



Groupement d'hôpitaux Paris Centre



COCHIN
BROCA
HÔTEL-DIEU



Université
Paris Cité

SERVICE DE GASTROENTÉROLOGIE
D'ENDOSCOPIE ET D'ONCOLOGIE DIGESTIVE

AP-HP Centre-Université Paris Cité
Hôpital Cochin

gastrocochin.com

La RIV dans les tumeurs neuro endocrines : y a-t-il une place dans les TNE pancréatiques ou dans les TNE Grade 3?

Romain Coriat

Service de gastroentérologie, d'endoscopie et
d'oncologie digestive

CHU Cochin – Université Paris Cité

romain.coriat@aphp.fr

25-26 JANVIER 2024
PARIS
CERCLE NATIONAL DES ARMÉES
8, place Saint Augustin



<http://www.fcfd.fr/>

<http://www.unicancer.fr/>

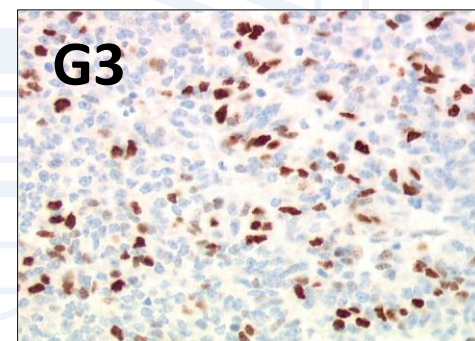
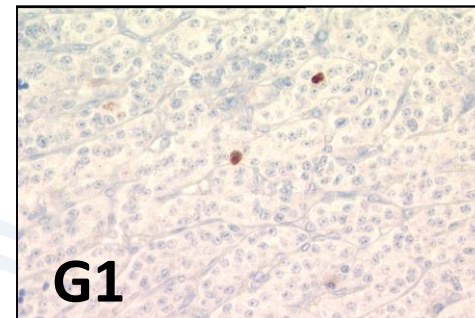


Les tumeurs neuroendocrines (TNE)

• Les nouvelles classifications

Classification OMS 2017

- a. les tumeurs neuroendocrines G1
- b. les tumeurs neuroendocrines G2 (bien différenciées)
- c. les tumeurs neuroendocrines G3 (bien différenciées)
- d. les carcinomes neuroendocrines G3 à grandes ou à petites cellules (peu différenciés)

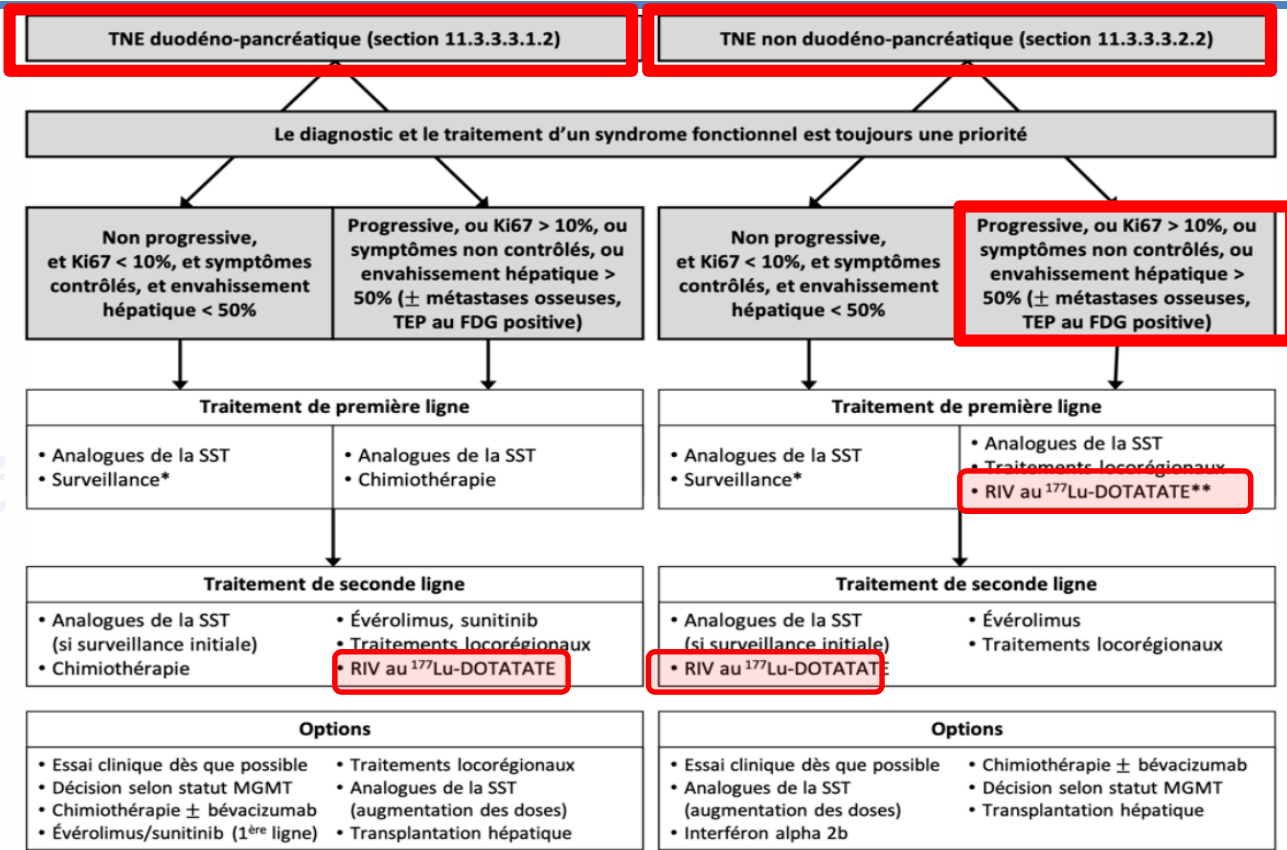


Grade tumoral selon l'ENETS

Grade	Indice mitotique (pour 10 CFG*)	Indice de prolifération Ki67 (%**)
G1	< 2	≤ 2
G2	2-20	3-20
G3	> 20	> 20



RIV et TNE pancréatiques et/ou Grade 3



**1^{ère} ligne: en cas de volume tumoral très important (en particulier si extra hépatique) et/ou de symptômes non contrôlés, en association avec les analogues de la SST

Thésaurus National de Cancérologie Digestive®

Niveau des RECO : Avis d'experts

Recommandations du TNCD : Particularités de la prise en charge des TNE métastatiques bien différenciées avec indice de prolifération Ki67 > 20% (« G3 ») . Il y a peu de données dans la littérature.

Pas de standard validé



¹⁷⁷Lu-DOTATATE

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE



Avis
11 juillet 2018



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

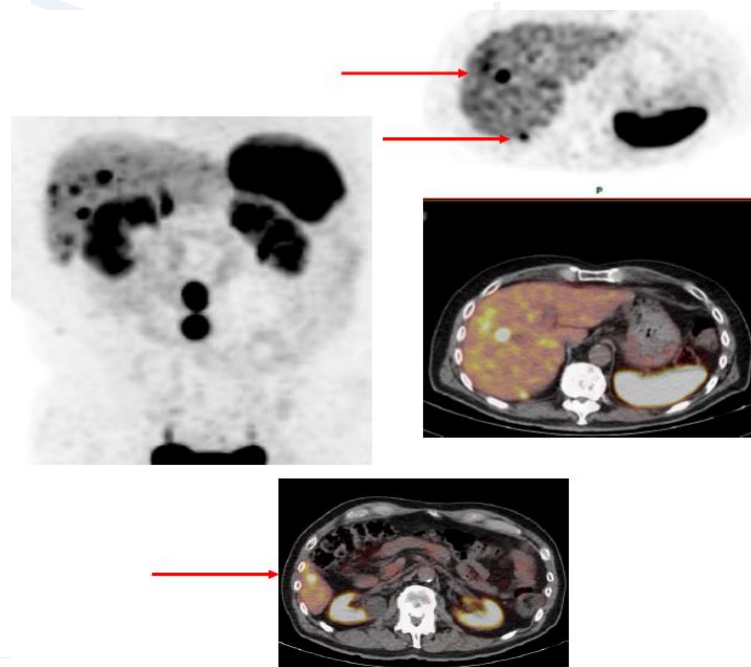
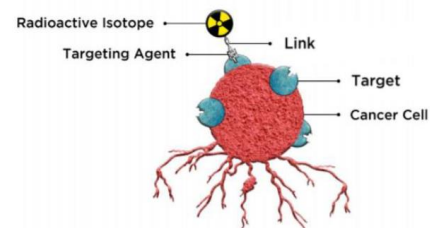
SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

LUTATHERA (¹⁷⁷Lutécium oxodotrétotide), radiopharmaceutique

-  Intérêt clinique important dans les tumeurs neuroendocrines intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes et progrès thérapeutique modéré par rapport à l'octréotide LP 60 administré seul. ASMR 3
-  Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans les tumeurs neuroendocrines non intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine.

=>TNE intestinales : avis favorable à l'inscription sur la liste de spécialités à l'usage des collectivités

=>TNE non intestinales : avis défavorable en l'absence de preuves suffisantes actuelles

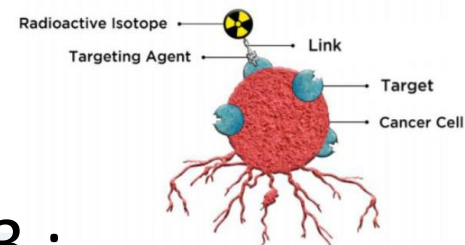


Pas de RIV dans les TNE pancréatiques ... en début de prise en charge



TNE Iléales G1/2 Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV)

• Etude NETTER 1



Première étude multicentrique de Phase 3 : ¹⁷⁷Lu-DOTATATE

- TNE bien différenciées
Ki67 ≤20 % (G1-G2)
- Intestinales (Midgut)
- Inopérables
- Fixant à l'octréoscan
- Progressives (RECIST) sous
octréotide 20 à 30mg/3 à 4
semaines, dans les 3 ans

R N = 229

**177Lu-DOTATATE + 30mg
Octreotide LAR**

Dose cumulative ¹⁷⁷Lu-DOTATATE 29,6 GBq
(800 mCi) en 4 administrations (7,4 GBq/200mCi
chacune) toutes les 8 ± 1 semaines.

60 mg Octreotide LAR

Octreotide SC autorisé pour le contrôle
carcinoïdien si besoin

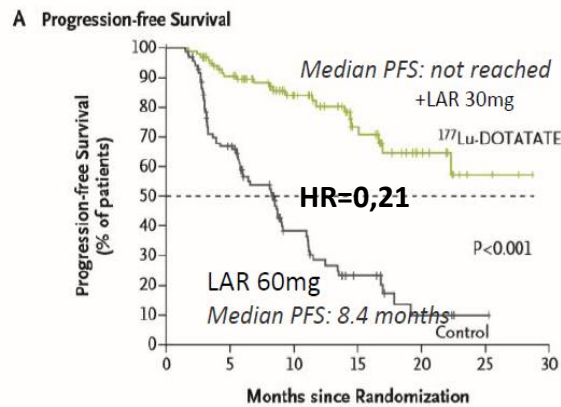


TNE Iléales G1/2 Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV)

• Etude NETTER 1

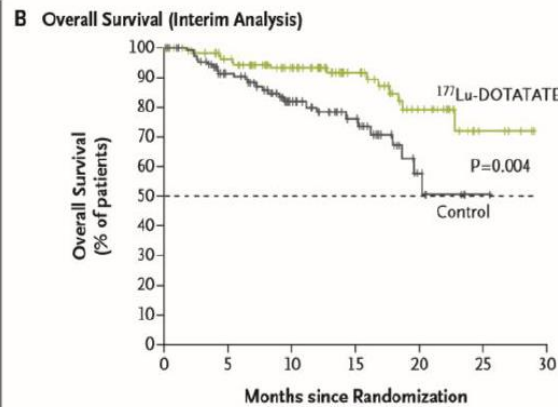
ORIGINAL ARTICLE

Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors



No. at Risk

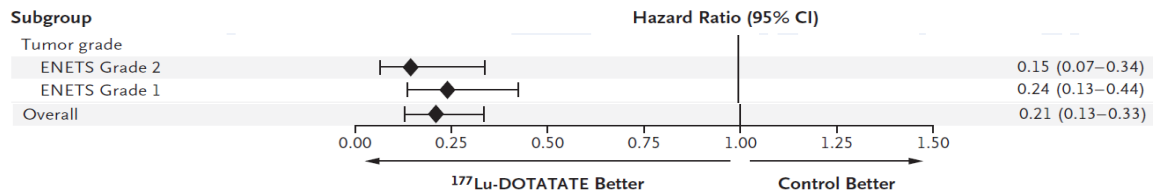
¹⁷⁷ Lu-DOTATATE group	116	97	76	59	42	28	19	12	3	2	0
Control group	113	80	47	28	17	10	4	3	1	0	0



No. at Risk

¹⁷⁷ Lu-DOTATATE group	116	108	96	79	64	47	31	21	8	3	0
Control group	113	103	83	64	41	32	17	5	1	0	0

Prespecified Subgroup Analysis of Progression-free Survival



wide. Eligible patients were adults who had midgut neuroendocrine tumors that had metastasized or were locally advanced, that were inoperable, that were histologically confirmed and centrally verified, and that showed disease progression (according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) on either computed tomography or magnetic resonance imaging (MRI) over the course of a maximum period of 3 years during treatment with octreotide LAR (20 to 30 mg every 3 to 4 weeks for at least 12 weeks before randomization). Patients were required to have a Karnofsky performance-status score of at least 60 (on a scale from 0 to 100, with lower numbers indicating greater disability), a tumor with well-differentiated histologic features, and somatostatin receptors present on all target lesions (as confirmed by blinded, independent central review). Well-

Pas de critère d'âge

Key exclusion criteria were a serum creatinine level of more than 150 μmol per liter (1.7 mg per deciliter) or a creatinine clearance of less than 50 mL per minute (1.13 mL per second) or less than 75,000 per cubic millimeter; a total bilirubin level of more than 3 times the upper limit of the normal range; a serum albumin level of more than 3.0 g per deciliter, unless the

Attention à l'insuffisance rénale et la dénutrition



Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Grade 3 Neuroendocrine Neoplasms: Safety and Survival Analysis in 69 Patients

J Nucl Med 2019; 60:377–385
DOI: 10.2967/jnumed.118.215848

TABLE 1

Demographic and Baseline Clinical Characteristics of Patients With G3 NENs (*n* = 69)

Characteristic	No. of patients	% of patients
Sex		
Male	41	59.4
Female	28	40.6
Primary tumor site		
Unknown	11	15.9
Pancreas	46	66.7
Stomach	3	4.3
Midgut	6	8.7
Rectum	3	4.3
Differentiation		
Well differentiated	11	15.9
Moderately differentiated	3	4.3
Poorly differentiated	28	40.6
NA	27	39.1
Primary tumor resected		
Yes	25	36.2
No	44	63.8
Ki-67 index		
≤55%	53	76.8
>55%	11	15.9
NA (>20)	5	7.2

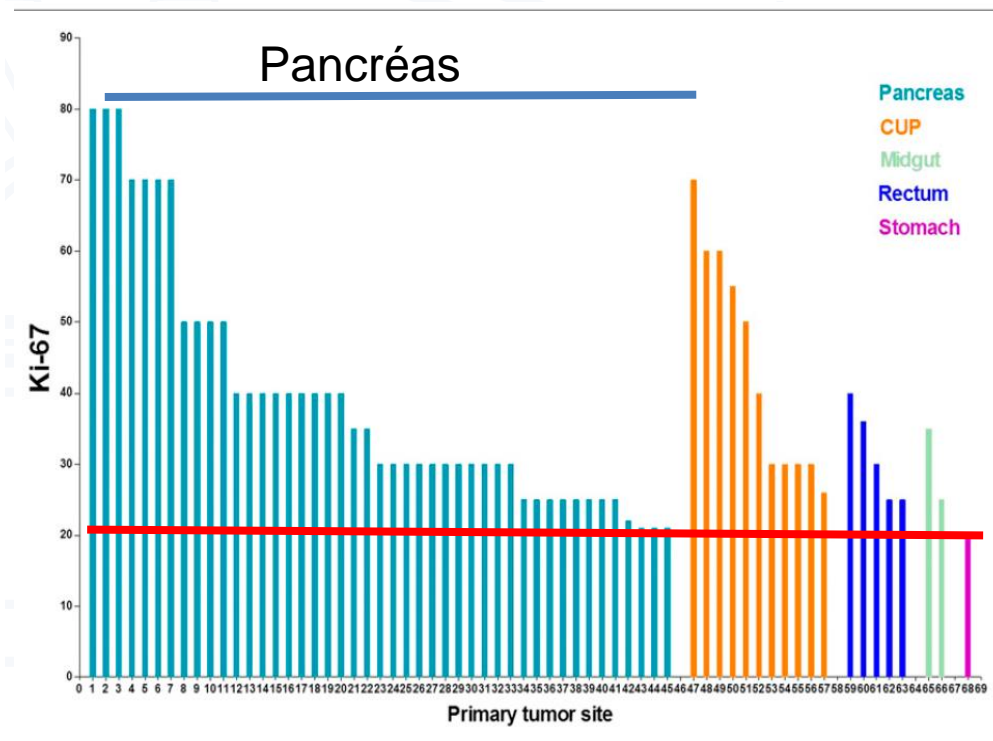


FIGURE 1. Ki-67 proliferation index for G3 NEN patients according to primary tumor site. CUP = unknown primary cancer.



TNE G3 et Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV)

TABLE 4
Treatment Response at 3 Months After PRRT ($n = 55$)

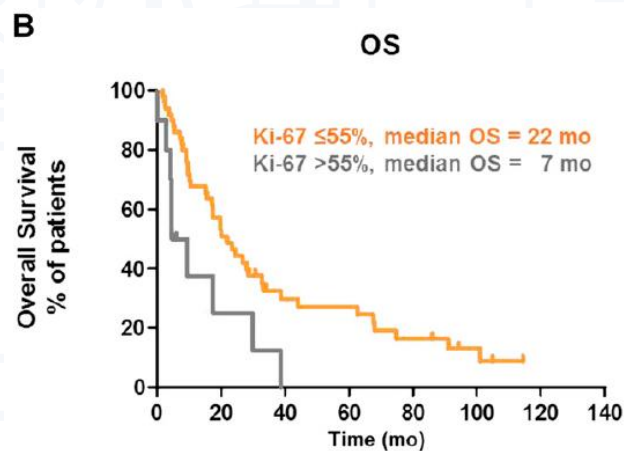
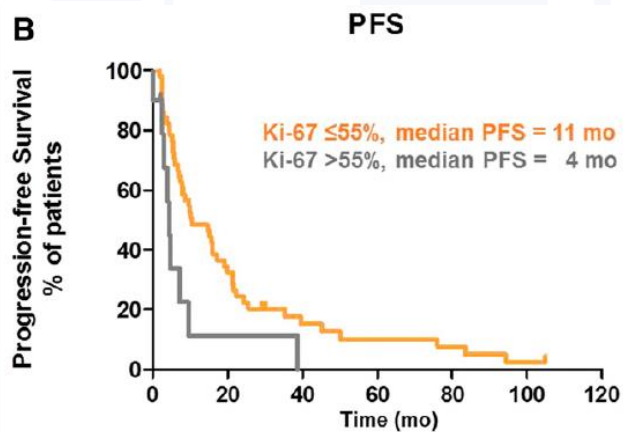
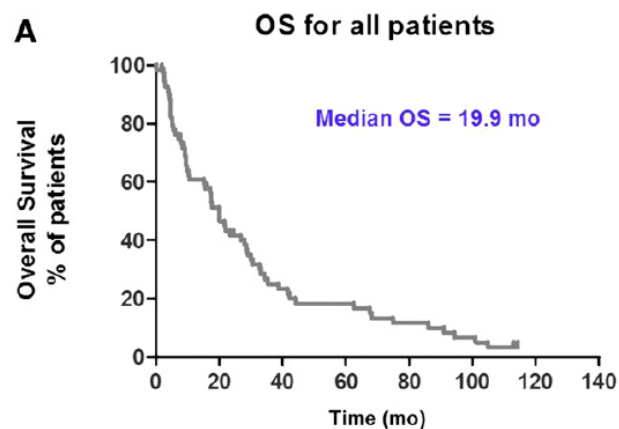
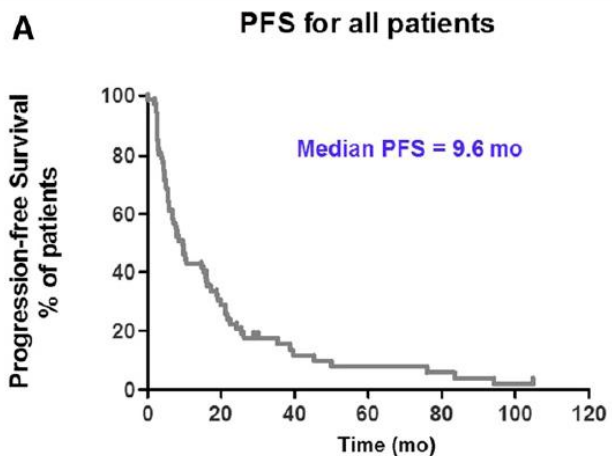
Response at 3 mo after PRRT in 55 patients	Ki-67 index of $\leq 55\%$ ($n = 50$)		Ki-67 index of $> 55\%$ ($n = 5$)		Total ($n = 55$)	
	No. of patients	% of patients	No. of patients	% of patients	No. of patients	% of patients
SSTR imaging response						
CR	0	0	0	0	0	0
PR	26	52	1	20	27	49.1
Stable disease	11	22	1	20	12	21.8
PD	12	24	3	60	15	27.3
Mixed response	3	6	0	0	3	5.5
DCR	37	74	2	40	39	70.9
CT or MRI response						
CR	0	0	0	0	0	0
PR	17	34	0	0	17	30.9
Stable disease	24	48	2	40	26	47.3
PD	9	18	3	60	12	21.8
DCR	41	82	2	40	43	78.2

CR = complete remission; PD = progressive disease; DCR = disease control rate.

Yalcin S *et al.* Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEPNET) Registry: Update from an International Collaboration. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 4):iv394–iv405. Abstract 1141PD.



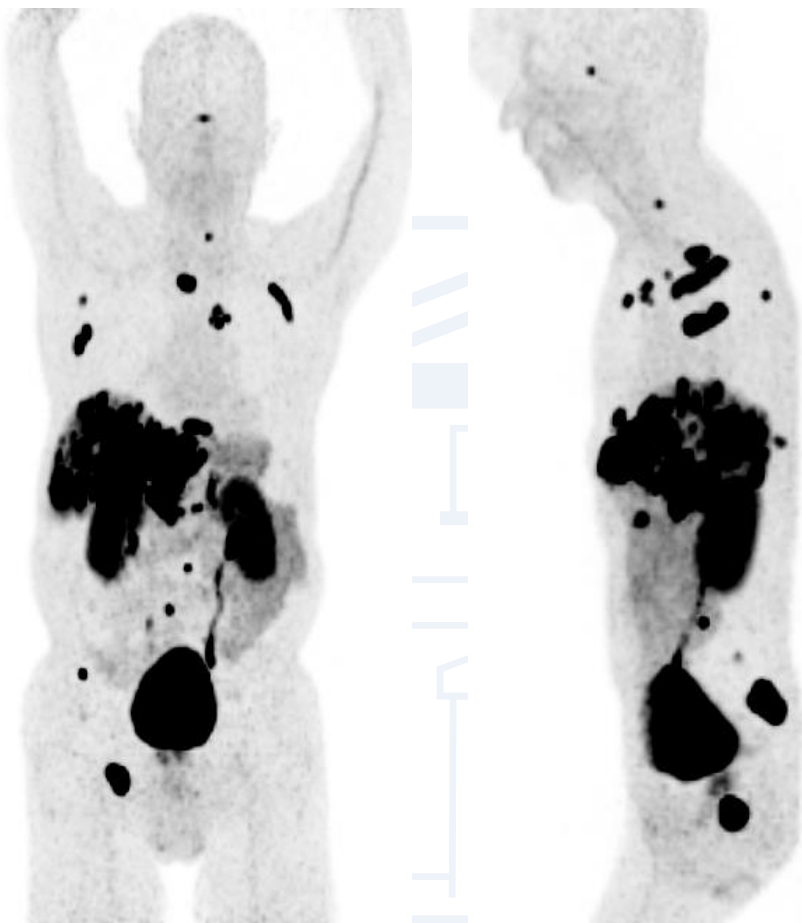
TNE G3 et Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV)



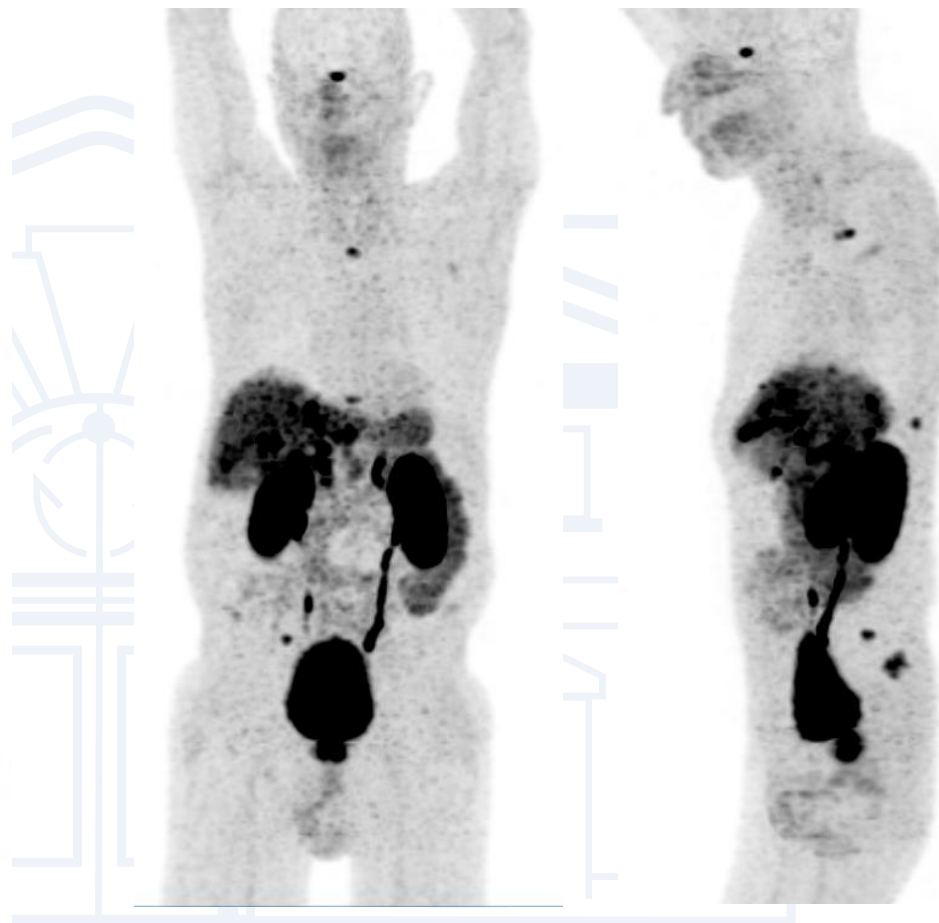
Yalcin S *et al.* Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEPNET) Registry: Update from an International Collaboration. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 4):iv394–iv405. Abstract 1141PD.



M L. 72 ans, spléno-pancréatectomie gauche en 2012 pour TNE pancréatique grade 2, progression hépatique plusieurs gestes loco-régionaux et lignes de chimiothérapie.



DOTATOC avant Lutathéra



DOTATOC 6 mois après la fin
du Lutathéra

BREAKING NEWS

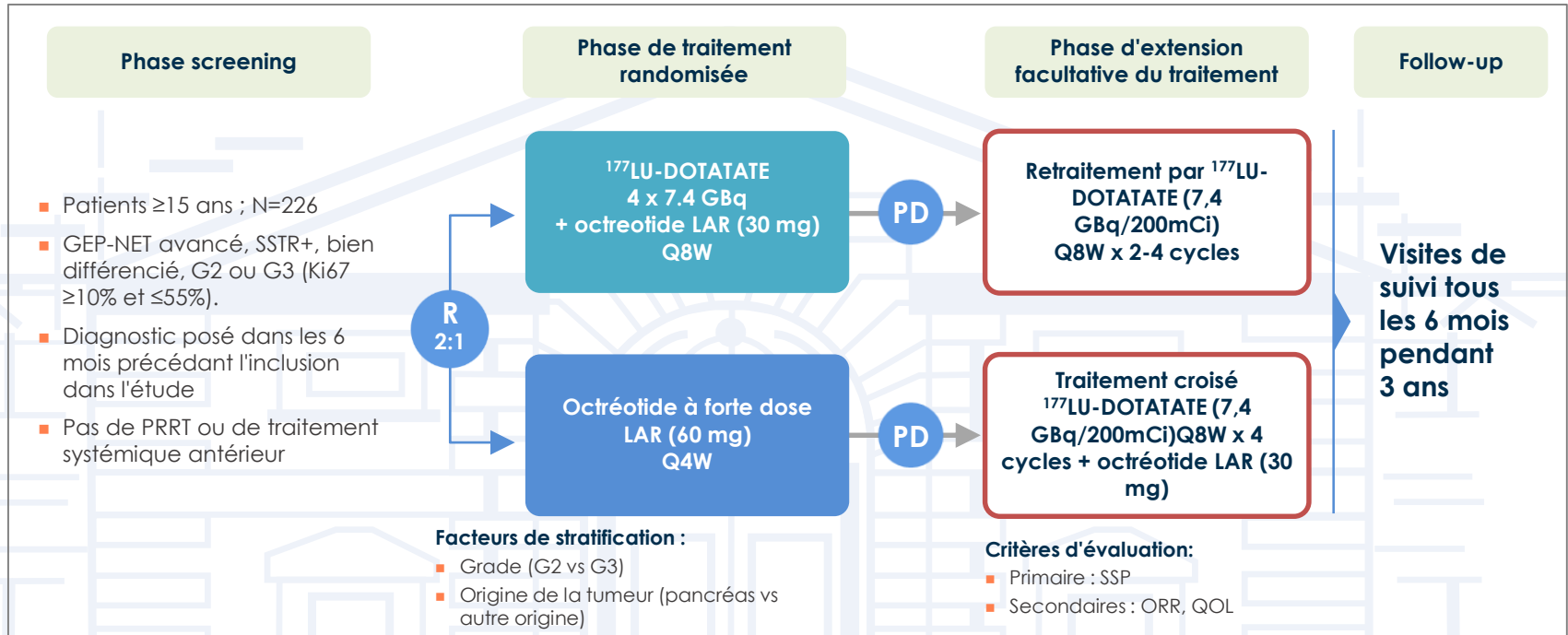
**[177Lu]Lu-DOTA-TATE chez des patients
nouvellement diagnostiqués présentant une TNE
bien différenciée avancée de grade 2/3 gastro-
entéro-pancréatique**

Etude de phase 3 randomisée NETTER-2



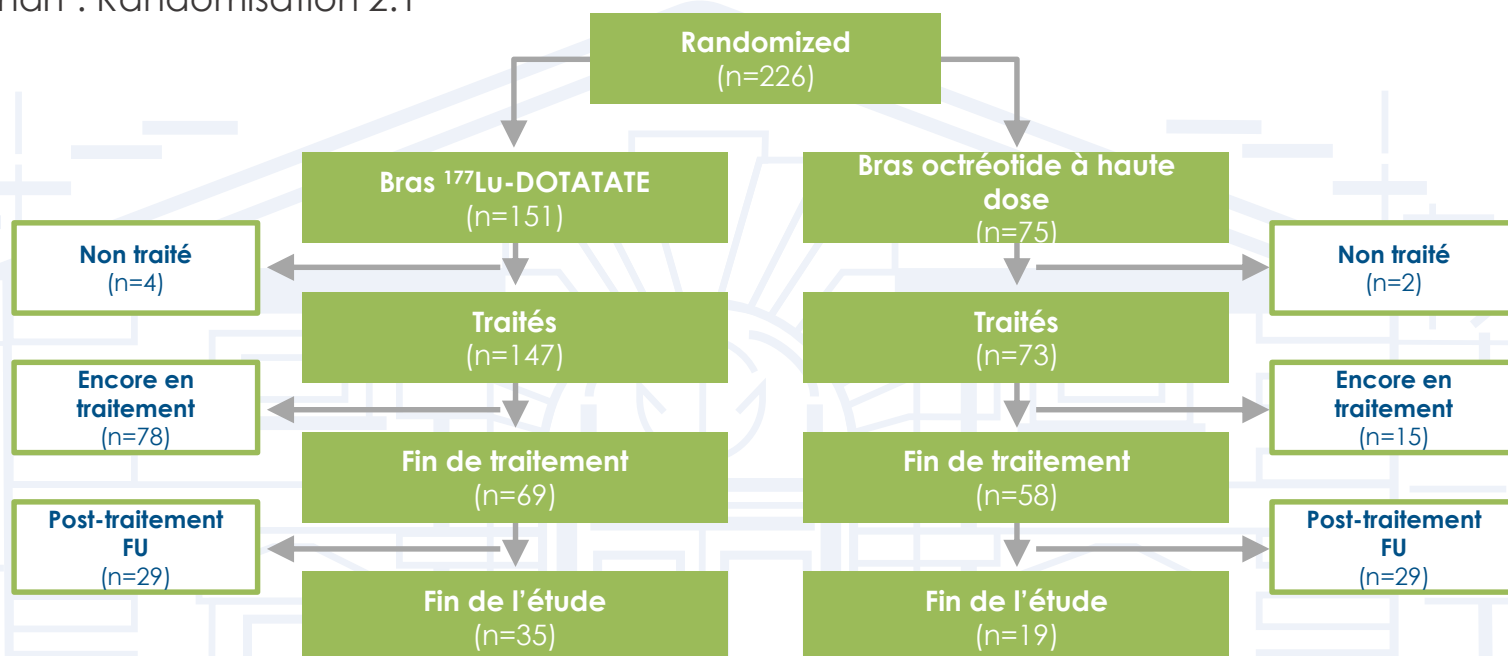
[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE dans les TNE GEP G2/3 avancées

Phase 3 randomisée NETTER-2



Phase 3 randomisée NETTER-2

Flow chart : Randomisation 2:1



Phase 3 randomisée NETTER-2

Les deux groupes sont comparables

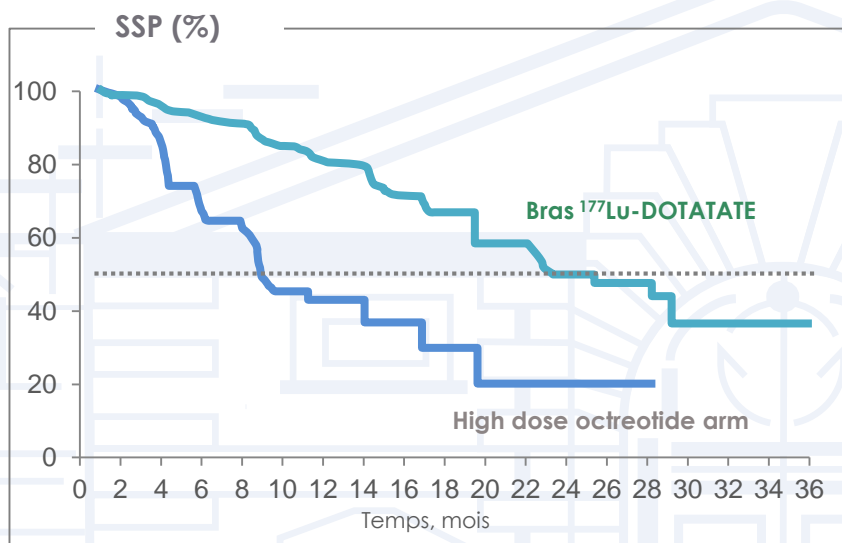
Caractéristiques des patients	Bras ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (n=151)	Bras octréotide à haute dose (n=75)	Caractéristiques de la tumeur	Bras ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE arm (n=151)	Bras octréotide à haute dose (n=75)
Age médian (rang), ans	61 (23-88)	60 (34-82)			
Sex, n (%)			Site de la tumeur primaire, n (%)		
• Homme	81 (54)	40 (53)	• Pancréas	82 (54)	41 (55)
• Femme	70 (48)	35 (47)	• Intestin grêle	45 (30)	21 (28)
			• Autre	24 (16)	13 (17)
Ethnie, n (%)			Site des métastases, n (%)		
• Caucasiens	115 (76)	50 (67)	• Os	37 (25)	18 (24)
• Asiatique	23 (15)	11 (15)	• -foie	134 (89)	69 (92)
• Autre	13 (9)	14 (19)	• -Ganglions lymphatiques	101 (67)	34 (45)
			• -Péritoine	26 (17)	9 (12)
Kamofsky PS at BL, n (%)			Grade NET au moment du diagnostic, n (%)		
• 60	0		• G2	99 (66)	48 (64)
• 70-80	28 (19)	1 (1)	• G3	52 (34)	27 (36)
• 90-100	123 (81)	10 (13)			
		64 (85)	Index Ki67 médian (intervalle), %	17 (10-50)	16 (10-50)



[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE dans les TNE GEP G2/3 avancées

Phase 3 randomisée NETTER-2

Objectif principal : Survie sans progression



	Bras ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (n=151)	Bras octréotide à haute dose (n=75)
Médiane de la SSP, mois (95% CI)	22.8 (19.4, NE)	8.5 (7.7, 13.8)
Stratified HR (95% CI) <i>p-value</i>	0.276 (0.182, 0.418) <0.0001	
Nbr d'événements, n (%)	55 (36)	46 (61)
• Progression	47 (31)	41 (55)
• Décès	8 (5)	5 (7)

Réduction de **72 %** du risque de progression de la maladie ou de décès dans le groupe ¹⁷⁷Lu-DOTATATE par rapport au groupe octréotide à forte dose

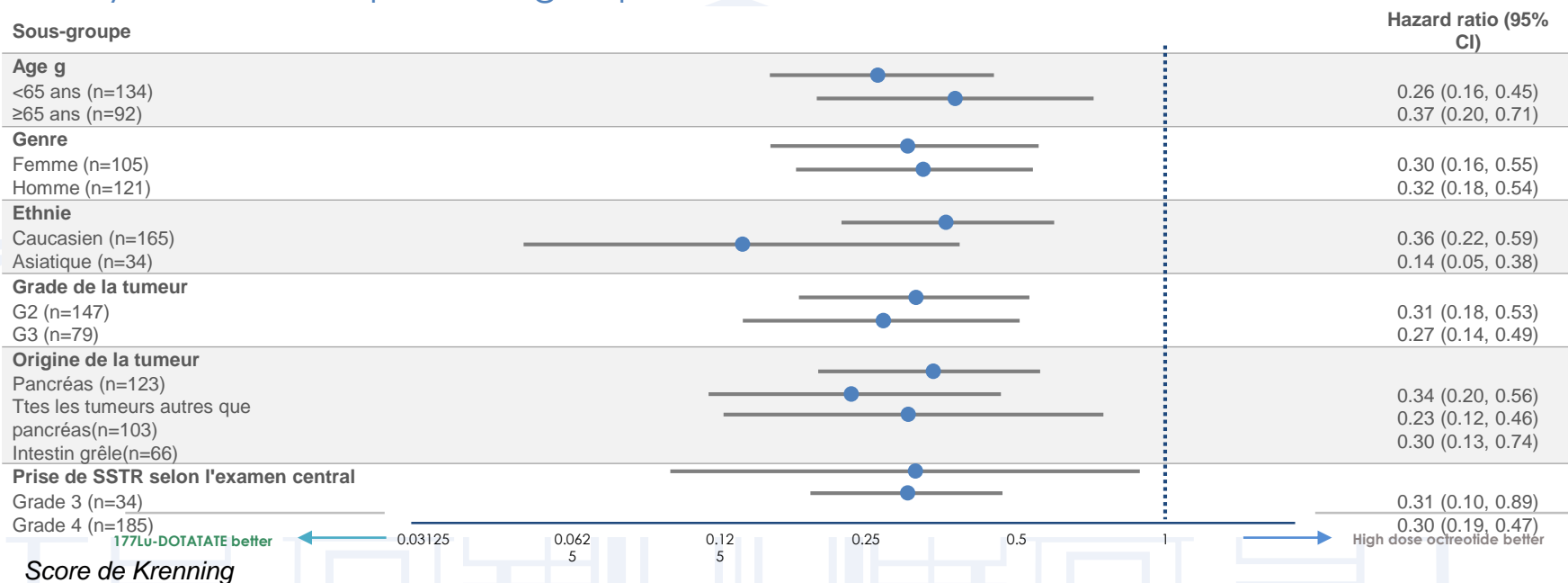
Phase 3 Positive



[177Lu]Lu-DOTA-TATE dans les TNE GEP G2/3 avancées

Phase 3 randomisée NETTER-2

Analyses de la SSP par sous groupes



Efficacité retrouvée dans tous les sous groupes



[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE dans les TNE GEP G2/3 avancées

Phase 3 randomisée NETTER-2

Taux de réponse objective

	Bras ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (n=151)	Bras octréotide à haute dose (n=75)
Meilleure réponse globale, n (%)		
• CR	8 (5.3)	0 (0)
• PR	57 (37.7)	7 (9.3)
• SD	72 (47.7)	42 (56.0)
• Non-CR / Non-PD	0 (0)	1 (1.3)
• PD	8 (5.3)	14 (18.7)
• Inconnu	6 (4.0)	11 (14.7)
ORR, n (%) [95% CI]	65 (43.0) [35.0, 51.3]	7 (9.3) [3.8, 18.3]
Stratified odds ratio (95% CI) <i>p-value</i>	7.81 (3.32, 18.40) <0.0001	
Répondeurs, n (%)	65	7
• Durée de la réponse médiane (95 % IC), en mois	23.3 (18.4, NE)	NE (2.3, NE)



[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE dans les TNE GEP G2/3 avancées

Phase 3 randomisée NETTER-2

Tolérance acceptable et attendue

	Bras ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (n=147)	Bras octréotide à haute dose (n=73)
Tout EI/EI liés au traitement (tous grades confondus), n (%)	136 (93) / 101 (69)	69 (95) / 43 (59)
Tout EI/EI liés au traitement (grade ≥3), n (%)	52 (35) / 23 (16)	20 (27) / 3 (4)
EI de tous grades les plus fréquents(>20%), n (%)		
• Nausée	40 (27.2)	13 (17.8)
• Diarrhée	38 (25.9)	25 (34.2)
• Douleur abdominale	26 (17.7)	20 (27.4)
EI de grade ≥3 les plus fréquents(>3%), n (%)		
• Diminution du nombre de lymphocytes	8 (5.4)	0 (0)
• Augmentation de la GGT	7 (4.8)	2 (2.7)
• Obstruction de l'intestin grêle	5 (3.4)	0 (0)
• Douleur abdominale	4 (2.7)	3 (4.1)
Malignités hématologiques secondaires, n (%)	1 (0.7)	0 (0)

Conclusion

NETTER-2 est la première étude de phase III évaluant la RIV en L1 dans les TNE **GEP G2/3**

Etude a atteint son objectif principal (SSP) et réduit le risque de progression ou décès de 72%

Cette efficacité n'est pas associée à une toxicité inacceptable ou à une diminution de la qualité de vie.





y a-t-il une place de la RIV dans les TNE pancréatiques ou dans les TNE Grade 3?

Oui sans aucun doute
Mais



**Il faut discuter les dossiers
en RCP RENATEN**

Et Attendre l'AMM