu lié au traitement. Les mutations SDHx n'altèrent pas la réponse au traitement. En conclusion, le PRRT apparaît comme une option thérapeutique sûre et efficace pour les patients atteints de PPGL avancé, en particulier en cas de tumeur SSTR-positive et non éligible à la MIBG-thérapie.

Tobimatsu et al. (82) ont rapporté en 2025 le cas homme de 50 ans atteint de phéochromocytome avec métastases osseuses ayant reçu une injection de 177Lu-DOTATATE pour contrôler une élévation majeure des catécholamines et des douleurs osseuses. Malgré un traitement antihypertenseur et une surveillance adaptée, il a développé une fièvre et une tachycardie environ 30 heures après l'administration, suivies d'une hémoptysie et d'un arrêt cardiorespiratoire fatal à 35 heures. L'imagerie post-mortem a révélé une hémorragie alvéolaire. Ce cas illustre qu'une crise potentiellement mortelle peut survenir rapidement après 177Lu-DOTATATE chez les patients présentant des taux élevés de catécholamines, soulignant la nécessité d'une surveillance étroite après ce traitement, pourtant généralement bien toléré.

NETTER-P (83) est une étude de phase II, multicentrique et ouverte, ayant évalué la sécurité et la dosimétrie du [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE chez des adolescents (12–17 ans) atteints de PPGL ou de GEP-

NET avancés, tous SSTR-positifs. Sept patients présentaient un PPGL (5 paragangliomes extra-surrénaux, 2 phéochromocytomes surrénaux), tous métastatiques, avec un suivi médian de 10,2 mois. Les patients ont reçu jusqu'à 4 cycles de 7,4 GBq (dose cumulée médiane : 22,1 GBq pour les PPGL). La dose absorbée projetée dans les organes à risque était de 21 Gy (médiane : 16–40 Gy) pour les reins et 0,76 Gy (médiane : 0,55–1,0 Gy) pour la moelle osseuse, restant largement sous les seuils de toxicité reconnus. La dosimétrie tumorale était de 36 Gy (médiane : 4,9–98 Gy), légèrement inférieure à celle des GEP-NET. Le profil de tolérance était favorable : aucun décès, aucune néphrotoxicité liée au traitement, et les toxicités hématologiques étaient principalement transitoires (lymphopénie de grade ≥ 3 : 57 %, neutropénie de grade ≥ 3 : 29 %). Deux patients ont reçu une réduction de dose après le premier cycle en raison du dépassement du seuil rénal. Les autres effets indésirables étaient principalement de grade faible à modéré. À la date de l'analyse, la meilleure réponse observée était la stabilité de la maladie chez les six patients évaluable (1 patient a arrêté le traitement après avoir reçu une seule injection). Les données de survie étaient immatures en raison du faible effectif et du suivi court. La RIV par [^{177}Lu] Lu-DOTATATE chez les adolescents atteints de PPGL avancés SSTR-positifs présente un profil de sécurité satisfaisant, avec une dosimétrie adaptée et des toxicités limitées, similaires à celles observées chez l'adulte. L'efficacité semble prometteuse pour le contrôle tumoral, mais des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats sur des effectifs plus larges et un suivi prolongé.

Par ailleurs, comme annoncé dans le PUT-SP publié en 2022, les résultats d'un essai prospectif mené aux Etats-Unis (NCT03206060) (21) ont été publiés en 2025 par Frank I. Lin et al. (84). Dans cette étude de phase 2, 36 patients atteints de phéochromocytome ou paragangliome métastatique progressif ont reçu quatre cycles de ^{177}Lu -DOTATATE. La méthodologie reposait sur une stratification génétique (SDHx muté versus sporadique) et une évaluation prospective de l'efficacité et de la tolérance. À six mois, le taux de survie sans progression était de 86%, avec une médiane de survie sans progression de 19,9 mois et une médiane de survie globale de 51,7 mois ; les patients SDHx présentaient un pronostic moins favorable. Le traitement a été globalement bien toléré, mais 17% des patients ont développé un syndrome de relargage des catécholamines de grade ≥ 3 . Ces résultats confirment l'efficacité du ^{177}Lu -DOTATATE dans cette population, tout en soulignant la nécessité d'une surveillance rapprochée des complications cardiovasculaires et hématologiques.

Dans la cohorte SEPTRALU (85), 31 patients atteints de PPGL métastatiques exprimant les récepteurs de la somatostatine ont été traités par RIV avec [^{177}Lu] Lu-DOTATATE. La majorité des tumeurs étaient bien différenciées (G1/G2 : 93,5 %), avec un Ki-67 médian de 4 %. Les patients étaient plus jeunes (âge médian : 50 ans) et 64,5 % présentaient un syndrome hormonal. En termes d'efficacité, le taux de réponse objective (ORR, RECIST 1.1) était de 19,2 % et le taux de contrôle de la maladie de 84,6 %. La médiane de survie sans progression (mPFS) était de 30,6 mois (IC95 : 14,4–non atteinte) et la médiane de survie globale (mOS) n'a pas été atteinte. Ces résultats sont comparables à ceux rapportés dans la littérature internationale pour les PPGL traités par RIV. Le profil de tolérance était favorable, avec peu de toxicités sévères : les effets indésirables de grade 3–4 étaient rares (hématologiques : 4,7 %), et aucun décès lié au traitement n'a été rapporté. En résumé : La RIV par [^{177}Lu] Lu-DOTATATE est une option thérapeutique efficace et bien tolérée pour les PPGL métastatiques exprimant les récepteurs de la somatostatine, avec un taux élevé de contrôle tumoral et une survie prolongée.

A noter qu'en 2024, 4 experts internationaux, K Pacak, A Jha, F I Lin et D. Taïeb (86) ont rédigé un article de synthèse qui propose une approche détaillée et actualisée de la prise en charge des patients atteints de paragangliome métastatique, en mettant l'accent sur les radiothérapies ciblées systémiques, principalement le ^{131}I -MIBG et le ^{177}Lu -DOTATATE (RIV). Après avoir rappelé que les paragangliomes sont désormais considérés comme des tumeurs potentiellement métastatiques selon la classification OMS 2022, l'article insiste sur l'importance de l'évaluation génétique (notamment les mutations SDHx), du profil biochimique, du phénotype d'imagerie fonctionnelle (SSTR, NET, LAT1) et du fardeau tumoral pour guider le choix thérapeutique.

Les auteurs décrivent les principes de la « théranostique » : l'utilisation de radiopharmaceutiques ciblant les mêmes récepteurs pour le diagnostic et le traitement. Les deux principales stratégies validées sont le 131I-MIBG (ciblant le transporteur de la noradrénaline) et la RIV au 177Lu-DOTATATE (ciblant les récepteurs de la somatostatine). Les méta-analyses récentes montrent des taux de contrôle de la maladie de 80 à 90 % pour la RIV, avec une survie sans progression médiane de 17 à 39 mois, et des taux de réponse objectifs de 20 à 25 %. Le 131I-MIBG, notamment sous forme à haute spécificité, est également efficace, mais associé à une toxicité hématologique plus marquée, surtout à fortes doses.

Le choix entre ces deux options dépend du profil d'expression des cibles à l'imagerie (SSTR PET/CT vs MIBG scintigraphie), du statut clinique (âge, réserve médullaire, antécédents de chimiothérapie/radiothérapie, fonction rénale), du niveau de sécrétion catécholaminergique, du fardeau tumoral et de la localisation des métastases (préférence pour le contrôle des métastases viscérales). En cas d'expression équivalente des deux cibles, d'autres facteurs orientent la décision. Les auteurs proposent un algorithme décisionnel détaillé et insistent sur la personnalisation de la stratégie.

L'article aborde également les perspectives, notamment l'émergence des radiothérapies α (225Ac-DOTATATE, 212Pb-DOTAMTATE, 211At-MABG) pour les formes réfractaires ou après échec de la RIV, ainsi que le rôle croissant des biomarqueurs prédictifs (Ki-67, ratio DOTATATE/FDG, signatures moléculaires) et des approches combinées (chimiothérapie, radiosensibilisateurs, séquençage ou « cocktails » de radiopharmaceutiques).

Enfin, la radiothérapie locale (stéréotaxique, IMRT, protonthérapie) est discutée pour les formes localement avancées ou inopérables, notamment en tête et cou, en alternative à la chirurgie.

En conclusion, la prise en charge des paragangliomes métastatiques doit être multidisciplinaire, personnalisée et guidée par l'imagerie fonctionnelle, la génétique et le profil clinique, en intégrant les avancées récentes de la théranostique et des radiothérapies ciblées.

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%)	⁹⁰ 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%)	¹⁷⁷ 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%)	¹⁷⁷ 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%)	¹⁷⁷ 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%)	¹⁷⁷ 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%)	¹⁷⁷ Lu-/ ⁹⁰ 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%)	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	1-4	-	SSA PET/CT and morphological data	1/5 (20%)	4/5 (80%)	17.0	N.A.
Estevao et al.	2015	Portugal	Retrospective single centre	14	4 (29%)	¹⁷⁷ 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.	¹⁷⁷ Lu-/ ⁹⁰ 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%)	¹⁷⁷ 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%)	⁹⁰ 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%)	¹⁷⁷ Lu-/ ⁹⁰ 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%)	¹⁷⁷ 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 cranio-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 a été évalué dans l'étude de phase II randomisée FIRSTMAPP (NCT01371201). Dans cette étude menée sur 78 patients atteints de PPGL métastatiques progressifs, le sunitinib a significativement prolongé la survie sans progression (9,8 vs 3,6 mois) et augmenté le taux de réponse (31 % vs 8 %) par rapport au placebo (15). La 131I-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 (16). Il faut souligner que la MIBG ultra-spécifique (Azedra) a reçu une d'autorisation par la FDA (17).

Ainsi la RIV se positionne dans les PPGL qui :

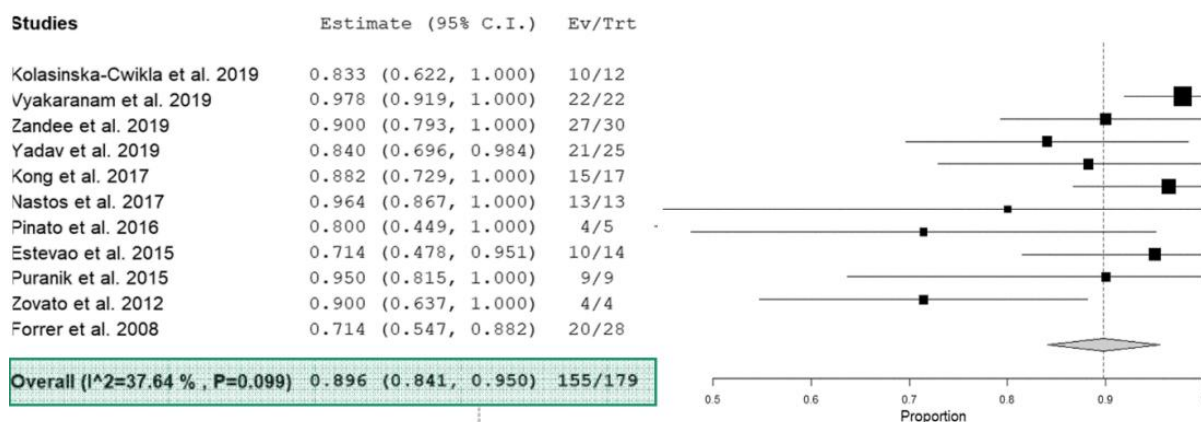
- Sont inopérables
- Sont progressifs et/ou avec hypersécrétion de catécholamines non contrôlée
- Sont sans traduction ou avec traduction insuffisante en scintigraphie à la 123I-MIBG
- Expriment in vivo les récepteurs de la SST

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 177Lu-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 177Lu-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 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 (Figure 1 ci-dessous).

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



Les recommandations NANETS/SNMMI (18) sur l'utilisation du ¹⁷⁷Lu-DOTATATE pour la prise en charge 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 (19). 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 (20). 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 2021 (87) proposent le ¹⁷⁷Lu-DOTATATE soit envisagé chez les patients présentant des métastases non fixantes à la scintigraphie MIBG, mais positives à la TEP SSTR (imagerie des récepteurs de la somatostatine). En cas de fixation hétérogène des agents radiopharmaceutiques, il est recommandé de réaliser à la fois une scintigraphie au ¹²³I-MIBG et une TEP SSTR afin de déterminer quel agent est capté par la majorité des lésions métastatiques. Par ailleurs, le traitement par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE semble induire moins de toxicité médullaire que le ¹³¹I-MIBG, bien que cette différence puisse être liée aux données issues des anciennes formulations de ¹³¹I-MIBG à faible spécificité, et non à la formulation plus récente à haute spécificité.

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.

En France, le réseau national ENDOCAN-COMETE a publié des recommandations pour la prise en charge des PPGL en 2023 (88). Ces recommandations précisent que 80 % des PPGL métastatiques expriment les récepteurs de la somatostatine, que les données sur l'efficacité de la RIV sont limitées mais qu'elle peut être envisagée chez des patients atteints de phéochromocytomes et paragangliomes métastatiques, symptomatiques, de gros volume tumoral inopérable, avec une maladie d'évolution rapide, comportant peu de métastases osseuses, et surtout en présence d'une fixation franche de la totalité des cibles tumorales. Le choix entre ¹³¹I-MIBG et ¹⁷⁷Lu-DOTATATE dépend du profil d'expression des cibles à l'imagerie, de la disponibilité des traitements et du profil de tolérance attendu. La RIV par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE est particulièrement indiquée lorsque la scintigraphie MIBG est négative ou peu contributive, ou en cas de paragangliomes métastatiques, pour lesquels l'imagerie SSTR est souvent la plus performante. La toxicité principale est hématologique (lymphopénie, thrombopénie), mais il n'a pas été rapporté de toxicité rénale limitante dans les études récentes. Elle s'adresse à des patients non éligibles à la chirurgie ou aux traitements locorégionaux, ou en cas d'échec ou d'inéligibilité à la MIBG-thérapie.

Une étude de phase II (NCT04106843) d'évaluation de la RIV dans cette indication et annoncée dans la précédente version du PUT-SP a finalement été annulée (22).

* « 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 5 000 patients (23). Selon avis d'expert, parmi ceux-ci 80 % sont de Grade I, soit 4 000 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 théorique d'inclusion, soit 100 patients.

Survie & récurrence des méningiomes

Les méningiomes sont les tumeurs intracrâniennes primaires les plus courantes (24). Alors que 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 %) (25) et anaplasiques grade III (5 %) (26) 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 (27).

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 (28,29).

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 (30).

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 (31–33).

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 (34), 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 (35,36).

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

Résultats de la RIV 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 177Lu-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 177Lu-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 177Lu-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 177Lu-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 (37).

En 2012, l'étude pilote prospective de Kreissl et al. (38) a évalué la faisabilité et la tolérance de l'association d'une RIV par 177Lu-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 177Lu-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 ± 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. (39) ont évalué rétrospectivement les bénéfices / risques à long terme du traitement par RIV par 90Y-DOTATOC +/- 177Lu-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 177Lu-DOTATOC contre 66 avec du 90Y-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 n'est jamais seul (toujours en association avec Y-DOTATOC).

Enfin, en 2016, l'étude rétrospective de Seystahl et al. (40) 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 177Lu-Dotatate, 3 par 90Y-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.

Depuis la mise en œuvre du Cadre de Prescription Compassionnelle, plusieurs publications ont rapporté des éléments scientifiques sur l'utilisation de la radiothérapie interne vectorisée par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE dans la prise en charge des méningiomes :

Le cas clinique de Zahid A et al. (89) rapporte la prise en charge d'un homme de 62 ans atteint d'un méningiome récidivant, initialement atypique (grade II OMS) ayant évolué vers une forme anaplasique (grade III), après de multiples interventions chirurgicales, radiothérapies et traitements systémiques. Après confirmation de l'expression des récepteurs de la somatostatine par scintigraphie, le patient a reçu quatre cycles de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Le traitement a été bien toléré, sans toxicité hématologique ou rénale significative, ni complication neurologique majeure, à l'exception de deux crises partielles d'épilepsie contrôlées par adaptation du traitement antiépileptique. Sur le plan de l'efficacité, la progression tumorale a été temporairement contrôlée, (une légère augmentation initiale du volume tumoral a été suivie d'une diminution), une stabilisation a été observée pendant huit mois, contrastant avec la croissance rapide avant traitement. Après l'arrêt de la RIV, la tumeur a repris une progression rapide. Ce cas suggère que le ¹⁷⁷Lu-DOTATATE peut permettre un contrôle transitoire de la progression de méningiomes anaplasiques réfractaires, avec un profil de tolérance satisfaisant, mais souligne la nécessité d'études prospectives pour confirmer l'efficacité de cette approche, à envisager en traitement de rattrapage après échec des options standards.

Alipour A. et al. (90) ont également rapporté la survenue d'une crise généralisée tonico-clonique aiguë, deux heures après la perfusion de [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE, chez un homme de 76 ans atteint d'un méningiome anaplasique récidivant (grade III) après chirurgie et radiothérapie malgré un traitement prophylactique antiépileptique. Ces cas mettent en évidence la possibilité d'une crise épileptique aiguë comme effet indésirable rare de la RIV dans le méningiome, soulignant l'importance d'une surveillance rapprochée et d'une prophylaxie adaptée chez les patients à risque.

Pirisino et al. (91) rapportent le cas d'administration d'une RIV par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE à une patiente de 76 ans présentant à la fois une TNE pancréatiques métastatique progressive et un méningiome cérébral légèrement symptomatique, avec 4 cycles, un traitement prophylactique par corticostéroïde avant chaque traitement et une surveillance neurologique rapprochée. L'efficacité a été démontrée par une réponse partielle des métastases hépatiques et une stabilité de la lésion cérébrale, confirmée par imagerie fonctionnelle (PET/CT). Sur le plan de la sécurité, aucun effet neurologique indésirable n'a été observé pendant le traitement ni au suivi, toutefois une myélodysplasie est survenue quatre mois après la fin de la RIV, suivie d'une dégradation de l'état de la patiente. Les auteurs soulignent que l'expression élevée de SSTR2 dans les méningiomes justifie l'utilisation de la RIV, mais insistent sur le manque de données robustes concernant l'efficacité et la tolérance dans ce contexte, la littérature étant limitée à des cas isolés. Ce cas illustre donc une bonne tolérance neurologique de la RIV et une efficacité principalement sur la pathologie neuroendocrine, avec stabilité du méningiome.

L'étude prospective monocentrique de Severi et al. (92) rapporte les résultats de la RIV (par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE – 37 patients ou ⁹⁰Y-DOTATOC – 5 patients) chez 42 patients atteints de méningiomes réfractaires, en progression après chirurgie et radiothérapie. Tous les patients présentaient une forte expression de SSTR2 à la scintigraphie ou au PET/CT à la ⁶⁸Ga-DOTATOC. Le protocole prévoyait en moyenne 4 cycles de PRRT, avec un suivi médian de 63 mois. Le taux de contrôle de la maladie (DCR : réponse partielle ou stabilité) était de 57 %. La médiane de survie sans progression (PFS) était de 16

mois et la médiane de survie globale (OS) de 36 mois. Les patients de grade I (OMS) et ceux ayant eu moins de deux chirurgies présentaient une meilleure PFS. Concernant la tolérance : un seul patient a présenté une toxicité hématologique de grade 3 (thrombopénie), aucun effet indésirable neurologique ou rénal grave n'a été observé, y compris lors des retraitements. Chez les patients retraités par RIV (n=6), la médiane de survie sans progression était de 6,5 mois et la médiane de survie globale de 17 mois, avec une toxicité également faible (4 anémies persistantes de grade 1 et 1 neutropénie de grade 2 transitoire). En conclusion, la RIV par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE ou ⁹⁰Y-DOTATOC est une option thérapeutique efficace et bien tolérée pour les méningiomes avancés réfractaires, permettant un contrôle tumoral dans plus de la moitié des cas, y compris en situation de retraitement. Les meilleurs résultats sont observés pour les tumeurs de bas grade et chez les patients moins lourdement prétraités.

La publication de Gillon P et al. (93) rapporte le cas d'une femme de 68 ans, opérée en 2013 pour un méningiome cérébral atypique (grade II OMS), qui a présenté une récurrence pulmonaire six ans plus tard. Après échec du traitement local sur une lésion pulmonaire droite, quatre cycles de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE ont été administrés toutes les 8 semaines. La tolérance a été excellente. L'évaluation radiologique a montré une réponse partielle à 4 mois (-68 % selon RECIST 1.1), puis une réponse complète à 13 mois, maintenue à 36 mois sans récurrence. Ce cas illustre l'efficacité potentielle du ¹⁷⁷Lu-DOTATATE dans les méningiomes métastatiques exprimant les récepteurs de la somatostatine, avec une réponse durable et une toxicité faible, bien que des études randomisées de plus grande ampleur soient nécessaires pour valider cette approche.

L'étude rétrospective monocentrique publiée par Boursier et al. (94) inclut 16 patients (âge médian 60 ans) atteints de méningiomes réfractaires et progressifs, traités entre 2021 et 2024 par 1 à 4 cycles de [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE, après échec des traitements standards (chirurgie, radiothérapie, ± traitements systémiques). L'objectif était d'identifier les facteurs associés à la réponse thérapeutique (PFS à 6 mois - PFS-6 - selon les critères 3D-RANO) et d'analyser la dosimétrie tumorale initiale. Dix patients avaient reçu les 4 cycles, les 6 autres ayant arrêté le traitement prématurément en raison d'une progression. Le fait d'avoir reçu un traitement systémique préalable était le seul facteur associé à la PFS-6 en analyse de régression univariée. Parmi les 12 patients qui n'avaient jamais reçu de traitement systémique préalable, la PFS-6 atteignait 67 % (8/12), avec une diminution du volume tumoral chez 58 % et une réduction médiane du taux de croissance tumorale de 107 %. À l'inverse, chez les 4 patients ayant reçu une thérapie systémique avant la RIV, la PFS-6 était nulle et la progression tumorale était accélérée. Aucun autre facteur clinique, biologique ou d'imagerie n'était associé à la réponse. La dosimétrie tumorale montrait une dose absorbée médiane de 0,45 Gy/GBq/cycle, nettement inférieure à celle observée dans les tumeurs neuroendocrines, sans corrélation significative avec la réponse. Sur le plan de la sécurité, aucun effet indésirable irréversible de grade 3-4 n'a été observé ; les toxicités rapportées (lymphopénie, fatigue, céphalées, vertiges) étaient toutes réversibles. Les auteurs concluent que la RIV par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE est efficace et bien tolérée chez les patients atteints de méningiome réfractaire n'ayant pas reçu de traitement systémique préalable, et qu'elle devrait être proposée précocement dans la stratégie thérapeutique. Ils soulignent la nécessité d'optimiser la dosimétrie tumorale et de confirmer ces résultats dans des études multicentriques de plus grande ampleur.

Place de la RIV dans l'arsenal thérapeutique

Très peu d'options de traitement sont disponibles à ce stade (41).

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 (32).

Les premières études montrent des réponses de ces tumeurs par RIV au ¹⁷⁷Lu-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.

Un essai de phase II (NCT03971461) (42), en deux étapes, multicentriques, à bras unique, ouvert, est en cours aux Etats-Unis sur le ¹⁷⁷Lu-DOTATATE chez les patients atteints de méningiomes intracrâniens progressifs OMS II ou III avec pour objectif principal la SSP. 32 patients doivent être recrutés. Kurz S et al. (95) ont rapporté des résultats intermédiaires sur les 14 premiers patients qui ont reçu jusqu'à quatre cycles de traitement, avec un suivi par IRM et TEP ⁶⁸Ga-DOTATATE. La moitié (50%) des patients a atteint le critère principal de PFS-6, ce qui a permis la poursuite de l'essai. La meilleure réponse était une stabilité tumorale, et la médiane de survie sans progression était de 8,2 mois. Le traitement a été globalement bien toléré, avec principalement des cytopénies transitoires. Ces résultats suggèrent que la RLT par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE est faisable, bien tolérée et permet un contrôle tumoral supérieur aux données historiques dans cette population difficile.

Un 2ème essai de phase II (NCT04082520) (43) est toujours en cours pour étudier l'efficacité du ¹⁷⁷Lu-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 doivent être recrutés et le critère primaire d'évaluation devrait être recueilli pour tous les patients d'ici mi 2026.

L'EORTC a également lancé le protocole LUMEN-1 (96) qui est un essai clinique de phase II, multicentrique, randomisé et ouvert, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du [¹⁷⁷Lu]-Lu-DOTATATE chez des patients atteints de méningiome récidivant après chirurgie et radiothérapie. L'étude prévoit d'inclure 136 patients adultes présentant un méningiome de grade 1, 2 ou 3 (OMS), en progression radiologique, SSTR2-positif à la TEP, et n'ayant jamais reçu de traitement systémique. Les patients sont randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir soit le [¹⁷⁷Lu]-Lu-DOTATATE (4 cycles de 7,4 GBq toutes les 4 semaines), soit le traitement standard local (hydroxyurée, bévacicumab, sunitinib,

octreotide, everolimus ou surveillance). Le critère principal d'évaluation est la survie sans progression (PFS) selon les critères RANO méningiome, évaluée localement par IRM.

Un essai français a également été lancé fin 2024 : ELUMEN (97) est une étude nationale multicentrique de phase 2b, non randomisée, visant à évaluer l'efficacité de l'ajout d'évérolimus au traitement par le 177Lu-DOTATATE sur la survie sans progression à 6 mois chez des patients ayant un méningiome réfractaire de grade II/III. Les patients reçoivent de l'évérolimus, débuté 5 jours avant la première administration de 177Lu-DOTATATE (organisée dans les 4 semaines suivant la visite d'inclusion) en continu pendant 7 mois.

TNE broncho-pulmonaires & thymique

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 (44).

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 (45).

D'après le dernier avis d'évaluation de la commission de la transparence concernant l'everolimus (46) : « 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 (47) (Tableau 1).

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

	Morphologie	Grade	Index mitotique / 2 mm²	Nécrose
Carcinoïde typique	Bien différenciée	1	< 2	Non
Carcinoïde atypique	Bien différenciée	2	2 – 10	Rare
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules (CBGC)	Peu différenciée	3	> 10 (médiane 70)	Fréquente
Carcinome bronchique à petites cellules (CBPC)	Peu différenciée	3	> 10 (médiane 80)	Fréquente

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 (47,48).

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 (49).

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 dans les TNE broncho-pulmonaires

En 2007, Van Essen et al. publiaient la première cohorte de patients incluant des NNEb traités par RIV par 177Lu-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 (50).

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 : (IC 95 %) – Estimation de l'intervalle de confiance à 95 %

Critères d'efficacité	Gr 1 (177-Lu-dotate) N=48	Gr 2 (Y)	Gr 3 (177-Lu-dotate + Y)
Taux de Survie Globale à 5 ans en % (IC 95 %)	61,4 % (41,5 - 77 %)	31,6 % (17,7 – 46,4)	61,4 % (34,5 – 79,5)
Survie Globale en mois, médiane (95% IC)	Non atteinte	46,1 (22,9 – 69)	61 [32 – Non atteinte)
Taux de Progression à 5 ans en % (95% IC)	81,4 % (65,7 % - 92,9 %)	92,7 % (82,2 % - 98,1 %)	79,2 % (57,7 % - 94,3 %)
Survie sans progression en mois, médiane (95% IC)	31 mois (21 – 49,1)	23,1 (12-39,1)	31,1 (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 177Lu-dotatate a été associé à la meilleure SG et à une moindre toxicité en comparaison aux autres approches thérapeutiques (51).

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 177Lu-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 177Lu-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 177Lu-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 177Lu-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

Paramètre 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) (IC 95 %)	18,5 (12,9 - 25,4)	20,1 (11,8 – 26,8)	15,7 (10,6 – 25,9)
Médiane de SG (mSG) Mois (IC 95 %)	48,6 (26,4 - 68,9)	48,6 (26 - Non Atteinte)	37 (18,7 – 68,9)
Toxicité de stade 3 et 4 (selon classification CTCAE)	Aucune	Aucune	Aucune

Cette étude a permis de montrer que 177Lu-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 (52).

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 patients) indique une efficacité considérable du 177Lu-oxodotréotide dans les TNEb (53).

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 atteint une réponse partielle, 7 ont eu une maladie stable suite aux traitements, 6 ont progressé malgré le traitement et 3 étaient non évaluables (54).

Les auteurs mentionnaient que la SSP semble être meilleur après 177Lu-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 177Lu-Dotatate, résultats d'efficacité pour les patients atteints de TNEb typique ou atypique (Tableau 4).

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

Traitements systémique par ¹⁷⁷ 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 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) 96% ≥ 3 ^{ème} 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 ¹⁷⁷ 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)

Abbréviations – 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.

Depuis la mise en œuvre du Cadre de Prescription Compassionnelle, plusieurs publications ont rapporté des éléments scientifiques sur l'utilisation de la radiothérapie interne vectorisée par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE dans la prise en charge des TNE broncho pulmonaires :

Zidan et al. (98) ont publié les données d'une étude rétrospective ayant inclus 48 patients atteints de tumeurs neuroendocrines pulmonaires avancées (90 % de carcinoïdes atypiques, 10 % typiques) exprimant fortement les récepteurs à la somatostatine. Après un traitement par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (médiane de 4 cycles), le taux de contrôle de la maladie était de 88 % (20 % de réponses partielles, 68 % de stabilisations), la survie sans progression médiane de 23 mois et la survie globale médiane de 59 mois. Les toxicités hématologiques (surtout lymphopénie) étaient généralement réversibles, sans cas de myélodysplasie ni de toxicité rénale. L'évaluation par TEP 68Ga-DOTATATE permettait de mieux stratifier le pronostic, notamment chez les patients en maladie stable selon RECIST.

Dans la large cohorte nationale espagnole SEPTRALU (85) (n = 522), 56 patients (11 %) présentaient une TNE pulmonaire métastatique (BP-NEN) traitée par PRRT avec ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Les BP-NENs étaient majoritairement bien différenciées (G1/G2 : 89 %), avec un Ki-67 médian de 6 %. Les patients étaient principalement des hommes (78,6 %) et 49 % avaient un syndrome hormonal.

En termes d'efficacité, le taux de réponse objective (ORR, RECIST 1.1) était de 28,6 % et le taux de contrôle de la maladie de 77,6 %. La médiane de survie sans progression (mPFS) était de 17,6 mois (IC95 : 14,4–33,1) et la médiane de survie globale (mOS) de 44,8 mois (IC95 : 19,9–non atteinte). Ces résultats sont comparables à ceux rapportés dans la littérature internationale pour cette localisation rare. Les BP-NENs présentaient des taux de réponse et de contrôle de la maladie légèrement inférieurs à ceux observés pour les TNE pancréatiques ou digestifs, mais similaires à d'autres sous-types rares.

Le profil de tolérance était favorable, avec peu de toxicités sévères : les effets indésirables de grade 3–4 étaient rares (hématologiques : 4,7 %), et aucun décès lié au traitement n'a été rapporté.

En résumé, la RIV par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE est une option thérapeutique efficace et bien tolérée pour les TNE pulmonaires métastatiques exprimant les récepteurs de la somatostatine, avec un bénéfice clinique démontré en termes de contrôle tumoral et de survie, bien que les résultats soient globalement moins favorables que pour les TNE digestifs.

Place de la RIV dans l'arsenal thérapeutique

En 2019, Naraev et al. ont fourni une revue complète des preuves cliniques disponibles en termes 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 (55).

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-étoposide	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-octréotide	Fazio	Phase 3	33	3 %	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 (45) : * selon les critères RECIST # pour toute la population y compris les TNE digestives

D'après le référentiel AURA (99) sur les néoplasies neuro-endocrines thoraciques actualisé en 2025, la RIV au ¹⁷⁷Lu-DOTATATE constitue une option thérapeutique pour les carcinoïdes bronchiques métastatiques ou localement avancés, inopérables, progressifs ou sécrétants non contrôlés, exprimant les récepteurs de la somatostatine sur l'imagerie TEP. Son efficacité est démontrée par une amélioration significative de la survie sans progression et des taux de contrôle tumoral dans plusieurs séries, avec un profil de tolérance favorable. En France, l'accès à la RIV se fait dans le cadre d'une prescription compassionnelle après échec ou contre-indication de l'évérolimus, ou dans le cadre d'essais cliniques. La RIV doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée (RCP RENATEN).

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 (56).

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'évérolimus, la chimiothérapie et également la RIV (57,58).

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 évérolimus (pertinence Score 7). Le traitement par 177Lu-DOTATATE avant l'évérolimus est envisagé avec un score de pertinence égal à 61(18).

L'utilité d'une RIV à base de 177Lu-DOTATATE pour la prise en charge d'une TNEb semble 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 (59).

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 177Lu-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 68Ga-DOTATOC et TEP 18F-FDG ont confirmé une réponse partielle, déjà suggérée par le scan de traitement 177Lu-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 (60).

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 (54).

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 177Lu-DOTATATE. La stabilisation de la maladie était obtenue pour l'un d'eux. Chez l'autre patient, la maladie est restée progressive (50).

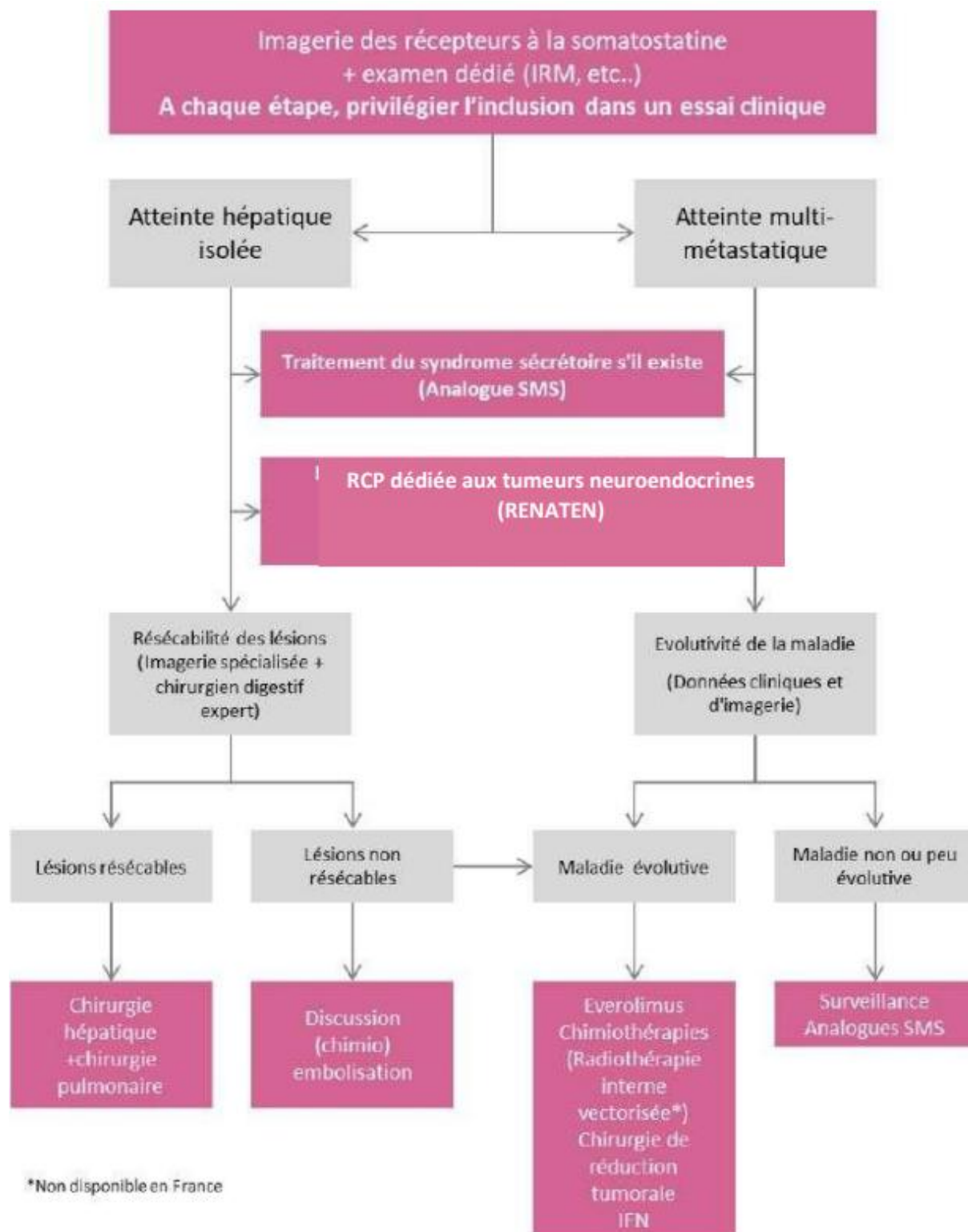
Enfin, le cas d'une femme d'une quarantaine d'années atteinte d'un syndrome de Cushing ectopique (ECS) secondaire à une tumeur neuroendocrine thymique métastatique a été décrit par Pandit et al. (100). La patiente a développé une crise aiguë d'hypercortisolisme après RIV par 177Lu-DOTATATE. Le contrôle du cortisol a nécessité une perfusion d'étomidate puis une surrénalectomie bilatérale. L'étomidate a permis une amélioration clinique, mais a induit une insuffisance surrénalienne clinique. Après surrénalectomie, la patiente a pu poursuivre le PRRT sans nouvel événement aigu.

Conclusion sur les TNE thymiques : l'utilité d'une RIV à base de 177Lu-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 neuroendocrines bronchiques métastatiques (adapté de RCP RENATEN)

SMS – Somatostatine ; IFN – Interféron



Autres 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 (Phéochromocytome, 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 ces 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 (61) pour les autres localisations primitives de NNE. Les NNE G3 (Ki-67 > 20 %) regroupent deux entités distinctes sur le plan de la morphologie (62) 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 différenciés et certaines peuvent être de grade 3 (souvent avec un Ki67 entre 20 et 55 %) (61).

Ces TNE G3 sont le plus souvent localisées au niveau du pancréas (50 à 60 %) (63).

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 (64–67) alors qu'ensuite la SG diminue fortement après la deuxième année d'observation (68).

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 (61).

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 $\leq$ 55 % sont disponibles, celles-ci seront détaillées ci-dessous spécifiquement.

En 2018, Nicolini S et al. (69) ont étudié le rôle de la RIV avec ^{177}Lu -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 ^{177}Lu -DOTATATE. Une activité cumulée de 18,5 GBq ou 27,8 GBq de ^{177}Lu -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 TNE G3) 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. (70) 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 ^{177}Lu -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. (71) 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 SST élevée confirmée, c'est-à-dire une fixation tumorale supérieure à celle du parenchyme hépatique normal, en imagerie TEP 68-Ga-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 ^{177}Lu -RIV était de $4,5 \pm 13,2$ GBq (intervalle de 2,5 à 9,5 GBq). L'activité médiane administrée par cycle pour ^{90}Y -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. (72) 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 $\geq 55\%$), 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 $\geq 55\%$. 149 patients atteints de NNE G3 ont reçu une RIV (177-Lutetium, 90-Yttrium ou 111-Indium 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 $\geq 55\%$ (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 (TNEG3 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 TNEG3 (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 $\leq 20\%$ pouvaient être inclus (73).

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 (16, 74). 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 (75–78)

	Chimiothérapie	N	Différenciation	% RR	% PD	PFS	mOS
Sorbye et al Cancer 2013	Cisplatine ou carboplatine + etoposide	252	?	31	36	4 mois	11 mois
Yamaguchi et al Cancer Science 2014	Cisplatine + irinotecan ou etoposide	256	Faible ?	50/21		5,2 mois	11,5 mois
Heetfeld et al Endo Rel Cancer 2015	Platine / etoposide	113	Faible	35	27	5 mois	16,4 mois (plusieurs stades)
Waller et al Eur J Can 2017	Platine / etoposide	152	Faible	50	27	6,2 mois	11,5 mois

Par ailleurs, la RIV n'était auparavant généralement pas recommandée pour les GEP NNE G3, 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. 3. 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.³ 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.

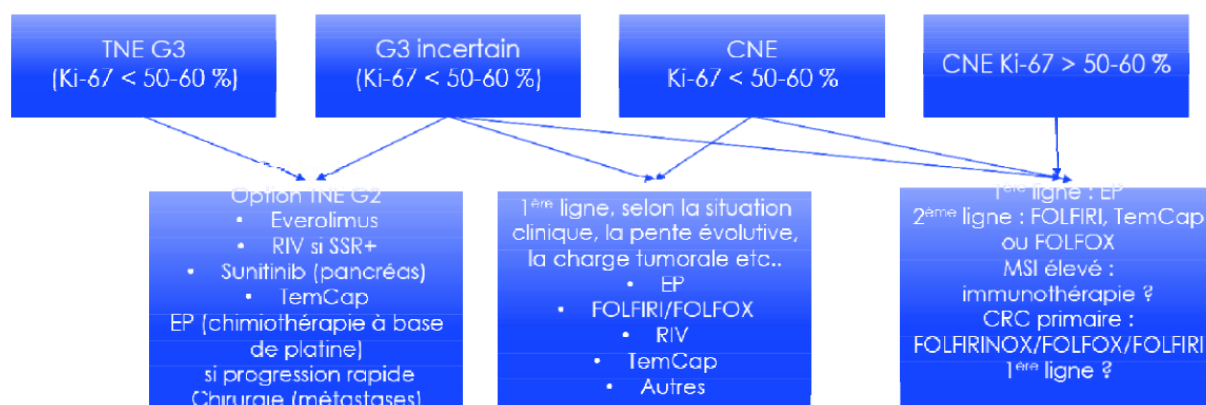
Conclusion

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 1ère ligne en théorie dans les TNE G3 SSR (récepteurs à la somatostatine) positives bien différenciées.

En 2024 ont été publiés dans le Lancet les résultats de NETTER-2 (101), une étude de phase III, multicentrique, randomisée, réalisée en ouvert qui avait pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance de 177Lu-DOTATATE en 1ère 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. .

- Population incluse : patients ≥ 15 ans, nouvellement diagnostiqués avec des TNE-GEP avancées, de grade 2 ($Ki67 \geq 10\%$ et $\leq 20\%$) et de grade 3 ($Ki67 > 20\%$ et $\leq 55\%$), exprimant les récepteurs à la somatostatine (SSTR+).
226 patients répartis en 2 : 1 soit dans le groupe du traitement à l'étude recevant 4 cycles de 177Lu-DOTATATE, toutes les 8 semaines en intra-veineux (IV) + octréotide 30mg LAR en intra-musculaire (toutes les 8 semaines pendant le traitement par 177Lu-DOTATATE puis octréotide 30mg LAR seul toutes les 4 semaines) soit dans le groupe contrôle recevant de l'octréotide à forte dose, 60 mg LAR, toutes les 4 semaines. Parmi les patients inclus, 79 (35%) avaient une TNE de grade 3.
- Résultats d'efficacité :
 - o SSP (critère principal) médiane : 22,8 mois (groupe 177Lu-DOTATATE) contre 8,5 mois (groupe contrôle) – Hazard ratio (HR) = 0,276 ; (IC95% 0.182–0.418, $p < 0.0001$)
 - o Une analyse en sous-groupe a été présentée lors du congrès ESMO-GI 2024 (103), elle a montré que le bénéfice d'un traitement par 177Lu-DOTATATE sur la PFS et le taux de réponse était maintenu dans les 2 sous-groupes G2 et G3.
 - o Taux de réponse objective (ORR) : 43% (groupe 177Lu-DOTATATE) contre 9,3% (groupe contrôle)
- Résultats de sécurité :
 - 93% des patients ont eu des EI (tous grades confondus) dans le groupe 177Lu-DOTATATE
 - 95% des patients ont eu des EI (tous grades confondus) dans le groupe contrôle
 - EI les plus fréquents retrouvés dans les deux groupes : nausées, diarrhées, douleurs abdominales
 - EI de grade ≥ 3 liés au traitement : 16% dans le groupe 177Lu-DOTATATE vs 4% dans le groupe contrôle

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. Baudin E, Goichot B, Berruti A, Hadoux J, Moalla S, Laboureaux S, et al. Sunitinib for metastatic progressive pheochromocytomas and paragangliomas: results from FIRSTMAPPP, an academic, multicentre, international, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet* 2024; 403: 1061–70.
16. 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.
17. 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
18. 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.
19. 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.
20. Yadav MP, Ballal S, Bal C. Concomitant 177Lu-DOTATATE and capecitabine therapy in malignant paragangliomas. *EJNMMI Res*. 6 févr 2019;9(1):13.
21. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03206060> [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03206060>
22. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04106843> [Internet]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04106843>
23. <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/>
24. 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. *NeuroOncol*. 06 2017;19(suppl_5):v1-88.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Wen PY, Quant E, Drappatz J, Beroukhi R, Norden AD. Medical therapies for meningiomas. *J Neurooncol*. sept 2010;99(3):365-78.

29. 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.
30. Graillon T, Romano D, Defilles C, Saveanu A, Mohamed A, Figarella-Branger D, et al. Octreotide therapy meningiomas: in vitro study, clinical correlation, and literature review. *J Neurosurg.* sept 2017;127(3):660-9.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Kreissl MC, Hänscheid H, Löhr 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.
39. 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.
40. 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. *NeuroOncol.* 2016;18(11):1538-47.
41. 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.
42. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03971461> [Internet]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03971461>
43. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04082520> [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04082520>

44. 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.
45. 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.
46. 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/CT15593_AFINITOR_PIC_EI_TNE_Avis3_CT15593.pdf
47. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer.* 1 juill 2008;113(1):5-21.
48. 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.
49. 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.
50. van Essen M, Krenning EP, Bakker WH, de Herder WW, van Aken MO, Kwekkeboom DJ. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-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.
51. 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.
52. 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.
53. Sabet A, Haug AR, Eiden C, Auernhammer CJ, Simon B, Bartenstein P, et al. Efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate in metastatic pulmonary neuroendocrine tumors: a dual-centre analysis. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;7(2):74-83.
54. 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.
55. 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.
56. 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
57. 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.

58. 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.
59. 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.
60. Cottreau AS, Bricaire L, Arrondeau J, Dechmi A, Montravers F, Coriat R, et al. Prolonged response to 177Lu-DOTATATE therapy of a bone marrow infiltration in a refractory thymic neuro endocrine tumor. *Invest New Drugs*. 24 oct 2019;
61. 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.
62. Klöppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visc Med*. Oct 2017;33(5):324-30.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Durrleman S, Simon R. Flexible regression models with cubic splines. *Stat Med*. mai 1989;8(5):551-61.
67. 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.
68. 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.
69. Nicolini S, Severi S, Ianniello A, Sansovini M, Ambrosetti A, Bongiovanni A, et al. Investigation of receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTATATE in patients with GEP-NEN and a high Ki-67 proliferation index. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(6):923-30.
70. 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.
71. 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.

72. 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.
73. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 12 2017;376(2):125-35.
74. 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.
75. Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, Klimstra DS, Yao JC. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer*. 15 sept 2014;120(18):2814-23.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03972488> [Internet]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03972488>
80. Severi S. et al. ESMO Open Volume 6, Issue 4, August 2021, 100171. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100171>
81. Yu Lin Tang et al. Safety and efficacy of peptide receptor radionuclide therapy in patients with advanced pheochromocytoma and paraganglioma: A single-institution experience and review of the literature. Yu Lin Tang et al. *J Neuroendocrinol*. 2023;35:e13349. <https://doi.org/10.1111/jne.13349>
82. Tobimatsu et al. Potentially fatal crisis after ¹⁷⁷Lu-DOTATATE therapy for paraganglioma: a case report with review of literature. Tobimatsu et al. *Endocr J* 2025, 72 (10), 1143-1150.
83. NETTER-P: Safety and dosimetry of [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE in adolescent patients with somatostatin receptor-positive gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours, or pheochromocytomas and paragangliomas: Primary analysis of the Phase II NETTER-P study. Gaze N et al. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*: <https://doi.org/10.1007/s00259-025-07246-7>
84. Frank I. Lin et al. Phase 2 Study of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for Progressive Metastatic Pheochromocytomas and Paragangliomas: Interim Analysis of Efficacy, Safety, and Biomarkers. Lin et al. *J Clin Oncol*. 2025 October ; 43(28): 3102–3112. doi:10.1200/JCO-25-00791
85. SEPTRALU : Efficacy of [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE in metastatic neuroendocrine neoplasms of different locations: data from the SEPTRALU study. Mitjavila M. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (2023) 50:2486–2500 <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06166-8>
86. K Pacak, A Jha, F I Lin et D. Taïeb: Approach to the Patient: Concept and Application of Targeted Radiotherapy in the Paraganglioma Patient. Pacak K et al. *The Journal of*

87. Recommandations NANETS: The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Management of Metastatic and/or Unresectable Pheochromocytoma and Paraganglioma. Fishbein L et al. DOI: 10.1097/MPA.000000000
88. Recommandations du réseau national ENDOCAN-COMETE pour la prise en charge des phéochromocytomes et paragangliomes métastatiques. De la Fouchardiere et al. Bull Cancer 2023; 110:1063–1083 . <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2023.06.002>
89. Zahid A et al. Efficacy of 177Lu-Dotatate Therapy in the Treatment of Recurrent Meningioma. Zahid A et al. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2021 Jan 14;5(1):236-240. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.09.015.
90. Alipour A. et al. Generalized Seizure as an Acute post-177Lu-DOTATATE Side Effect in a Case of Recurrent Meningioma. Alipour A et al. Cancer Biother Radiopharm. 2025 Apr;40(3):228-230. doi:10.1089/cbr.2024.0222.
91. Pirisino et al. Management of a Patient With Metastatic Gastrointestinal Neuroendocrine Tumor and Meningioma Submitted to Peptide Receptor Radionuclide Therapy With 177 Lu-DOTATATE. Pirisino R et al. Clin Nucl Med. 2022 Nov 1;47(11):e692-e695. doi: 10.1097/RLU.0000000000004307.
92. Severi et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Advanced Refractory Meningiomas: Efficacy and Toxicity in a Long Follow-up. Severi et al. J Nucl Med. 2024 Sep 3;65(9):1409-1415. doi: 10.2967/jnumed.123.266956.
93. Gillon P et al. Complete Radiologic Response After 177Lu-DOTATATE Therapy in Treatment of a Lung Metastatic Intracranial Atypical Meningioma. Gillon P et al. Clin Nucl Med 2025;50:e572–e574
94. Boursier et al. Lu-DOTATATE for refractory meningiomas: factors associated with the therapeutic response and initial tumor dosimetric data. Boursier C. et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2025 Sep 22. doi: 10.1007/s00259-025-07555-x.
95. Kurz S et al. Evaluation of the SSTR2-targeted Radiopharmaceutical 177Lu-DOTATATE and SSTR2-specific 68Ga-DOTATATE PET as Imaging Biomarker in Patients with Intracranial Meningioma. Kurz S et al. Clin Cancer Res 2024;30:680–6 doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-2533
96. LUMEN-1: 177Lu-DOTATATE for Recurrent Meningioma (LUMEN-1,EORTC-2334-BTG): Study Protocol for a Randomized Phase II Trial. Albert NL. J Nucl Med. 2025 Aug 7;jnumed.125.269633. doi: 10.2967/jnumed.125.269633.
97. ELUMEN: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06126588>
98. Zidan et al. Efficacy and Safety of 177Lu-DOTATATE in Lung Neuroendocrine Tumors: A Bicerter study. Zidan et al. J Nucl Med 2022; 63:218–225 DOI: 10.2967/jnumed.120.260760
99. Référentiel AURA: Odier L, Darrason M, Duruisseaux M, Walter T et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur les Néoplasies Neuro-endocrines Thoraciques : actualisation 2025. ARISTOT 2025. Accessible sur <http://referentiels-aristot.com/>
100. Pandit et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy–Induced Hypercortisolemic Crisis in Ectopic Cushing Syndrome. Pandit et al. JCEM Case Reports, 2025, 3, luaf226 <https://doi.org/10.1210/jcemcr/luaf>

101. NETTER-2 :
102. Singh, S. et al. First-line efficacy of [177Lu]-Lu-DOTA-TATE in patients with advanced Grade 2 and Grade 3, well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors by tumor grade and primary origin: subgroup analysis of the phase 3 netter-2 study Singh, S. et al. Présenté à ESMO-GI 2024 ; 26-29 juin ; Munich, Allemagne Annals of Oncology, Volume 35, S92 - S93

ANNEXE 3 : Note d'information destinée aux patients bénéficiant d'un médicament dans un cadre de prescription compassionnelle

A remettre au patient avant toute prescription de LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion

Faisant l'objet d'un CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera remise à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

Votre médecin vous a proposé un traitement par LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion qui fait l'objet d'un cadre de prescription compassionnelle (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 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 (cf. [annexe 4](#)).

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.

Informations générales sur les CPC

Le CPC (procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l'article L. 5121-12-1 III du code de la santé publique) permet de sécuriser la prescription d'un médicament dans une indication thérapeutique non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM).

Il répond à un besoin thérapeutique non couvert, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans cette indication est présumé favorable par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Dans ce cadre, LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion est disponible pour le traitement des indications ci-dessous :

- **Phéochromocytome/paragangliome (PPGL)** métastatique ou localement avancé inopérable, progressif ou de forme sécrétante non contrôlée.
- **Tumeur neuroendocrine bronchique**, métastatique ou localement avancée inopérable, progressive ou de forme sécrétante non contrôlée.
- **Tumeur neuroendocrine thymique**, métastatique ou localement avancée inopérable, progressive ou de forme sécrétante non contrôlée.
- **Tumeur neuroendocrine (TNE)** y compris une TNE de primitif inconnu, métastatique ou localement avancée inopérable, progressive ou de forme sécrétante non contrôlée et NE correspondant PAS à l'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) (à savoir les TNE-GEP inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2).
- **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 de LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients validé par l'ANSM. Les données concernant les patients traités dans ce contexte seront collectées et feront l'objet de rapports envoyés à l'ANSM, qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de

LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion 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). Celui-ci ne comporte aucune donnée personnelle.

Informations sur LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion

LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion dispose d'une AMM pour le traitement des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE-GEP) inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à son AMM, la sécurité et l'efficacité de LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion dans la situation du CPC, sont seulement présumées à ce jour. 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 seront collectées ([annexe 4](#)). 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.

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 (disponible sur le site internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/lutecium-177lu-oxodotreotide>).

Posologie et mode d'administration dans le cadre du CPC

La dose recommandée est de 7 400 MBq (mégabecquerel, unité utilisée pour exprimer la radioactivité) qui est administrée en perfusion unique environ une fois toutes les 8 semaines ($\pm$ 1 semaine) pour un total de 4 fois.

En plus de la présente note d'information, et du guide précité, la notice destinée au patient vous sera remise, laquelle ne mentionne pas l'indication du présent CPC mais vous informe notamment des contre-indications, mises en garde et effets indésirables. 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 ainsi que la présente note d'information à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

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 via le portail de signalement <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

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

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

Traitement de vos données personnelles

Le traitement par un médicament dans un cadre de prescription compassionnelle avec un protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) implique le recueil de données personnelles concernant votre santé.

Vous trouverez des informations complémentaires relatives à vos droits dans l'annexe 4 : « [Note d'information sur le traitement des données personnelles](#) ».

Pour exercer vos droits sur vos données, vous pouvez contacter le Délégué à la Protection des Données (DPO) de Novartis Pharma SAS à l'adresse suivante : global.privacy_office@novartis.com

mailto:global.privacy_office@novartis.com

ANNEXE 4 : Note d'information sur le traitement des données à caractère personnel

Annexe 4.a : Note d'information à destination des patients

Un médicament prescrit au titre d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC) avec un protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) implique un traitement de données à caractère personnel relatives à votre santé. Ces données à caractère personnel sont des informations qui portent sur vous, votre santé, vos habitudes de vie.

Ce document vous informe sur les données à caractère personnel qui sont recueillies et leur traitement, c'est-à-dire l'utilisation qui en sera faite. Le responsable du traitement des données est Novartis Pharma SAS en tant que laboratoire en charge de l'exploitation de la spécialité pharmaceutique.

Novartis Pharma S.A.S. s'engage à assurer la sécurité et la confidentialité de vos données à caractère personnel.

Traitement de vos données à caractère personnel

Dans le cadre de ce protocole, votre médecin recueillera des informations concernant votre maladie et votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront pseudonymisées 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 année de naissance.

Ces données confidentielles pseudonymisées seront transmises à Novartis Pharma SAS et feront l'objet d'un traitement informatisé.

À quoi vont servir vos données ?

Pour pouvoir relever d'un CPC, un médicament doit remplir plusieurs critères, notamment présenter plus de bénéfices que de risques. Vos données à caractère personnel et en particulier les informations sur votre réponse et tolérance au traitement permettront d'évaluer en continu si ces critères sont toujours remplis. L'utilisation de vos données à caractère personnel va permettre 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 de prescription du médicament dans le cadre défini par l'article L. 5121-12-1 (III) du Code de la santé publique.

Ainsi, des données de santé vous concernant sont collectées, enregistrées sur support informatique, transmises et analysées par ICTA, sous-traitant de Novartis Pharma SAS afin de :

- Recueillir les informations requises par le CPC approuvé par l'ANSM sur les conditions d'utilisation du LUTATHERA
- Produire les rapports requis par la réglementation permettant de décrire l'utilisation du traitement et ses résultats scientifiques
- Communiquer dans des congrès et revues scientifiques afin de communiquer aux professionnels de santé les résultats scientifiques acquis durant la mise en œuvre du CPC. Ces publications ne comprendront aucune information permettant de vous identifier.

Ce traitement de données à caractère personnel a également pour finalité le suivi des patients en bénéficiant à des fins de vigilance sanitaire. Dans le cas où des effets indésirables nous seraient signalés, nous vous invitons au préalable à prendre connaissance de la notice dédiée disponible via ce lien : <https://www.novartis.com/fr-fr/notices-dinformation-sur-la-protection-des-donnees-personnelles>. En effet, nous conserverons certaines de vos données à caractère personnel liées à ces effets indésirables pour une durée conforme à la réglementation en la matière, dans le respect de nos obligations légales et dans la mesure où ce recueil de données à caractère personnel poursuit un objectif d'intérêt public dans le domaine de la santé publique.

Vos données à caractère personnel pourront-elles être réutilisées par la suite ?

Vos données à caractère personnel, pseudonymisées, pourront également être utilisées ensuite pour faire de la recherche, étude ou de l'évaluation dans le domaine de la santé. Pour plus d'informations sur ces recherches, nous vous invitons à consulter le Registre des recherches de Novartis sur : <https://www.novartis.com/fr-fr/registre-des-recherches>.

Cette ou ces recherches, si elles sont mises en œuvre, se feront dans les conditions autorisées par le [Règlement \(UE\) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données \(RGPD\)](#) et la [Loi n°78-17 du 6 janvier 1978](#) relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée dite Loi « Informatique et Liberté » et après accomplissement des formalités nécessaires auprès de la CNIL. Dans ce cadre, elles pourront être utilisées de manière complémentaire avec d'autres données vous concernant. Cela signifie que vos données à caractère personnel collectées au titre du CPC pourront être croisées avec des données du système national des données de santé (SNDS), qui réunit plusieurs bases de données de santé (telles que les données de l'Assurance maladie et des hôpitaux).

Les informations relatives à une nouvelle recherche effectuée à partir de vos données seront publiées sur le portail de transparence du laboratoire à l'adresse suivante : <https://www.novartis.com/fr-fr/registre-des-recherches>. Ces informations seront également disponibles sur le site de la Plateforme des données de santé, qui publie, sur demande du laboratoire Novartis Pharma SAS, un résumé du protocole de recherche pour tous les projets qui lui sont soumis : <https://www.health-data-hub.fr/projets>. Cela étant dit, les projets de recherche ne sont pas toujours publiés sur la Plateforme des données de santé.

Vous pouvez vous opposer à cette réutilisation à des fins de recherche auprès du médecin prescripteur qui vous a prescrit ce médicament ou auprès du laboratoire qui est responsable de traitement.

Sur quelle loi se fonde le traitement des données ?

Ce traitement de données est nécessaire au respect des obligations légales imposées au laboratoire Novartis Pharma SAS, responsable du traitement (article 6.1.c du [RGPD](#)), telle que prévu à l'[article L. 5121-12-1 du Code de la santé publique](#) relatif au dispositif d'accès compassionnel aux médicaments.

Le traitement des données de santé est autorisé car il est nécessaire pour des motifs d'intérêt public dans le domaine de la santé et il a pour objectif de garantir le respect de normes élevées de qualité et de sécurité des soins de santé et des médicaments, conformément aux dispositions de l'article 9.2.i du [RGPD](#).

Quelles sont les données collectées ?

Votre médecin qui vous a prescrit le médicament sera amené à collecter les données à caractère personnel suivantes autant que de besoin aux fins de transmission au laboratoire pharmaceutique :

- votre identification : numéro, la première lettre de votre nom et la première lettre de votre prénom, sexe, année de naissance ;
- les informations relatives à votre état de santé : notamment l'histoire de votre maladie, vos antécédents personnels ou familiaux, vos autres maladies ou traitements ;
- les informations relatives aux conditions d'utilisation du médicament impliquant notamment : l'identification des professionnels de santé vous prenant en charge, vos autres traitements, les informations relatives aux modalités de prescription et d'utilisation du médicament ;
- l'efficacité du médicament ;
- la nature et la fréquence des effets indésirables du médicament (ce sont les conséquences attendues ou inattendues et désagréables du traitement que vous pourriez ressentir : douleur, nausées, diarrhées, etc.) ;
- les motifs des éventuels arrêts de traitement.

Pour certains traitements, des données pourront être collectées auprès de vos proches (partenaire, ascendance, descendance, etc.), par exemple l'efficacité et la tolérance du traitement ou la qualité de vie de l'aidant.

Qui est destinataire des données ?

Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux personnels habilités de Novartis Pharma S.A.S. et ses éventuels sous-traitants (société de recherche sous contrat), notamment ICTA, sous une forme pseudonymisées. Vous ne serez identifié que par la première lettre de votre nom et la première lettre de votre prénom, ainsi que par votre année de naissance.

Vos données pourront également être transmises au personnel habilité des autres sociétés du groupe Novartis auquel appartient Novartis Pharma S.A.S..

Ces informations seront traitées uniquement pour les finalités décrites ci-dessus. Un rapport relatif à l'ensemble des données recueillies appelé rapport de synthèse ainsi qu'un résumé de ce rapport sont transmis par le laboratoire Novartis Pharma S.A.S. à l'ANSM, ainsi qu'au centre régional de pharmacovigilance désigné pour assurer au niveau national le suivi du médicament.

Cette synthèse, ce rapport et ce résumé ne comprendront aucune information permettant de vous identifier.

Transferts hors Union européenne

Vos données feront l'objet d'un transfert vers des organismes établis en dehors de l'Union européenne lorsque le transfert est strictement nécessaire à la mise en œuvre du CPC et du suivi des patients traités par un médicament faisant l'objet d'un CPC.

À cette fin, le laboratoire met en place les garanties nécessaires pour assurer la protection de vos droits en matière de protection des données à caractère personnel, quel que soit le pays où vos données à caractère personnel sont transférées.

Nous nous assurerons de protéger vos données pseudonymisées i) en appliquant le niveau de protection requis par les réglementations de protection des données à caractère personnel et de la vie privée applicables à Novartis Pharma SAS, ii) en agissant conformément à nos politiques internes et standards et, iii) en transférant seulement vos données sur le fondement des clauses contractuelles types approuvées par la Commission européenne, sauf indication en sens contraire.

Concernant les transferts de données aux autres sociétés du groupe, le groupe Novartis a adopté des Règles Internes d'Entreprise qui sont un système de principes, de règles et d'outils destiné à garantir des niveaux effectifs de protection des données à caractère personnel en cas de transfert de données en dehors de l'Union européenne, de la Suisse et du Royaume-Uni. Pour en savoir plus, vous pouvez consulter le site internet <https://www.novartis.com/fr-fr/politique-de-confidentialite#BCR>.

Vous avez le droit de demander une copie de ces garanties au laboratoire pharmaceutique Novartis Pharma SAS en exerçant vos droits comme décrit à la section dédiée ci-dessous.

Combien de temps sont conservées vos données ?

Vos données à caractère personnel sont conservées pendant une durée de 2 ans après édition du rapport final validé par les autorités pour une utilisation active. Les données seront ensuite archivées durant 15 ans. À l'issue de ces délais, vos données seront supprimées ou anonymisées.

Les données seront-elles publiées ?

L'ANSM publie sur son site internet un résumé du rapport de synthèse des informations recueillies pour l'évaluation du médicament.

Des synthèses des résultats pourront par ailleurs être publiées dans des revues scientifiques.

Aucun de ces documents publiés ne permettra de vous identifier.

Quels sont vos droits et vos recours possibles ?

Le médecin qui vous a prescrit le médicament est votre premier interlocuteur pour faire valoir vos droits sur vos données à caractère personnel.

Vous pouvez demander à ce médecin :

- à consulter vos données à caractère personnel ;
- à les modifier ;
- à limiter le traitement de certaines données.

Si vous acceptez d'être traité par un médicament prescrit au titre d'un CPC, vous ne pouvez pas vous opposer à la transmission des données listées ci-dessus ou demander leur suppression. Le droit à la portabilité n'est également pas applicable à ce traitement.

Comme précisé ci-dessus, vous pouvez toutefois vous opposer à la réutilisation de vos données pour de la recherche.

Vous pouvez contacter directement votre médecin pour exercer ces droits ou vous adresser directement au laboratoire pharmaceutique, responsable du traitement de vos données personnelles. Vous pouvez, pour cela contacter le délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire à l'adresse suivante global.privacy_office@novartis.com. Il est toutefois souligné que la sollicitation du DPO implique la transmission de votre identité au laboratoire

Vous pouvez également faire une réclamation à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) notamment sur son site internet <https://www.cnil.fr/>.

Annexe 4b. Note d'information à destination des professionnels de santé

Ce document vous informe sur la collecte et le traitement (c'est-à-dire l'utilisation) de vos données à caractère personnel recueillies dans le cadre de prescription compassionnelle. Le responsable du traitement des données est Novartis Pharma S.A.S..

Novartis Pharma S.A.S. s'engage à assurer la sécurité et la confidentialité de vos données à caractère personnel.

À quoi vont servir vos données ?

Le traitement de vos données à caractère personnel vise à :

- assurer le suivi de la collecte des données à caractère personnel des patients dans le cadre de prescription compassionnelle ;
- recueillir des informations sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de prescription compassionnelle ;
- assurer la gestion des contacts avec les professionnels de santé intervenant dans le cadre du suivi des patients bénéficiant des médicaments ayant un cadre de prescription compassionnelle et les personnels agissant sous leur responsabilité ou autorité

Sur quelle loi se fonde le traitement des données ?

Ce traitement de données est fondé sur une obligation légale à la charge du laboratoire, responsable du traitement (article 6.1.c du [RGPD](#)), telle que prévu aux articles [L. 5121-12 et suivants du Code de la santé publique](#) relatifs au dispositif d'accès précoce et compassionnel aux médicaments.

La collecte de données personnelles est justifiée par un intérêt public dans le domaine de la santé (article 9.2.i) du RGPD).

Quelles sont les données collectées ?

Aux fins d'assurer le suivi de la collecte des données à caractère personnel des patients dans le cadre de prescription compassionnelle pour LUTATHERA 370 MBq/mL solution pour perfusion, Novartis Pharma S.A.S. collectera des données permettant de vous identifier telles que votre nom, votre prénom, votre spécialité, votre numéro d'inscription au répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS), votre numéro d'inscription au Fichier National des Établissements Sanitaires et Sociaux (FINESS) et vos coordonnées professionnelles (numéro de téléphone et email).

Qui est destinataire des données ?

Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux personnels habilités de Novartis Pharma S.A.S. responsable de traitement et ses éventuels sous-traitants tel que ICTA.

Vos données pourront également être transmises au personnel habilité des autres sociétés du groupe. Novartis.

Ces informations seront traitées uniquement pour les finalités décrites ci-dessus. Un rapport de ces informations appelé rapport de synthèse ainsi qu'un résumé de ce rapport sont transmis par Novartis Pharma S.A.S. à l'ANSM ainsi qu'au centre régional de pharmacovigilance désigné pour assurer au niveau national le suivi du cadre de prescription compassionnelle.

Cette synthèse, ce rapport et ce résumé ne comprendront aucune information permettant de vous identifier.

Combien de temps sont conservées vos données ?

Vos données personnelles sont conservées pendant une durée de 2 ans suivant l'édition du rapport final validé par les autorités pour une utilisation active. Les données seront ensuite archivées en base intermédiaire durant 15 ans. À l'issue de ces délais, vos données seront supprimées ou anonymisées.

Si aucune autorisation de mise sur le marché n'est accordée pour l'indication concernée, les données ne pourront pas être archivées en base intermédiaire au-delà d'une période de 15 ans à compter de :

- l'expiration de la décision de l'ANSM établissant le cadre de prescription compassionnelle ;
- la date de la décision de l'ANSM prononçant la suspension ou le retrait du cadre de prescription compassionnelle.

À l'issue de ces délais, vos données seront supprimées ou anonymisées.

Quels sont vos droits et vos recours possibles ?

Conformément à la réglementation applicable (en ce y compris le RGPD et la Loi Informatique et Libertés), vous disposez, dans les cas prévus par la réglementation applicable, d'un droit d'accès à vos données à caractère personnel, d'un droit de rectification de ces données et d'un droit visant à limiter le traitement de ces données.

Le droit à l'effacement, le droit à la portabilité et le droit à l'opposition ne sont pas applicables à ce traitement dans la mesure où le traitement de vos données est fondé sur le respect d'une obligation légale et poursuit un objectif d'intérêt public dans le domaine de la santé publique

Pour exercer l'un de ces droits, vous pouvez contacter le délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire à l'adresse suivante global.privacy_office@novartis.com, ce qui implique la transmission de votre identité au laboratoire.

Vous pouvez également introduire une réclamation auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) notamment sur son site internet <https://www.cnil.fr/>.

ANNEXE 5 : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme, infirmier 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.

En outre, les professionnels de santé sont encouragés à déclarer toute situation particulière (cf. paragraphe ci-dessous « Que déclarer ? »).

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peut déclarer les effets indésirables/ situations particulières (cf. paragraphe ci-dessous « Que déclarer ? ») qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation du médicament.

Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, graves et non graves, survenant dans des conditions d'utilisation conformes ou non conformes aux termes de l'autorisation, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'usage détourné, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition professionnelle, d'interaction médicamenteuse, d'un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés, d'une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme), d'une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes), d'une exposition au cours de l'allaitement.

En outre, il convient également de déclarer toute situation particulière :

- toute erreur médicamenteuse sans effet indésirable, qu'elle soit avérée, ou interceptée en précisant la relation avec le médicament impliqué ainsi que tout risque d'erreur identifié,
- toute suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale), en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente (en particulier avec les vaccins, les contraceptifs, les traitements de pathologies mettant en jeu le pronostic vital, les résistances inattendues à des traitements médicamenteux ou toute autre situation jugée cliniquement pertinente),
- toute suspicion de transmission d'agents infectieux liée à un médicament ou à un produit,
- toute exposition à un médicament au cours de la grossesse ou de l'allaitement sans survenue d'effet indésirable ;
- toute situation jugée pertinente de déclarer.

Quand déclarer ?

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

Comment et à qui déclarer ?

➤ Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait préférentiellement directement sur le portail de signalement : signalement.social-sante.gouv.fr/). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le contexte d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

D'autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu'un courrier, un compte rendu d'hospitalisation, un fax, un courriel ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV

du territoire duquel dépend le professionnel de santé. La liste indiquant l'adresse et les départements couverts par chaque CRPV est disponible sur le site Internet de l'ANSM.

✎ Pour les patients et/ou les associations de patients :

La déclaration se fait auprès du médecin, du pharmacien ou de l'infirmier/ère ou de tout autre professionnel de santé. Il est également possible de déclarer les effets indésirables/situations particulières directement via le portail de signalement : signalement.social-sante.gouv.fr en précisant que le traitement est administré dans le contexte d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

D'autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu'un courrier, un courriel, ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV dont la personne ayant présenté l'effet indésirable dépend géographiquement. La liste indiquant l'adresse et les départements couverts par chaque CRPV est disponible sur le site Internet de l'ANSM.

ANNEXE 6 : Disposition législatives et réglementaires relatives au 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 cadre de prescription compassionnelle (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 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 au titre 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 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.

Engagement des professionnels de santé

Les professionnels de santé en charge de la prescription et de la délivrance d'une spécialité dans l'indication faisant l'objet d'un CPC s'engagent à respecter le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients joint au CPC (cf. Chapitre 2 « Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC ») et le cas échéant à participer à la collecte de données.

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.

Il décrit également les modalités de collecte des données issues de ce suivi et les conditions réelles d'utilisation du médicament.

Le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients comporte les documents suivants :

- Des fiches de suivi (d'initiation, de suivi, d'arrêt de traitement et de suivi post-traitement) permettant le recueil des données des patients traités dans le CPC) (cf. annexe 1).
- Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité de LUTATHERA 370 MBq/mL solution pour perfusion dans le CPC (cf. annexe 2).
- Une note d'information à destination des patients sur les conditions d'utilisation du médicament dans le CPC (cf. annexe 3). Le patient peut également consulter la notice annexée à l'AMM, présente dans les boîtes et également consultable sur le site internet suivant : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Une information à destination des professionnels de santé sur les conditions d'utilisation du

médicament dans le CPC. Les prescripteurs sont par ailleurs invités à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) annexé à l'AMM, consultable sur le site internet suivant : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

- Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables (cf. annexe 5).
- Un rappel des dispositions législatives et réglementaires relatives au CPC (cf. Annexe 6)

Le PUT-SP et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM ([documents de référence – accès compassionnel/accès précoce – Référentiel des spécialités en accès dérogatoire - CPC en cours](#)). Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés, par le laboratoire.

Rôle du laboratoire

Le titulaire de l'AMM du médicament ou l'entreprise en charge de son exploitation :

- prend en charge le coût du suivi du médicament et organise la collecte de données, le cas échéant.
- collecte les fiches, d'initiation, de suivi, de fin de traitement et de suivi post-traitement
- est responsable de traitement au sens du règlement général sur la protection des données (RGPD) ;
- collecte et analyse toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT-SP.
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.
- établit un rapport de synthèse portant sur les informations relatives à l'efficacité, à la sécurité et aux conditions réelles d'utilisation de LUTATHERA 370 MBq/mL solution pour perfusion ainsi qu'un projet de résumé qu'il transmet à l'ANSM selon la périodicité définie en page 1 du présent PUT-SP.

La période de suivi couvre la période comprise entre la date de début du CPC et la date d'anniversaire correspondante. Le délai de transmission du rapport par les laboratoires exploitants ne doit pas excéder deux mois.

Exploitation des données

L'ensemble des données collectées par les prescripteurs/professionnels de santé dans le contexte du CPC seront recueillies et analysées par le laboratoire concerné et des rapports de synthèse sont transmis à l'ANSM annuellement (à l'exception du premier rapport couvrant une période de 6 mois).

L'ANSM assure une surveillance nationale de l'utilisation de LUTATHERA 370 MBq/mL solution pour perfusion en collaboration, le cas échéant avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Poitiers en charge du suivi. Les données seront collectées et envoyées jusqu'à la fin de traitement du dernier patient inclus dans le CPC.

Les résumés de ces rapports validés par l'ANSM sont publiés sur son site Internet : www.ansm.sante.fr.