**MEDICAMENT RADIOPHARMACEUTIQUE**

**Sources : RCP Lutathera® (EPAR/EMA)**[**Rév. 8 du 25/10/2022**](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_fr.pdf)**; PUT/CPC (**[**V04/2022**](https://ansm.sante.fr/uploads/2022/07/29/20222907-cpc-lutathera-put-27-07-2022.pdf)**)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Prescripteur**  Nom :…………………………………………..  N° RPPS: ………………………………...........  Hôpital : ………………………………….........  Service : ……………………………………….  UA :…………………Tel :………..…………... | **Patient**  Nom : …………………………………………………  Prénom : ………………………………………………  Date de naissance :…………………………………….  NIP / NDA :…………………………… …….………..  Poids (kg) :………Surface corporelle m²) :…………… |
| *Prescription dans le cadre d’une indication AMM****:*** *«**La décision de démarrer le traitement doit être validée lors d’une* ***RCP experte spécifique aux tumeurs neuroendocrines (***[***réseau expert national RENATEN***](http://www.reseau-gte.org/index.php?section=article&id_article=923) ***labellisé par l’INCa).*** *Le matériel anatomo-pathologique doit, selon les indications, avoir été* ***relu par un pathologiste du réseau*** [***TENpath***](http://www.tenpath.org/index.php?section=article&id_article=264)*» (voir* [*thésaurus national de cancérologie digestive*](https://www.snfge.org/tncd)*).*  *Un* ***livret d’information validé par l’ANSM*** *devra être remis à tout patient avant l’initiation du traitement.* | |
| **Indication AMM prise en charge en sus des GHS** [Code indication[[1]](#footnote-1)] | |
| 🞎 **Tumeur neuroendocrine intestinale** bien différenciée (G1 et G2), **inopérable** ou **métastatique, progressive**, exprimant des récepteurs de somatostatinechez l’adulte [I000472] | |
| **Indications AMM non prises en charge en sus des GHS** | |
| 🞎 **Tumeur neuroendocrine gastrique** bien différenciée(G1 et G2), inopérable ou métastatique, progressive, exprimant des récepteurs de somatostatine chez l’adulte (*SMR insuffisant[[2]](#footnote-2)*)  🞎 **Tumeur neuroendocrine pancréatique** bien différenciée(G1 et G2) inopérable ou métastatique, progressive, exprimant des récepteurs de somatostatine chez l’adulte | |
| **Cadre de prescription compassionnel** (CPC) – [lien documents CPC](https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/lutathera) | |
| *La note d’information (*[*annexe IVa du CPC*](https://ansm.sante.fr/uploads/2022/07/29/20222907-cpc-lutathera-put-27-07-2022.pdf)*) doit être remise au patient avant toute prescription :*  🞎 **Phéochromocytome/paragangliome** (PPGL) métastatique ou localement avancé inopérable, progressif ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine sur l’imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine, en relation avec les résultats de la TEP au FDG et/ou à la FDOPA et après échec ou contre-indication d’un traitement par métaiodobenzylguanidine-(I131) et sur proposition de la **RCP nationale COMETE** [NLUTE01]  🞎 **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 nationale RENATEN** [NLUTE02]  🞎 **Tumeur neuroendocrine thymique**, métastatique ou localement avancée inopérable, progressive ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine sur l’imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine, en relation avec les résultats de la TEP au FDG et sur proposition de la **RCP nationale RENATEN [**NLUTE03]  🞎 **Tumeur neuroendocrine** (TNE) y compris une TNE de primitif inconnu, NE correspondant PAS à l’indication de l’AMM à savoir les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE GEP) métastatique ou localement avancée inopérable, progressive ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine sur l’imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine, en relation avec les résultats de la TEP au FDG et à la FDOPA et sur proposition de la **RCP nationale RENATEN** [NLUTE04]  🞎 **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** [NLUTE05] | |
| **PARTIE A COMPLETER PAR LE MEDECIN NUCLEAIRE** | |
| **Prescription** | |
| * 1 mL de solution contient 370 MBq de lutécium (177Lu) oxodotréotide à la date et à l’heure de calibration. * **Activité souhaitée : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ MBq, en perfusion IV lente (20-30 min).**   ***Protocole thérapeutique recommandé****(*[*données RCP AMM*](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_fr.pdf)***) : 4 administrations d’une activité de 7400 MBq chacune,*** *avec un délai de* ***8 semaines*** *(+/- 1 semaine)* ***entre chaque perfusion.*** *Cet intervalle peut être augmenté à 16 semaines en cas de toxicité modifiant la dose (voir* [*RCP*](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_fr.pdf)*).*  *L’administration concomitante d’acides aminés[[3]](#footnote-3) sur une durée de 4 heures (à débuter 30 mn avant l’administration de Lutathera®) est nécessaire pour la protection rénale. Un traitement préalable à base d’antiémétiques doit être administré 30 minutes avant le début de la perfusion de solution d’acides aminés. Voir* [*RCP*](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_fr.pdf) *pour plus de précisions quant aux modalités d’administration.*   * **Perfusion : n°1** 🞎 **n°2** 🞎 **n°3** 🞎 **n°4** 🞎 * **Date de la dernière perfusion :** \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_   Date : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Signature : | |

|  |  |
| --- | --- |
| **A COMPLETER PAR LA RADIOPHARMACIE** | **A COMPLETER PAR LE RADIOPHYSICIEN** |
| **Lutécium (177Lu) oxodotréotide**  UCD AMM : 9550443, prix[[4]](#footnote-4) : 20 598,68 € TTC/UCD  Activité dispensée : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ MBq  Le \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ à \_\_\_\_ h \_\_\_ min  N° d’ordonnancier : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Nom : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Fonction : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Signature : | Contrôlé le : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ à \_\_\_ h \_\_\_ min  Activité mesurée : \_\_\_\_\_\_\_\_\_ MBq  Nom : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_    Signature : |
| **ADMINISTRATION** | |
| Activité administrée : \_\_\_\_\_\_ mL, soit \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ MBq, à \_\_\_\_\_h\_\_\_\_\_min  ***Modalités d’administration :*** *à administrer en* ***IV lente*** *(pendant ≈ 30 min),* ***ne JAMAIS administrer en IV directe !!!***  *Une* ***solution d’acides aminés*** *doit être administrée simultanément en perfusion intraveineuse controlatérale.*  *La méthode de perfusion recommandée est la méthode par gravité avec un débit de perfusion inférieur à 100 ml/h pendant les 5 à 10 premières minutes, qui doit être ensuite augmenté en fonction de l’état veineux du patient.*  ***Modification de traitement :*** *La prise en charge des effets indésirables sévères ou intolérables au médicament peut nécessiter une interruption temporaire de la dose, un allongement de l'intervalle entre les doses de 8 semaines à 16 semaines, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par Lutathera® (cf RCP).*  Nom : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Fonction : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Signature : | |

[**Réévaluation HAS-CT du 29/06/2022 dans les TNE intestinales**](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19449_LUTATHERA_R%C3%A9%C3%A9val_TNEintestinales_AvisD%C3%A9f_CT19449.pdf) **:**

- « TNE **intestinales**, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes » 🡺 SMR **important (**inchangé), ASMR **modérée** (III) (inchangée) par rapport à l’octréotide LP 60 mg administré seul. Lutathera® reste un traitement de **2ème intention** après progression de la maladie avec octréotide. Pour les patients présentant des tumeurs d’emblée progressives ou avec une masse tumorale hépatique importante (>50%), l’utilisation de Lutathera® en 1ère intention (sans avoir reçu de l’octréotide au préalable) pourra être discuté lors des RCP du réseau RENATEN.

[**Avis HAS-CT du 11/07/18**](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16606_LUTATHERA_PIC_INS_Avis3_CT16606.pdf)**:**

- « TNE **non intestinales**, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes » : SMR **insuffisant**.

[**Réévaluation HAS-CT du 21/09/22**](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19721_LUTATHERA_TNE_pancreatiques_PIC_REEV_AvisDef_CT19721.pdf)[**dans les TNE pancréatiques**](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16606_LUTATHERA_PIC_INS_Avis3_CT16606.pdf):SMR modifié : SMR insuffisant → **SMR important, ASMR V**. Traitement de 2ème ligne.

**Contre-indications :**

* Insuffisance rénale sévère avec clairance < 30ml/mn.
* Grossesse établie ou suspectée, ou lorsque la grossesse n’a pas été exclue.

**Précautions d’emploi :** Voir également les [**mesures additionnelles de réduction du risque** [[5]](#footnote-5)sur le site de l’ANSM](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/Liste-des-MARR-en-cours/Lutecium-177Lu-oxodotreotide)

**Il n’est pas recommandé de débuter un traitement** dans les cas suivants :

* Précédente radiothérapie externe impliquant > 25% de la moelle osseuse.
* Insuffisance cardiaque sévère de classe NYHA III ou IV
* Insuffisance rénale avec clairance < 40ml/mn.
* Atteintes hématologiques avec soit : Hb<4,9mmol/l ; plaquettes <75G/l, leucocytes <2G/l (à l’exception de la lymphopénie)
* Insuffisance hépatique avec bilirubinémie totale >3 x LSN ou albuminémie <30G/l et taux de prothrombine <70%
* Patients avec lésions viscérales négatives ou mixtes sur l’imagerie des récepteurs de la somatostatine

**Avant chaque administration** et pendant le traitement, réaliser au minimum les analyses biologiques suivantes :

* Fonction hépatique (transaminases, bilirubine, albumine sérique)
* Fonction rénale (Cl sérique et Cl Cr)
* NFS

Ces analyses doivent être effectuées au moins une fois 2 à 4 semaines avant l’administration et une fois juste avant l’administration. Il est aussi recommandé d’effectuer ces analyses toutes les 4 semaines 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.

Chez les patients présentant un syndrome carcinoïde ou une élévation des taux urinaires de 5-hydroxy-indole-acétique, la réalisation d’une échographie cardiaque est recommandée avant le début du traitement afin de contrôler l’état des valves cardiaques (la co-administration de la solution hyper-osmolaire d’acides aminés pouvant entrainer une surcharge hydrosodée brutale avec risque de décompensation cardiaque en cas d’altération des valves cardiaque, voir [recommandations TNCD](https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_chap-11-tned_2017-10-12.pdf)).

Le traitement doit être **ARRETE DEFINITIVEMENT** dans les situations suivantes :

* Insuffisance cardiaque sévère (définie comme de classe III ou IV selon la classification NYHA)
* Grossesse
* Hypersensibilité au traitement
* Thrombocytopénie : grade 2 ou supérieur nécessitant un délai de traitement d’au moins 16 semaines ou récidive de grade 2, 3 ou 4
* Anémie et neutropénie : grade 3 ou supérieur nécessitant un délai de traitement d’au moins 16 semaines ou récidive de grade 3 ou 4
* Toxicité rénale nécessitant un délai de traitement d’au moins 16 semaines ou récidive
* Hépatotoxicité nécessitant un délai de traitement d’au moins 16 semaines ou récidive
* Toute autre toxicité de grade 3 ou supérieur nécessitant un délai de traitement d’au moins 16 semaines ou récidive

**Facteurs de risque de toxicité** : si au moins un facteur de risque 🡺 réaliser une surveillance biologique plus fréquente

* Anomalies morphologiques du tractus rénal ou urinaire.
* Incontinence urinaire
* Insuffisance rénale légère à modérée avec clairance ≥ 40ml/mn
* Chimiothérapie antérieure
* Toute toxicité hématologique avant traitement de grade ≥2 autre qu’une lymphopénie.
* Métastases osseuses
* Thérapies radiométaboliques oncologiques antérieures avec 131I ou toute autre thérapie utilisant des sources radioactives non scellées.
* Autres antécédents de tumeur ou hémopathie maligne, sauf si le patient est en rémission depuis au moins 5 ans.

**Pré/post-médication** : administration d’un **antiémétique +** administration concomitante **d’acides aminés pour limiter le risque de toxicité rénale** dû au traitement (cf [RCP](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_fr.pdf) pour composition de la solution d’acides aminés). Il n’est pas recommandé de réduire la quantité de solution d’acides aminés administrée en cas d’ajustement de dose de Lutathera®. Les patients doivent être encouragés à vider leur vessie le plus fréquemment possible pendant l’administration de Lutathera®.

**Insuffisance rénale (IR) :** CI si IR sévère. Surveillance ++ si IR légère à modérée.

**Insuffisance hépatique (IH)** : Traitement non recommandé si IH grave.

Des crises hormonales liées à la libération excessive d’hormones peuvent survenir suite au traitement par Lutathera® : une hospitalisation de nuit peut être nécessaire chez certains patients.

**Risque de syndrome de lyse tumorale** : les patients ayant des antécédents d’insuffisance rénale et une masse tumorale importante peuvent présenter un risque accru et doivent être traités avec prudence → Evaluation de la fonction rénale + équilibre électrolytique avant et pendant le traitement.

**Interactions médicamenteuses** :

* + **analogues de la somatostatine** : une utilisation concomitante d’analogues froids de la somatostatine peut être nécessaire pour le contrôle des symptômes de la maladie. L’administration d’analogues de la somatostatine à **longue durée d’action doit être évitée pendant les 30 jours qui précèdent** l’administration de Lutathera®. Si nécessaire, les patients peuvent être traités avec des analogues de la somatostatine à courte durée d’action pendant les 4 semaines qui précèdent l’administration de Lutathera® et ce, jusqu’à 24 heures avant l’administration de Lutathera®.
* + **glucocorticoïdes** : **éviter** l’administration de doses élevées de glucocorticoïdes pendant le traitement par Lutathera® et leur utilisation en tant que traitement antiémétique préventif.

**Contraception/grossesse : GROSSESSE CONTRE-INDIQUEE**

* Contraception efficace pendant le traitement et jusqu’à 6 mois suivant son arrêt chez les femmes susceptibles de procréer et les hommes dont la partenaire est susceptible de procréer.

1. Code indication. Cf. [référentiel liste en sus](http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/dispositifs-medicaux/la-liste-en-sus/article/referentiel-des-indications-des-specialites-pharmaceutiques-inscrites-sur-la) et [actualité](http://www.omedit-idf.fr/financement-a-lindication-nouvelles-modalites-de-recueil-de-transmission-donnees-2018/) sur le site de l’OMEDIT IDF [↑](#footnote-ref-1)
2. Cf. [Avis du 11/07/2018](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16606_LUTATHERA_PIC_INS_Avis3_CT16606.pdf). Pas d’agrément aux collectivités. [↑](#footnote-ref-2)
3. Solution d’acides aminés contenant de la L-Lysine et L-Arginine (inhibition compétitive de la réabsorption de LUTATHERA® au niveau du tubule proximal rénal, conduisant ainsi à une diminution importante de l’irradiation au niveau du rein) [↑](#footnote-ref-3)
4. Tarif de responsabilité en vigueur [↑](#footnote-ref-4)
5. Un [livret](https://ansm.sante.fr/uploads/2018/06/07/8bf26e218a24769b337f0456c561b4b4.pdf) destiné au patient est mis à disposition. [↑](#footnote-ref-5)