



Dr VENEL Yann

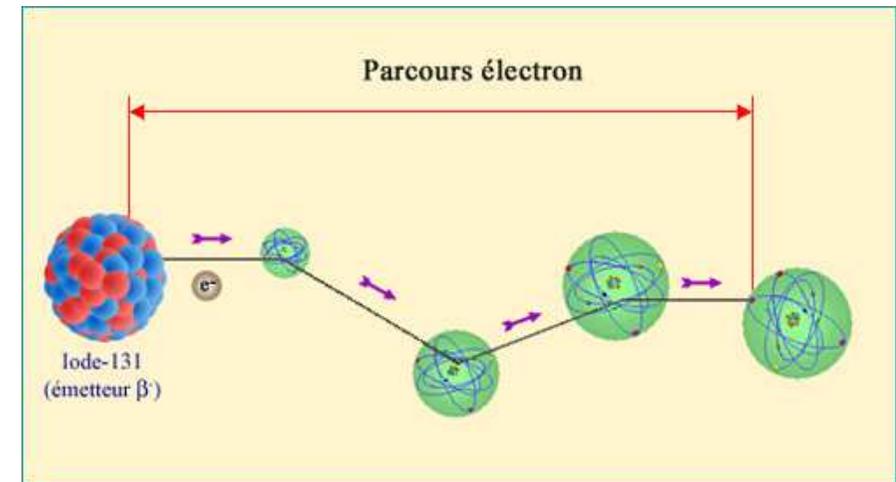
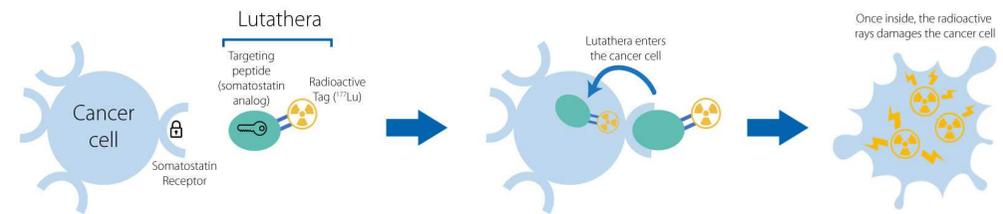
Service de Médecine Nucléaire du CHRU de Tours

10<sup>ème</sup> Journée RENATEN

# Le Recours à la RIV en Pratique et Prise en Charge

# RIV

- La radiothérapie interne vectorisée consiste à administrer un médicament radiopharmaceutique qui va se fixer spécifiquement sur les cellules tumorales dans le but d'irradier de manière ciblée le tissu tumoral.
- Cibles du Lutathéra (177Lu-DOTATATE) = Récepteurs de la somatostatine (sst2 principalement).
- Radiothérapie interne grâce à un rayonnement  $\beta^-$
- $\frac{1}{2}$  vie=6,7j et pénétration tissulaire max=2mm



# Indication, AMM, et SMR

- Etude NETTER-1 : Evaluation de l'efficacité et de la tolérance du <sup>177</sup>Lu-DOTATATE+octréotide 30mg vs octréotide 60 mg chez des patients atteints d'une TNE de l'intestin moyen non résecable exprimant les récepteurs de la somatostatine progressive sous octréotide 20mg ou 30 mg LP

## The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

### Phase 3 Trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors

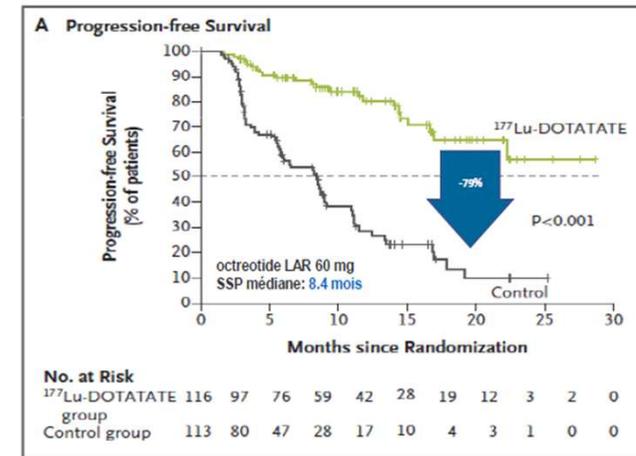
J. Strosberg, G. El-Haddad, E. Wolin, A. Hendifar, J. Yao, B. Chasen, E. Mittra, P.L. Kunz, M.H. Kulke, H. Jacene, D. Bushnell, T.M. O'Dorisio, R.P. Baum, H.R. Kulkarni, M. Caplin, R. Lebtahi, T. Hobday, E. Delpassand, E. Van Cutsem, A. Benson, R. Srirajaskanthan, M. Pavel, J. Mora, J. Berlin, E. Grande, N. Reed, E. Seregni, K. Oberg, M. Lopera Sierra, P. Santoro, T. Thevenet, J.L. Erion, P. Ruzsiewicz, D. Kwekkeboom, and E. Krenning, for the NETTER-1 Trial Investigators\*

Sept 2012 – Janvier 2016  
 8 pays, 41 centres  
 En France : Beaujon, Toulouse, Nantes, Marseille, IGR, Lyon  
 229 patients randomisés

N Engl J Med 2017;376:125-35.

Nombre d'événements: 91

- <sup>177</sup>Lu-Dotatate: 23
- Oct 60 mg LAR: 68



Analyse du 30 juin 2016: SSP 8,5 mois pour Octréotide vs 28,4 mois pour RIV

# AMM

<b>Spécialité pharmaceutique</b>	<b>LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion</b>
<b>Substance active</b>	[177Lu]-DOTA0-Tyr3-octréotate
<b>Titulaire</b>	Advance Accelerator Applications SA
<b>Statut</b>	ATUc : 04/2015 Arrêt : 26/12/2017
<b>AMM</b>	26/09/2017
<b>Indications</b>	<p>Ce médicament est à usage thérapeutique uniquement.</p> <p>LUTATHERA est indiqué chez l'adulte pour le traitement des tumeurs neuroendocrines bien différenciées de l'intestin moyen (jéjunum, iléon, appendice et partie ascendante du côlon) au stade métastatique ou inopérable, surexprimant des récepteurs de la somatostatine et dont l'indice de prolifération Ki67 est inférieur ou égal à 20%.</p> <p>LUTATHERA est un radiopharmaceutique destiné à la radiothérapie interne vectorisée qui se fixe sur les récepteurs de la somatostatine. Ce traitement ne peut être utilisé qu'en cas d'échec des traitements par les analogues retard non radiomarqués de la somatostatine. Avant de débiter le traitement par LUTATHERA, une imagerie des récepteurs de la somatostatine (par scintigraphie ou par TEP) doit confirmer leur surexpression dans le tissu tumoral.</p> <p>L'admissibilité du patient et la décision de démarrer le traitement doivent être validées lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée en oncologie neuroendocrine, en impliquant si possible le réseau expert national RENATEN.</p>
<b>Résumés du rapport de synthèse périodique</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Résumé des rapports de synthèse n°1 et n°2 de l'ATU nominative et de cohorte de Lutathéra 370 MBq/mL, solution pour perfusion. Période du 01/06/2015 au 30/11/2015 (27/07/2016) 📄 (59 ko)</li></ul>
<b>Date de mise à jour</b>	11/01/2018

# SMR



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
11 juillet 2018

Date d'examen par la Commission : 7 février 2018  
L'avis de la commission de la Transparence adopté le 21 février 2018  
a fait l'objet d'une audition le 20 juin 2018.

<sup>177</sup> Lutécium oxodotréotide

**LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion**  
B/1 Flacon en verre de 20,5 à 25 mL (CIP : 34009 550 443 3 8)

Laboratoire ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS

Code ATC	V10XX04 (Produits radiopharmaceutiques à usage thérapeutique)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L 5123-2)
Indication concernée	« LUTATHERA est indiqué pour le traitement des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE-GEP) inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes. »

**Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint**

Place dans la  
stratégie  
thérapeutique

**TNE intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes :**

Compte tenu des données de l'étude NETTER-1, la radiothérapie interne vectorisée avec LUTATHERA est un traitement de 2ème intention, après progression de la maladie avec octréotide (cf. critères d'inclusions de l'étude NETTER-1 et recommandations du TNCD) dans les TNE intestinales métastatiques, progressives, bien différenciées (G1, G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine. Par ailleurs, la Commission recommande que pour les patients présentant des tumeurs d'emblée progressives ou avec une masse tumorale hépatique importante (> 50 %), l'utilisation de LUTATHERA, sans avoir reçu de l'octréotide au préalable, pourra être discuté lors des RCP du réseau RENATEN.

L'étude NETTER-1 a été réalisée en association à l'octréotide 30 mg LP, néanmoins, d'après avis d'experts, et conformément à son AMM, LUTATHERA peut être utilisé en monothérapie ou en association.

Malgré les incertitudes sur la tolérance au long cours de la RIV avec LUTATHERA (notamment sur la myélotoxicité), le profil de l'évérolimus

semble plus défavorable. Par ailleurs, lorsque les tumeurs sont définies comme ayant une expression homogène des récepteurs à la somatostatine, LUTATHERA pourrait être préféré par rapport à l'évérolimus.

Faute de données comparatives, la place de la radiothérapie interne vectorisée (RIV) par rapport à l'évérolimus n'est pas connue.

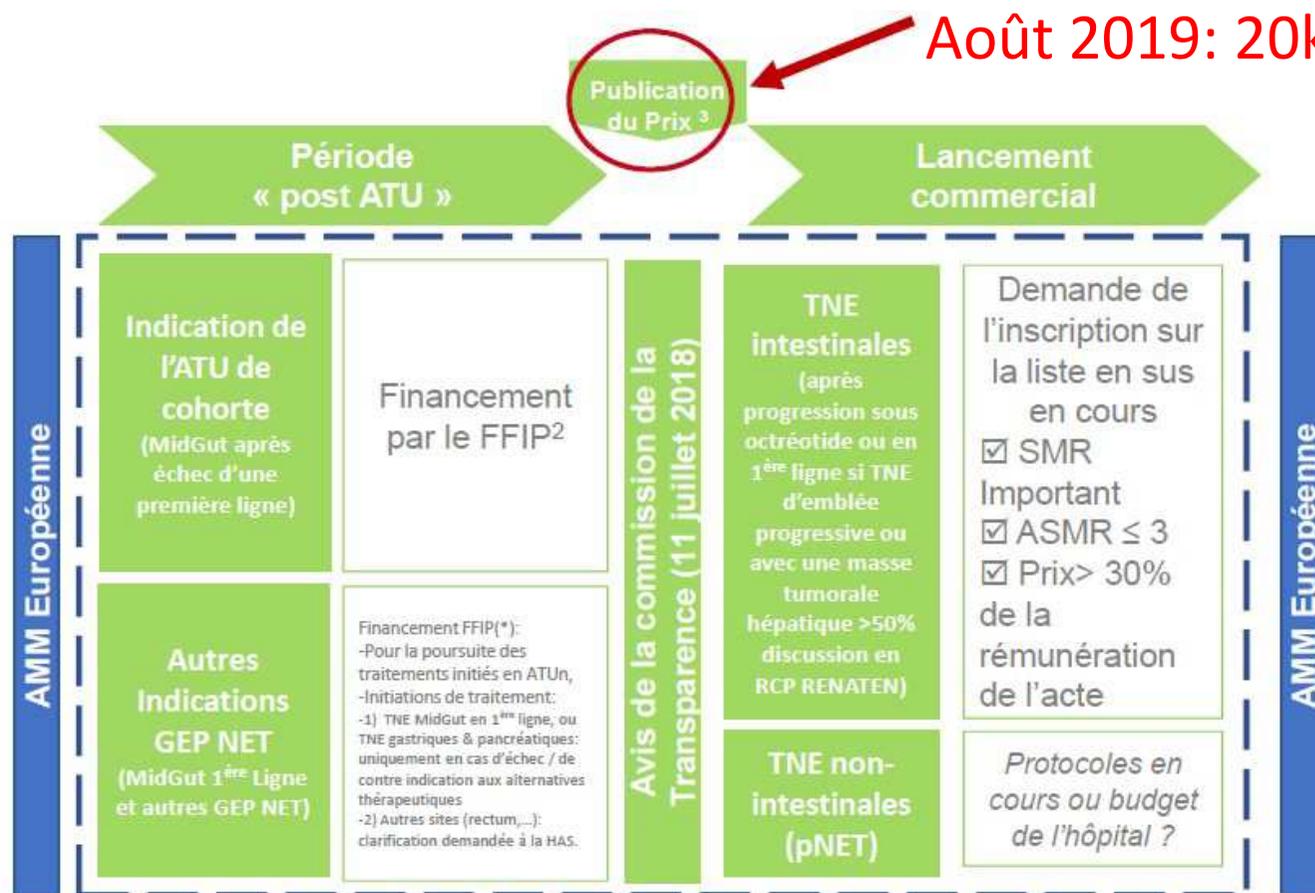
LUTATHERA doit être co-administré avec une solution hyper-osmolaire d'acides aminés qui dispose d'un statut de préparation hospitalière. En raison de la sécrétion prolongée de sérotonine issue des TNE, susceptible d'altérer les valves cardiaques (rétrécissement des valves du cœur droit), la co-administration de cette solution peut entraîner une surcharge hydrosodée brutale pouvant amener à une décompensation aigüe sur ce cœur altéré. Lors du bilan pré-thérapeutique initial des TNE digestives, le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) recommande la réalisation d'une échographie cardiaque chez les patients présentant un syndrome carcinoïde ou une élévation des taux urinaires de 5HIAA afin d'analyser l'état des valves cardiaques.

Il est rappelé que LUTATHERA est un médicament radiopharmaceutique qui nécessite le respect des règles de radioprotection.

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

Compte tenu de l'absence de donnée versus les comparateurs cliniquement pertinents alors que cette comparaison était possible, la radiothérapie interne vectorisée avec LUTATHERA n'a pas de place en l'état actuel des données dans la stratégie thérapeutique.

# Remboursement Radiopharmaceutique



Août 2019: 20k€

<sup>1</sup> Période Post ATU initié depuis le 26/12/17

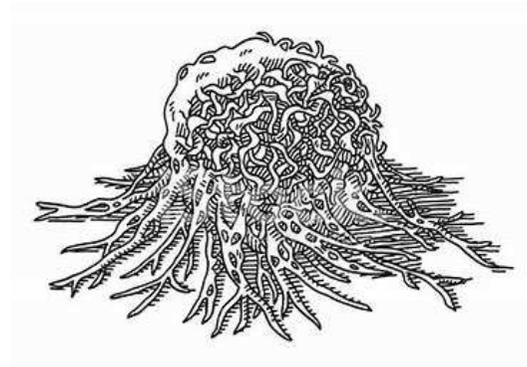
<sup>2</sup> depuis le 1<sup>er</sup> Janvier 2017, les ATUs ne sont plus financées par les enveloppes MERRI, mais par un fond dédié, le Fonds de Financement pour l'Innovation Pharmaceutique (FFIP), nouvellement créé (article 95 de la LFSS 2017)

<sup>3</sup> Pub. Liste des Collectivités + Liste en sus + Prix => Date estimée à fin 2018/début 2019

# Indications et Contre Indications



- Age  $\geq$  18 ans
- OMS  $< 2$
- Pas de cœur carcinoïde ou d'insuffisance cardiaque évoluée
- Fonction rénale suffisante (Cl si Clairance  $< 30$ ml/mn)
- Fonction hépatocellulaire correcte (notamment Bilirubine  $< 3$ N)
- NFS Correcte (ATCD Radiothérapie osseuse  $> 25\%$ )

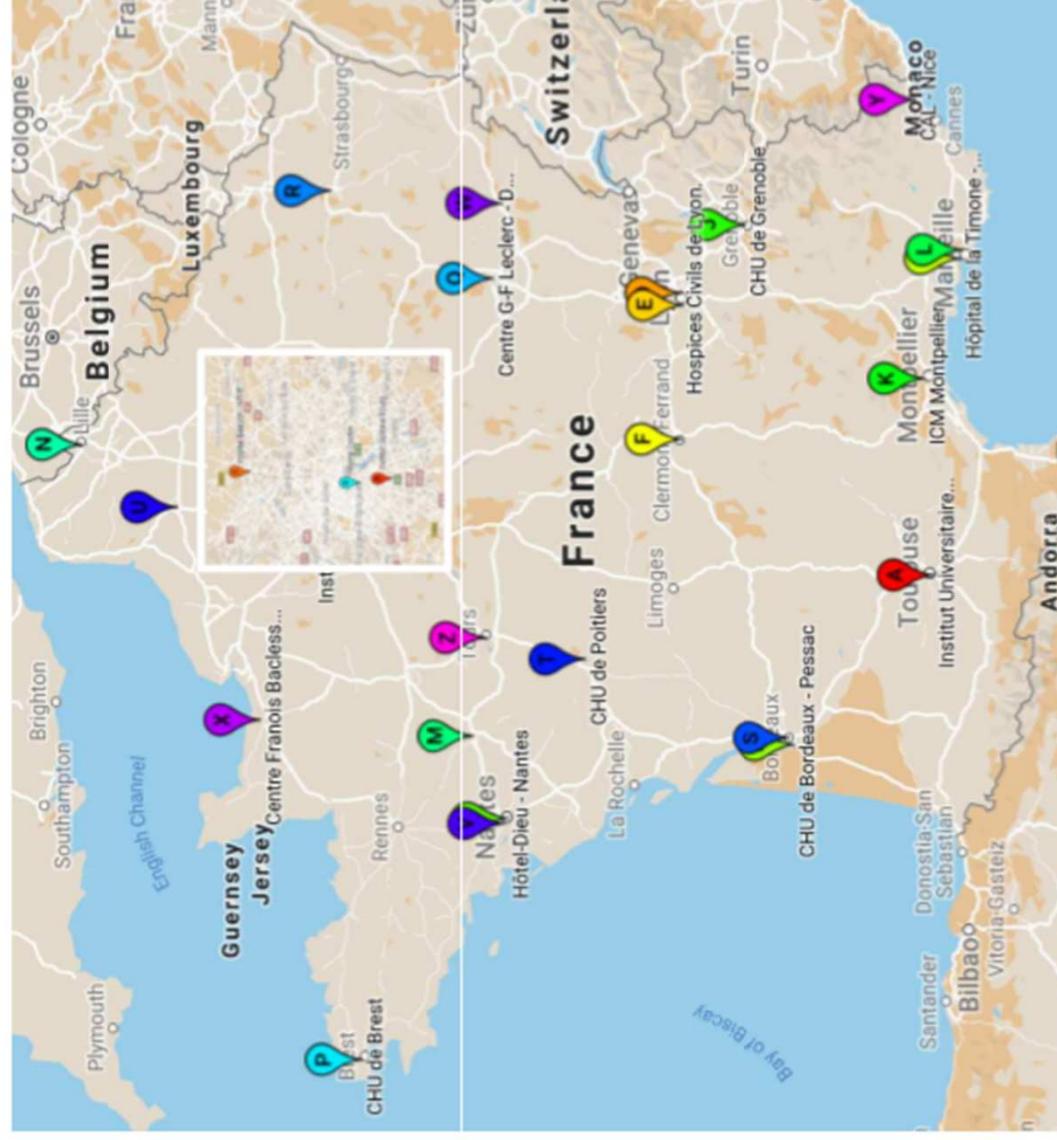


- TNE bien différenciée grade 1 ou 2 (KI 67  $< 20\%$ )
- Métastatique
- Progressive
- Non accessible à un traitement local
- Hyperexpression des SST (de manière homogène)

# Au 7 juin 2019, les 26 centres proposent la RIV par LUTATHERA

Centres ayant traité au moins 1 patient dans les 6 derniers mois

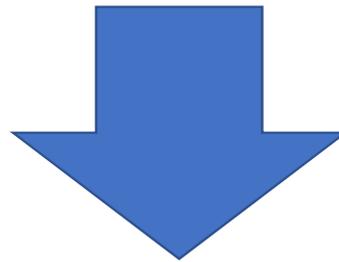
- Institut Universitaire du Cancer Toulouse...
- Institut Gustave Roussy - Villejuif.
- Hôpital Beaulieu - APHP, Clichy
- Hospices Civils de Lyon.
- Centre Léon Bérard
- Centre Jean Perrin - Clermont-Ferrand
- Hôpital de la Timone - Marseille
- CHU de Bordeaux - Pessac
- Hôtel-Dieu - Nantes
- CHU de Grenoble
- ICM Montpellier
- Institut Paoli-Calmettes
- ICO Paul Papin - Angers
- CHU de Lille - Roger Salengro
- Hôpital Cochin
- CHU de Brest
- Centre G-F Leclerc - Dijon
- CHU Nancy
- Institut Bergonié
- CHU de Poitiers
- Chu Amiens
- ICO René Gauducheau
- Chu Besançon
- Centre François Baclesse - Caen
- CAL - Nice
- Chu Hôpitaux De Tours, Bretonneau



# Avis RCP Renaten



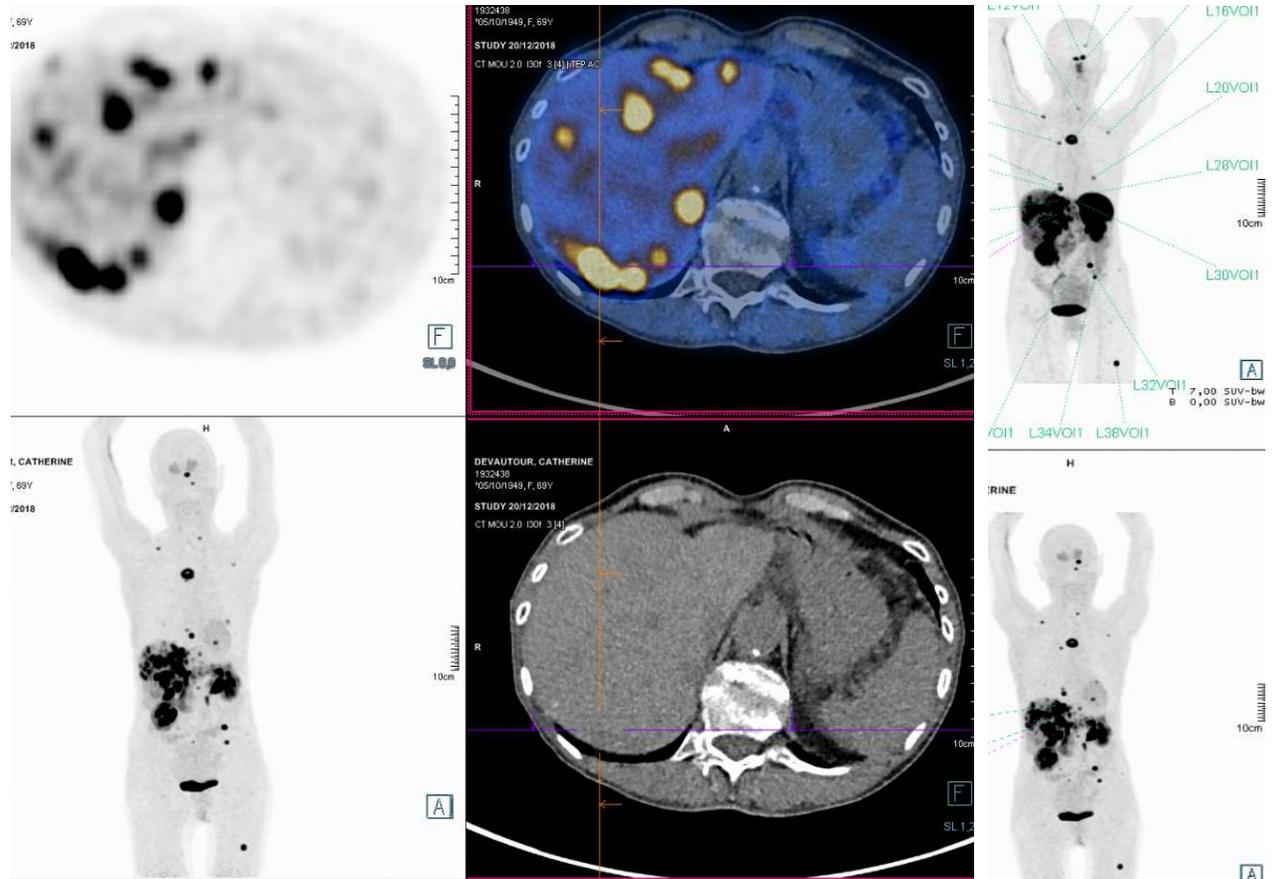
*« Traitement par Lutathera en absence de contre-indication »*



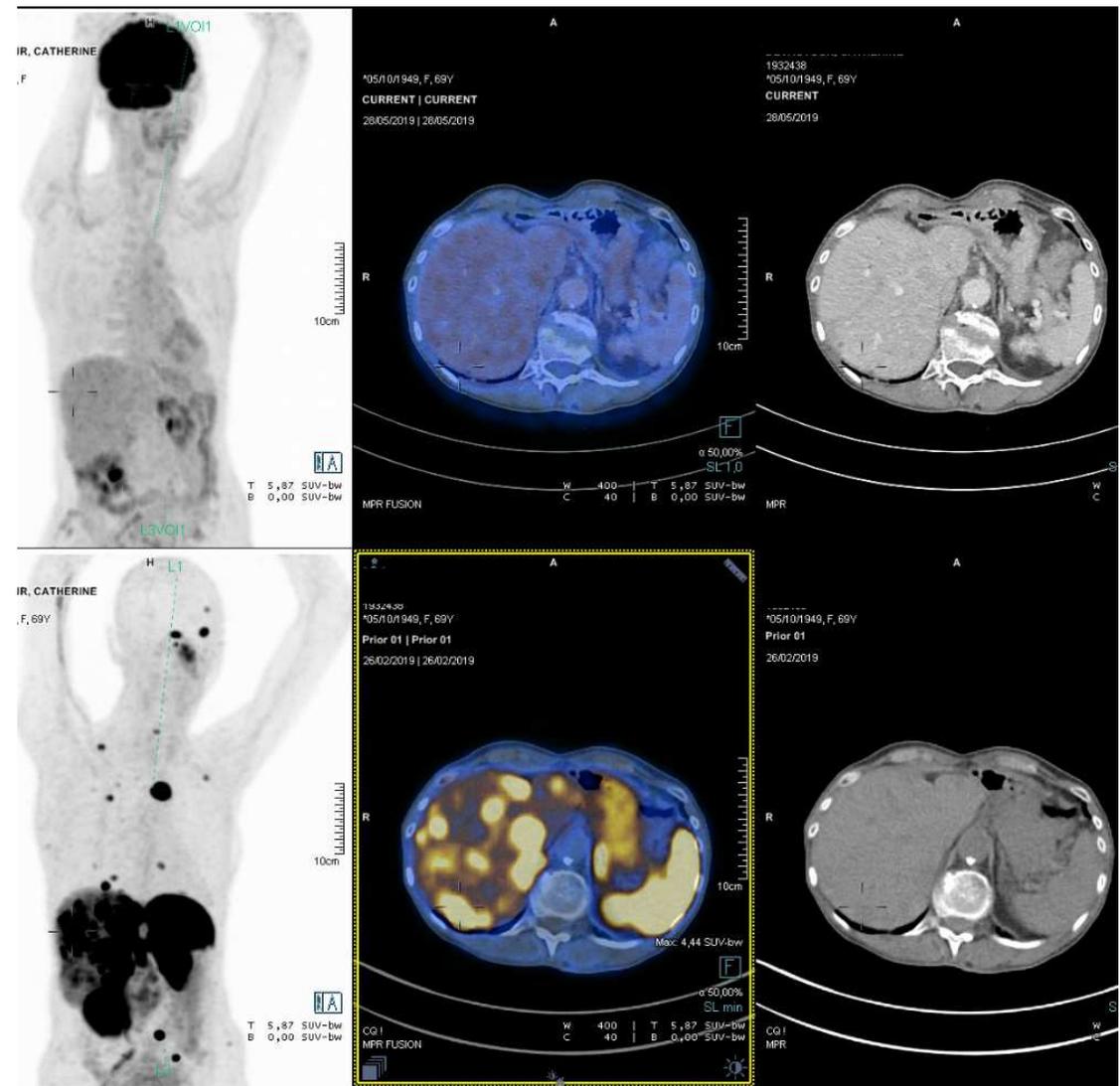
Dr VENEL 02 47 47 85 71, Secrétariat 02 47 47 97 29

Fiche RCP et Coordonnées patient faxer 02 47 47 37 21 ou  
[y.venel@chu-tours.fr](mailto:y.venel@chu-tours.fr)

# TEP au récepteurs de la SMS(DOTATOC-<sup>68</sup>Ga)



# TEP au $^{18}\text{F}$ - FDG



# Bilan Biologique



NFS Plaquettes



Bilan Hépatique : ALAT,ASAT, Bilirubinémie,  
Phosphatases Alcalines, GGT, TP



Ionogramme



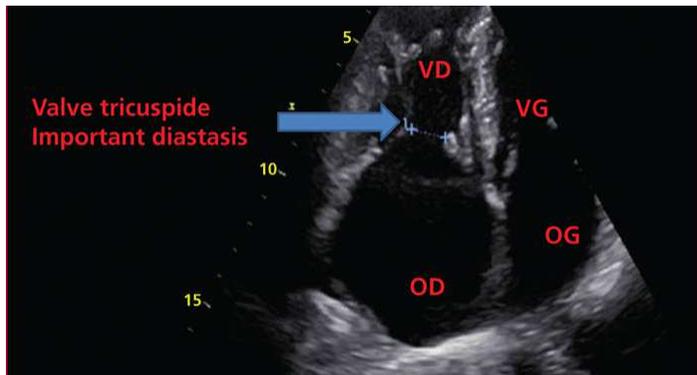
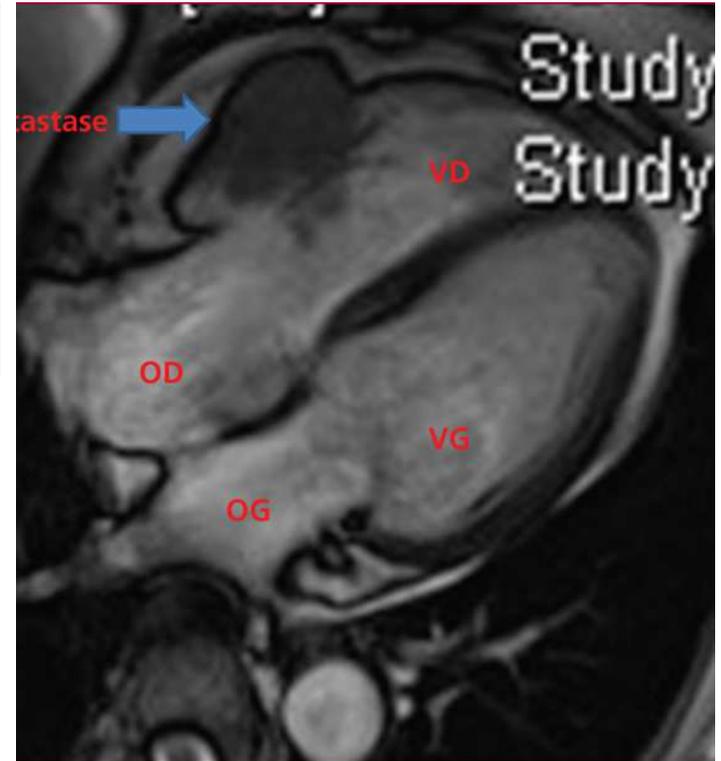
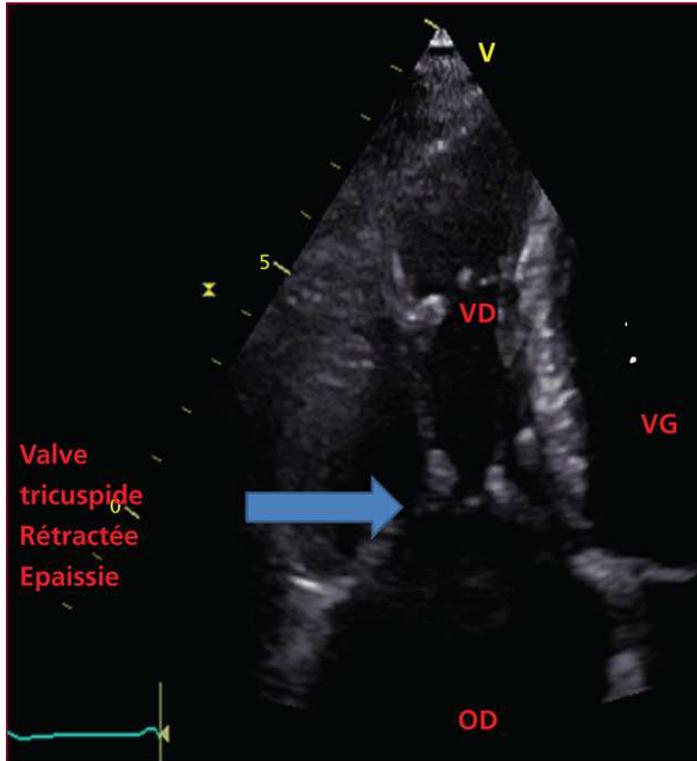
Créatinémie



Chromogranine A



5HIAA Urinaire



## Consultation Cardiologique

*Cœur carcinoïde : physiopathologie, manifestations cliniques, biologie, dépistage, pronostic et prise en charge thérapeutique*

*Hépatogastro- & Oncologie Digestive Vol 23 Suppl 2 Octobre 2016*

# Déroulement de la thérapie

H0 : Injection de 8mg de zophren

H30 mn : Début de l'administration de la solution d'acides aminés

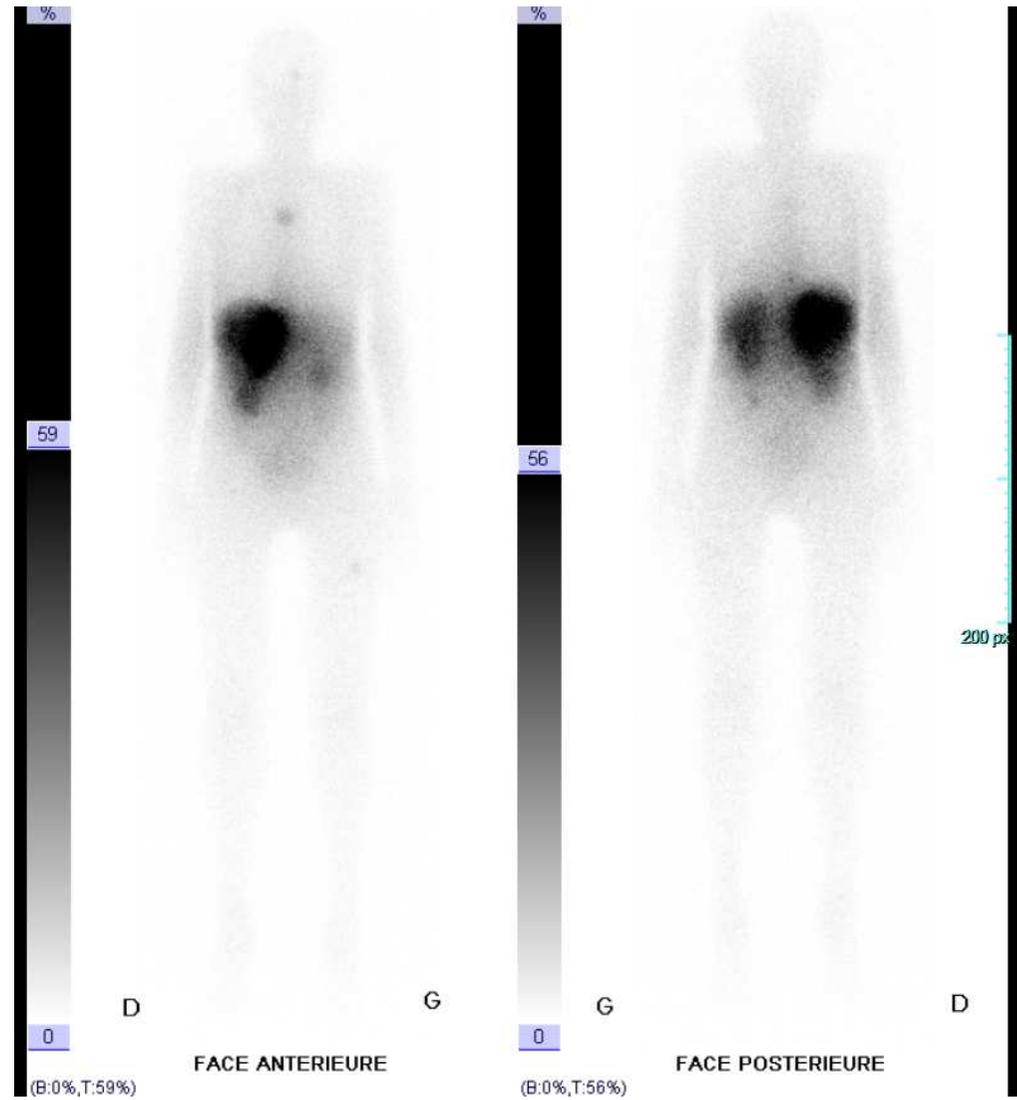
H 1h : Injection du Lutathéra sur environ 1h

H 4h : Fin de l'administration des AA

H 5h : Hospitalisation en chambre radioprotégée

Le lendemain scintigraphie post thérapeutique avant sortie

# Scintigraphie Post thérapeutique



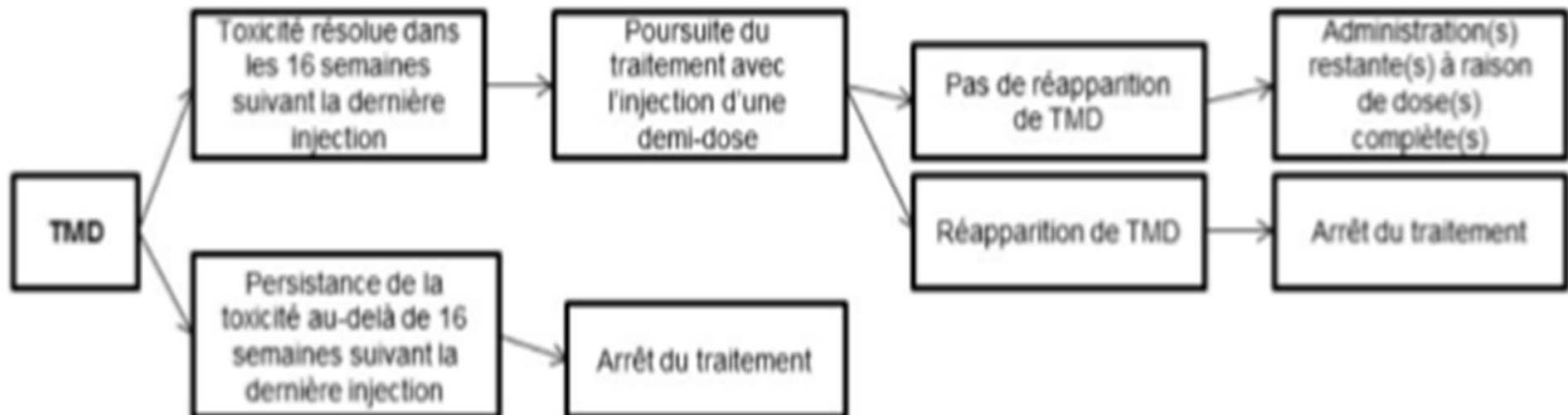
# Effets Secondaires

- Nausées Vomissements : Très rares avec nouvelles préparations Lys/Arg
- Asthénie, Douleurs, Alopécie faible grade
- Insuffisance Rénale persistante de grade 1 ou 2  $\approx$  13%
- Insuffisance Rénale de grade 4 :  $<1\%$
- Tox Hémato Précoce
  - Leuco-thrombopénie ou anémie fréquente vers la 5eme semaine ( $\approx 10\%$  de grade 3/4)
  - Normalisation à 3 mois chez 77% des patients
- Tox Hémato Tardive :
  - Sd Myélodysplasique  $\approx 1,5\%$  (Délai médian=28 mois)
  - Leucémie Aigue  $\approx 0,7\%$  (Délai médian=55 mois)

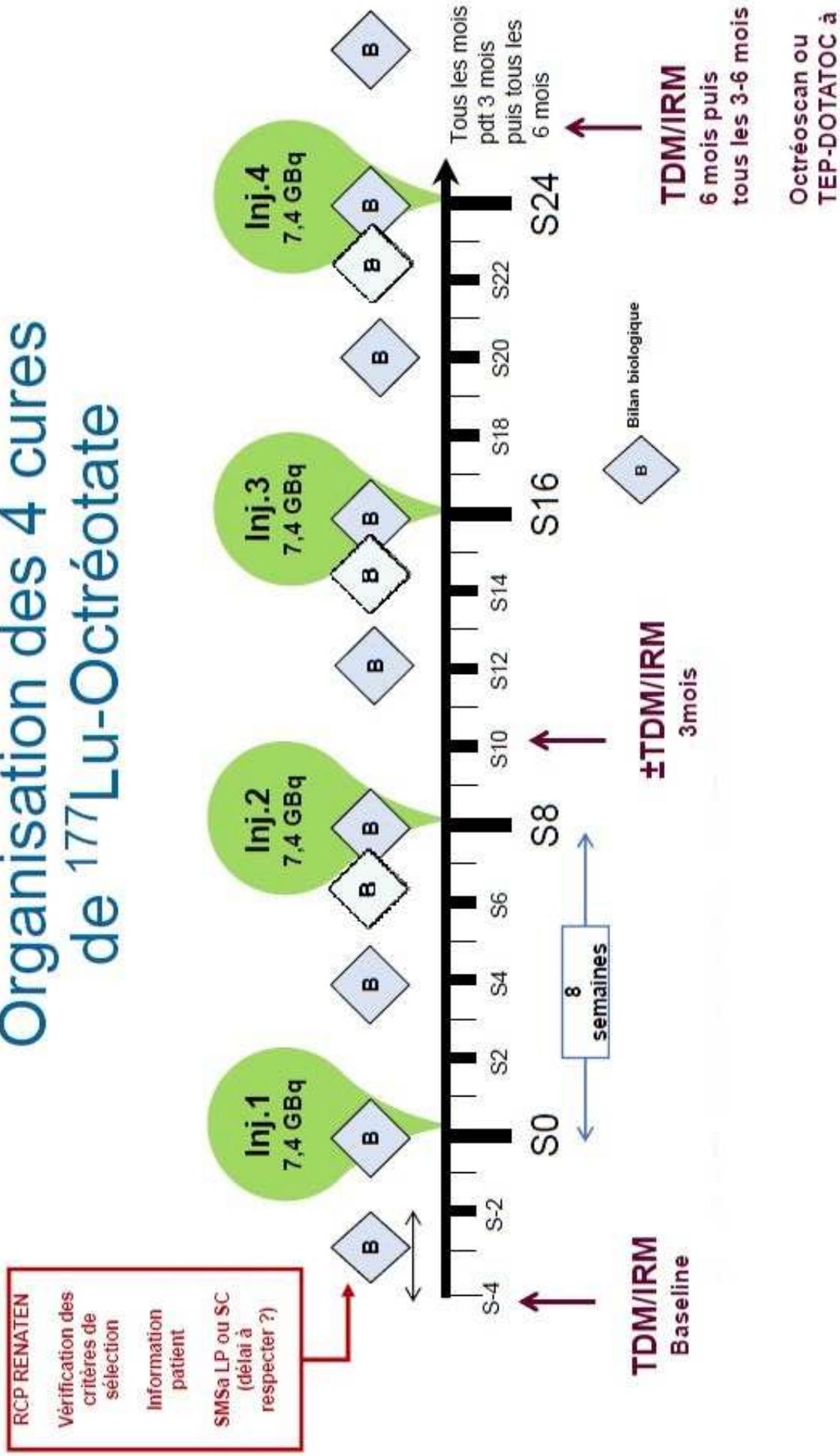
# Suivi

- Biologie tous les 15 jours

Figure 1: Schéma d'indications pour les modifications de doses



# Organisation des 4 cures de <sup>177</sup>Lu-Octréotate



# Résultats Attendus

- Réponse objective : 18%
- Survie globale (en attente)
- Augmentation significative du *temps jusqu'à détérioration (TTD) et de paramètres clés de la QoL* :
  - état de sante global, capacites physiques et fonctionnelles,
  - sur les symptomes lies a la TNE (diarrhees, asthenie, douleurs) a l'exception des flushs

# Conclusion

- Lutathéra disponible dans la région centre
- Indication = TNE bien différenciées intestinales progressives (2<sup>nd</sup> ligne)
- Besoin validation RCP Rénaten
  
- Conclusion Occlurandom nécessaire pour le pancréas
- Etudes nécessaires pour les autres indications

Merci

