

Nouveautés dans la radiothérapie interne vectorisée des TNE par analogues de la somatostatine.

Dr Catherine Ansquer,
Médecine Nucléaire, Hôtel Dieu, Nantes

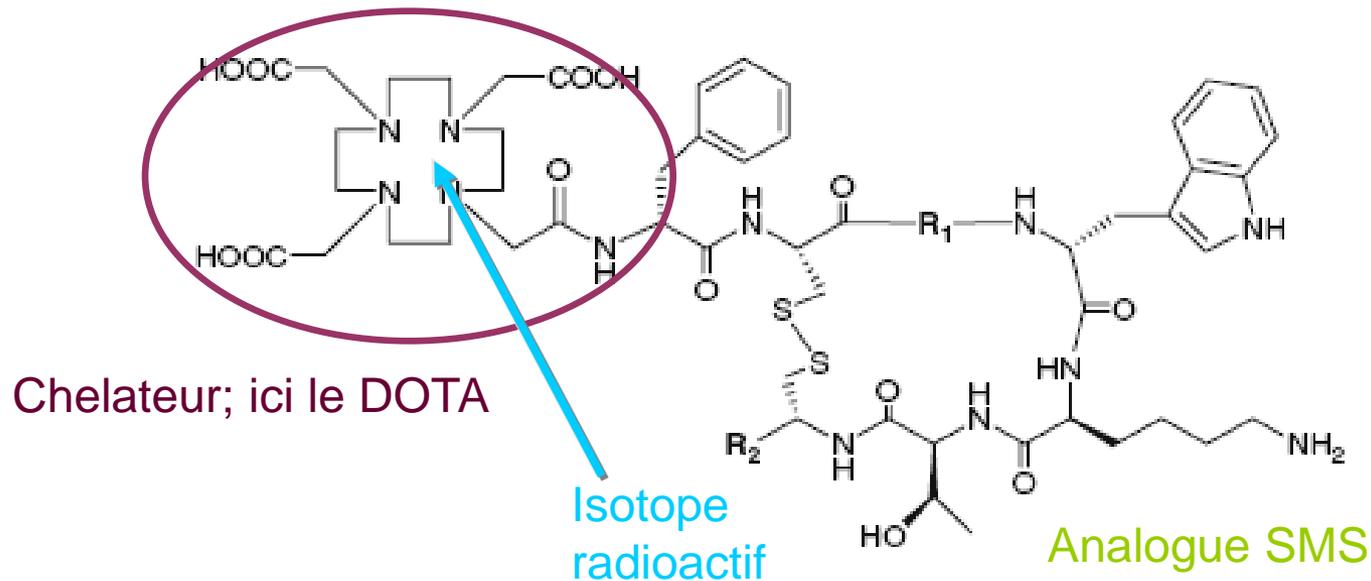


RÉseau NATIONAL de prise en charge des
Tumeurs neuro-ENDocrines Malignes
Rares Sporadiques et Héritaires



Les radiopharmaceutiques

Structure générale des analogues SMS radiomarqués



<i>Compound</i>	R_1	R_2
DOTA-OC	Phe	Thr(ol)
DOTA-TOC	Tyr	Thr(ol)
DOTA-TATE	Tyr	Thr
DOTA-NOC	Nal-1	Thr(ol)
DOTA-NOC-ATE	Nal-1	Thr
DOTA-BOC	BzThi	Thr(ol)
DOTA-BOC-ATE	BzThi	Thr

3 résidus
reconnaissent
le site actif

Caractéristiques physiques des radionucléïdes utilisés en thérapie

isotopes	particules	énergie de la particule (médiane en KeV)	pénétration tissulaire maximale et cibles idéales	Période physique
Indium (¹¹¹ In)	electrons Auger γ-radiation	3 and 19 171 and 245	10 μm (<1 cellule) Cible intra-cellulaire après internalisation	2.8 days
Yttrium (⁹⁰ Y)	β-radiation	935	12 mm (~600 cellules) Lésions centimétriques	2.7 days
Lutetium (¹⁷⁷ Lu)	β-radiation γ-radiation	498 113 and 208	2 mm (~100 cellules) Lésions millimétriques	6.7days

Adapté à partir de Teunissen 2005



Définir les bons candidats



La sélection des candidats à la RIV

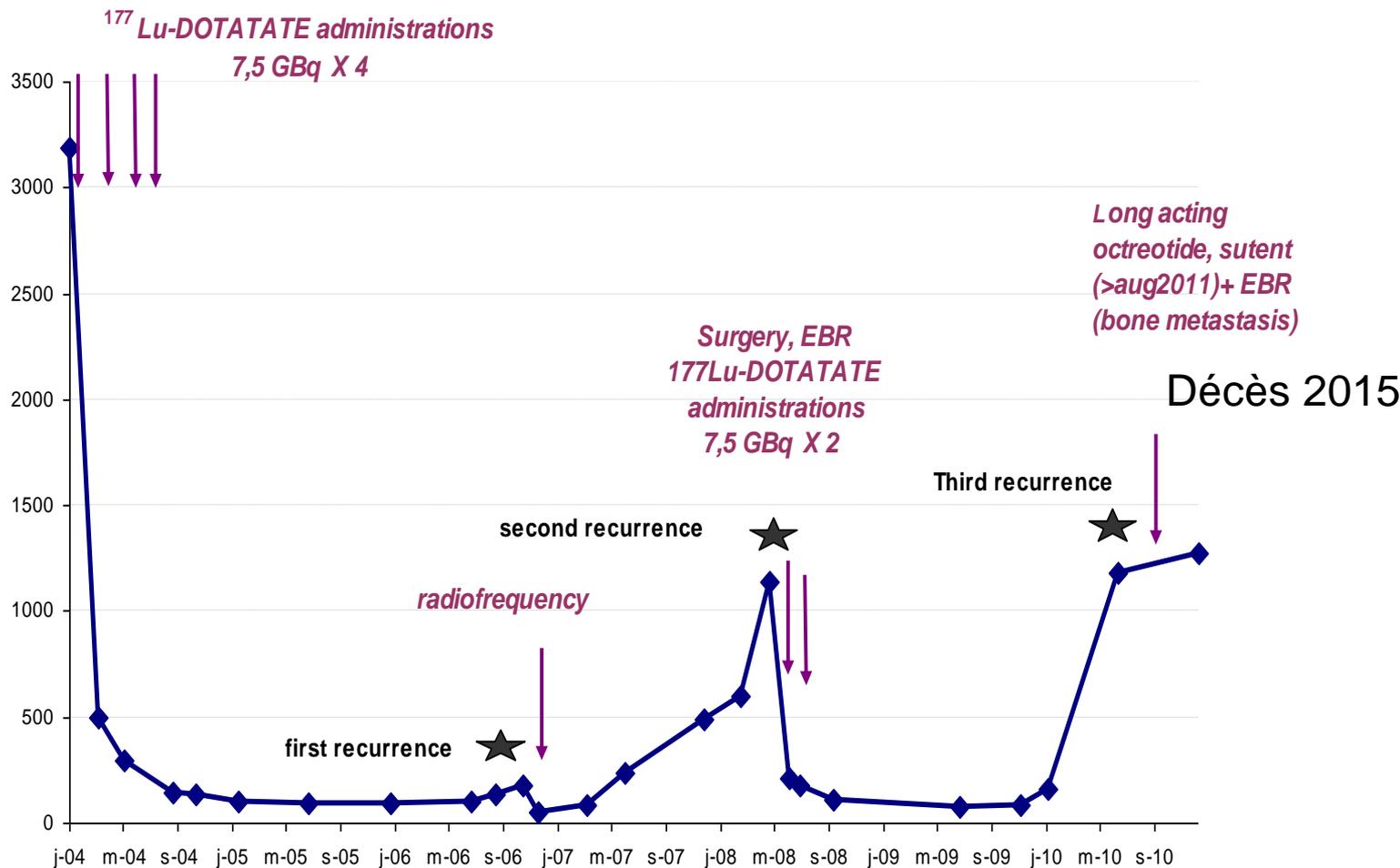
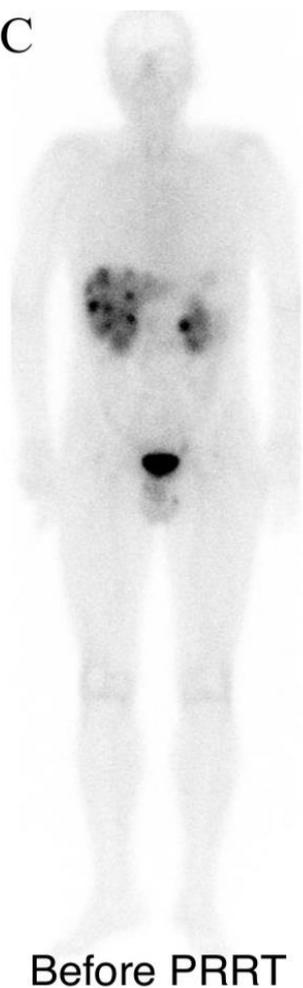
- le « bon » patient
 - État général correct
 - Ecarter un cœur carcinoïde
 - Peu de comorbidités ou de traitements antérieurs pouvant favoriser une hématotoxicité ou néphrotoxicité de la RIV
- la « bonne » maladie
 - Maladie métastatique évolutive, mais pas flambante! (évaluation RECIST, TEP-FDG)
 - Inopérable ou non accessible à un traitement locorégional efficace (si localisée)
 - Pas trop tard, car objectif thérapeutique = stabilisation ou RP

La sélection des candidats à la RIV

- les « bonnes » lésions
 - Lésions surexprimant les sst = fixation intense sur la scintigraphie aux analogues de la SMS (TEP-SMSa ou, > foie sur l'octreoscan)
 - Meilleure efficacité sur les cibles de petite taille
 - Ecarter une hétérogénéité lésionnelle avec contingent peu différencié associé qui ne fixerait pas le sst: intérêt de la TEP-FDG

TNE pancréatique métastatique traitée par ^{177}Lu -Octreotate

C



Check-list avant RIV

- Scinti à l'octreoscan et/ou TEP SMSa
- TDM (progression RECIST; servira de base line)
- Biologie: NFS, Iono, fonction rénale (CDK-EPI: >50-60 ml/min), bilan urinaire, bilan hépatique avec bilirubine, albumine, TP
- TEP-FDG
- Evaluation cardiaque (carcinoïde)
- Avis favorable de la RCP RENATEN
- Histoire clinique, antécédents, traitements antérieurs, compte rendu anapath...
- Contraception efficace
- Date dernière injection d'analogue LP

Déroulement de la RIV par ^{177}Lu -octreotate

A 4-6 semaines de la dernière injection d'analogue

Petit déjeuner

T0: Injection anti-émétique (*Zophren+solumedrol*)

T30 min: Perfusion des acides aminés 2 litres sur 4-6 heures

T60 min: Perfusion de ^{177}Lu -octreotate sur 30min

Pas de repas pendant la perfusion

Hospitalisation **24h**, bonne hydratation

Scintigraphie post-thérapeutique à 24h

Injection de Sandostatine ou Somatuline LP à 24h de la RIV

Délai entre 2 traitements: **8 semaines** en l'absence de toxicité hémato ou rénale

Surveillance bilan biologique à 4 et 6 semaines

En général, **4 administrations = période de 6 mois**

Tolérance de la RIV

- Globalement bien tolérée
- Toxicités limitantes hématologiques et rénales
- Toxicités hématologiques:
 - leuco-thrombopénie ou anémie transitoires fréquentes 4-6 sem du traitement mais rarement de grade 3-4 (< 15%)
 - Complications hématologiques tardives: myélodysplasies (2,35%) et leucémies (1,1%) plus fréquentes en cas de radiothérapie ou chimiothérapie antérieure (alkylants), nombre de lignes de traitement important, insuff rénale, >70 ans, cytopénie antérieure.

Tolérance de la PRRT

- Toxicités rénales:
 - insuffisance rénale de grade 4 de survenue tardive exceptionnelle avec le ^{177}Lu (0-0,4%) et avec la co-administration d'acides aminés.
 - décrite surtout avec l' ^{90}Y (3-9%)
 - toxicités rénales persistantes de grade 1 ou 2 ont été décrites dans 13,4% des cas après ^{177}Lu -octreotate
 - Pas de facteurs de risques de néphrotoxicité nettement identifiés

Bénéfices attendus de la PRRT

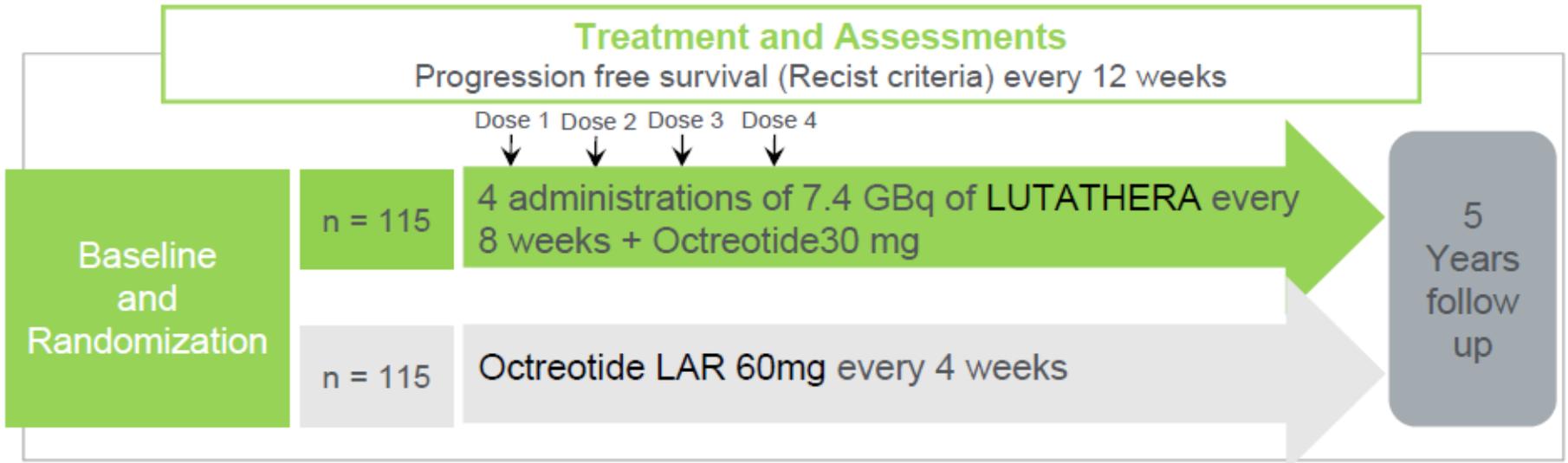
- Réponses tumorales objectives: souvent partielles
- Surtout stabilisations prolongées (grêle)
- Amélioration probable de la survie des patients
- Amélioration fonctionnelle et de l'état général
- Nécessité d'études randomisées pour confirmer les résultats.

Les nouveautés:

- Les études randomisées
- Accès à la RIV en France (ATU - essais)
- Perspectives

NETTER -1 Study Objectives and Design

Aim	Evaluate the efficacy and safety of ¹⁷⁷ Lu-Dotatate (Lutathera®) plus Octreotide 30 mg compared to Octreotide LAR 60mg (off-label use) ¹ in patients with inoperable, somatostatin receptor positive, midgut NET, progressive under Octreotide LAR 30mg (label use)
Design	International, multicenter, randomized, comparator-controlled, parallel-group



1. FDA and EMA recommendation

¹⁷⁷Lu-Dotatate Significantly Improves Progression-Free Survival in Patients with Midgut Neuroendocrine Tumours: Results of the Phase III NETTER-1 Trial

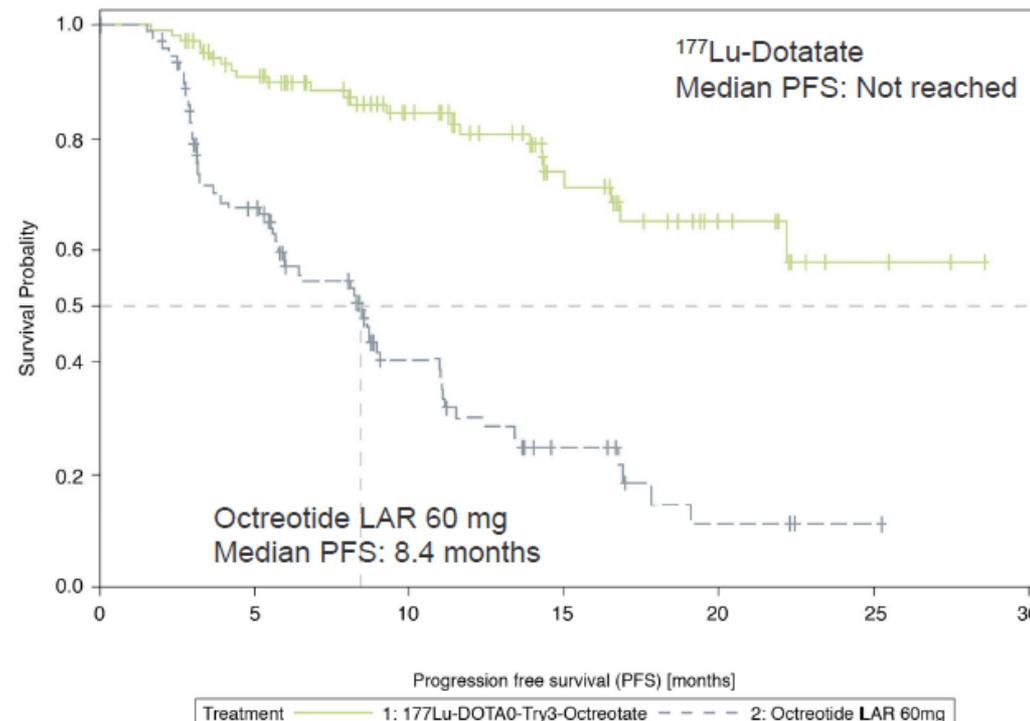
Tumour Response Rate (currently evaluable patients)

	¹⁷⁷Lu-Dotatate (n=101)	Octreotide LAR 60mg (n=100)
Complete Response (n)	1	0
Partial Response (n)	18	3
Objective Response Rate (CI 95%)	19 (11-26) %	3 (0-6) % *
Progressive Disease (n, %)	5 (4%)	27 (24%)
Stable Disease (n, %)	77 (66%)	70 (62%)

***P<0.0004**

¹⁷⁷Lu-Dotatate Significantly Improves Progression-Free Survival in Patients with Midgut Neuroendocrine Tumours: Results of the Phase III NETTER-1 Trial

Progression-Free Survival



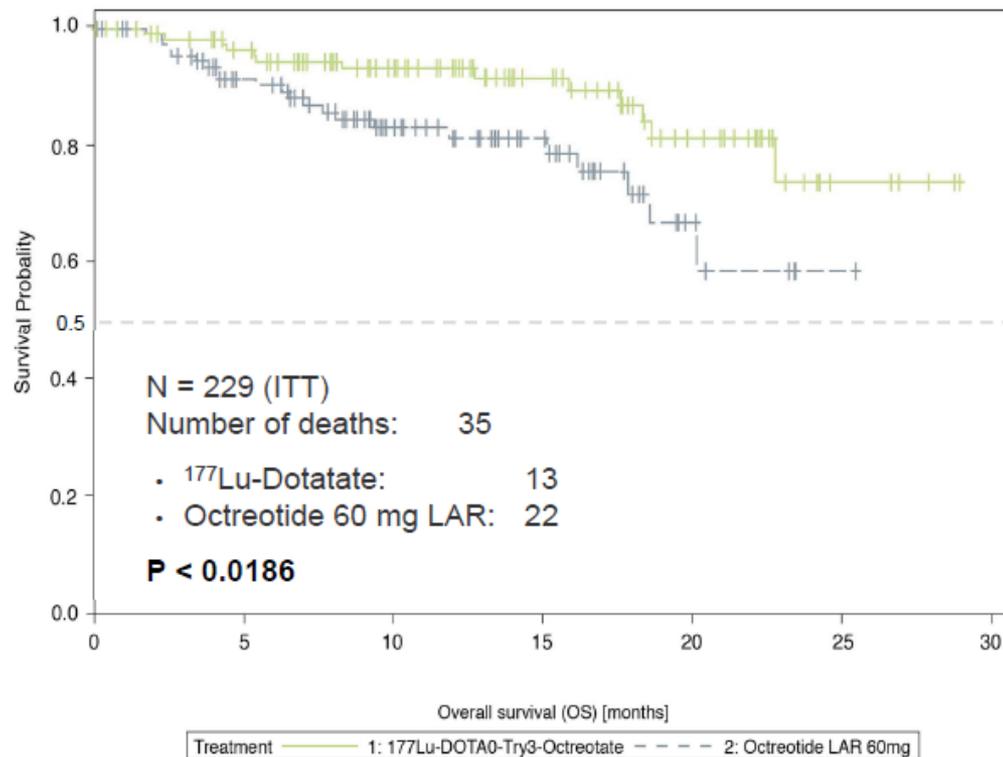
N = 229 (ITT)
Number of events: 90

- ¹⁷⁷Lu-Dotatate: 23
- Oct 60 mg LAR: 67

Hazard Ratio [95% CI]
0.209 [0.129 – 0.338]
p < 0.0001

¹⁷⁷Lu-Dotatate Significantly Improves Progression-Free Survival in Patients with Midgut Neuroendocrine Tumours: Results of the Phase III NETTER-1 Trial

Overall Survival (interim analysis)



Étude NETTER-1 Tolérance

Effets indésirables tous grades (3-4)	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	Octréotide LAR 60 mg
Nausées	59 (4)	12 (2)
Vomissements	47 (7)	10 (0)
Diarrhée	29 (3)	19 (2)
Fatigue	40 (2)	25 (2)
Thrombopénie	25 (2)	2 (0)
Anémie	14 (0)	5 (0)
Leucopénie	10 (1)	1 (0)

→ Cette étude a démontré l'efficacité du ¹⁷⁷Lu-DOTATATE dans le traitement des TNE de l'intestin, progressives sous octréotide. Le bénéfice en survie globale devra être confirmé par des analyses ultérieures

→ La tolérance est acceptable

En attendant, l'AMM Lutathera en ATU

- AMM dossier déposé avril 2016
- ATU de cohorte
 - 177Lu-Octreotate dans les TNE du **midgut** (suite essai NETTER 01)
 - Critères d'inclusion moins restrictifs
 - Primène: ac aminés mal tolérés sur le plan digestif
 - Coût : 18000 euros * 4 = 64 000 euros / patient
 - Financement par les MERRI
- ATU nominative
 - **Autres types de TNE**
 - Soumission à l'ANSM: accord pour une durée de 3 mois renouvelable

Essais français ouverts

- **OCLURANDOM**

- 177Lu-Octreotate dans les TNE **pancréatiques** progressives vs Sutent 37,5mg/j
- Promoteur IGR
- Pas plus d'une ligne de chimiothérapie systémique antérieure
- Patients sous Sutent doivent être suivis dans le centre investigateur
- Pas de cross over possible
- Une petite dizaine de centres prévus

- **TERAVECT**

- 111In-pentétréotide (octreoscan) en **adjuvant** après chirurgie complète de métastases hépatiques de TNE (qui fixaient les analogues en pré-opératoire)
- Étude randomisée de phase 3 vs surveillance
- Promoteur Gercor
- Délai de randomisation: 8 semaines après chirurgie

Essai international pour 2017

- **COMPETE**
 - 177Lu-DOTATOC vs Everolimus 10mg/j dans **TNE-GEP** inopérables, progressives,
 - Promoteur ITM
 - Phase 3, randomisation 2/1 et cross over possible
 - Pas de RIV ou de radioembolisation antérieures
 - 300 patients prévus
 - 30-35 centres/10-12 pays (Europe, USA, Australie, Afrique du Sud)
 - Qqs centres en France

Optimisation de la RIV: association synergique des traitements

- Des radionucléides entre eux:
 - ^{90}Y et ^{177}Lu pour traiter des tumeurs de taille différente: meilleure efficacité thérapeutique, debulking par ^{90}Y puis ^{177}Lu ensuite pour préserver les reins?

Optimisation de la RIV: association synergique des traitements

- Avec d'autres agents anti-tumoraux:
 - Chimiothérapie radiosensibilisante: bonne tolérance, résultats très encourageants dans les TNE agressives sst et FDG positives
 - Essais randomisés en Australie
 - TNEP : RIV + TEMCAP versus TEMCAP
 - Grêle : RIV + TEMCAP versus RIV
 - Everolimus: données préliminaires encourageantes

Optimisation de la RIV: les antagonistes de la somatostatine

- Pas d'internalisation du complexe ligand (antagoniste)-récepteur
- Se fixent sur bcp plus de sst (même non activés)
- Rétention tumorale prolongée
- Meilleure efficacité thérapeutique : dose délivrée à la tumeur X 2,5
- Tolérance semble bonne
- Etude de phase 1 / 2 en préparation (IPSEN)

Autres perspectives

- Modification des schémas d'administration
- Limiter la toxicité: administrations intra-artérielles, améliorer la protection rénale...
- Autres radionucléides: émetteurs alpha
- Autres vecteurs: CXCR4 (facteur pronostique et agent théranostique, non spécifique de la nature neuroendocrine)

Conclusion

- Accès enfin possible à la RIV par analogues de la somatostatine, mais beaucoup d'inconnues
- Positionnement / aux autres traitements à préciser
- Associations thérapeutiques prometteuses
- Favoriser les inclusions dans les essais cliniques
- Importance de la sélection des patients