

# RIV dans les TNE

## Quand faire une lutathérapie ?

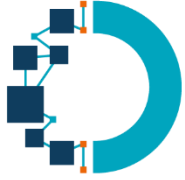
Vendredi 4 mars 2022

**Dr Magalie Haissaguerre**

**Hôpital Haut Lévêque, CHU Bordeaux**  
**Réseau Régional RENATEN**

**JOURNÉE REGIONALE RENATEN**

**RADIOTHÉRAPIE INTERNE VECTORISÉE ET THÉRANOSTIQUE**



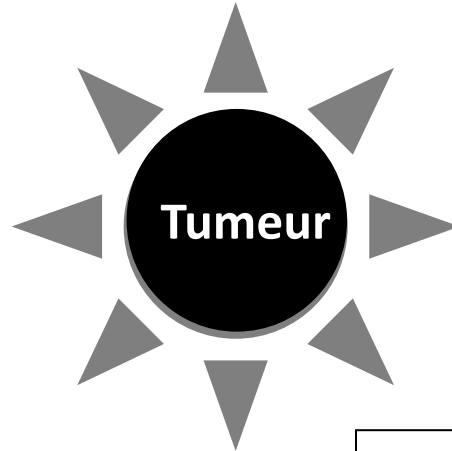
# TNE : comment les caractériser ?

Non Sécrétante vs Sécrétante (flush; diarrhées; douleurs; hypo/hyperglycémie)

Symptomes

Localisation :

- Pancréas
- Intestin Grêle
- Poumon



Non Génétique = Sporadique  
vs  
Génétique (VHL; NEM1; ... )

Ki 67

Expression récepteurs SMS/FDG

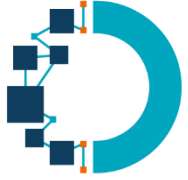
Bien différenciées vs Peu différenciées

Volume tumoral

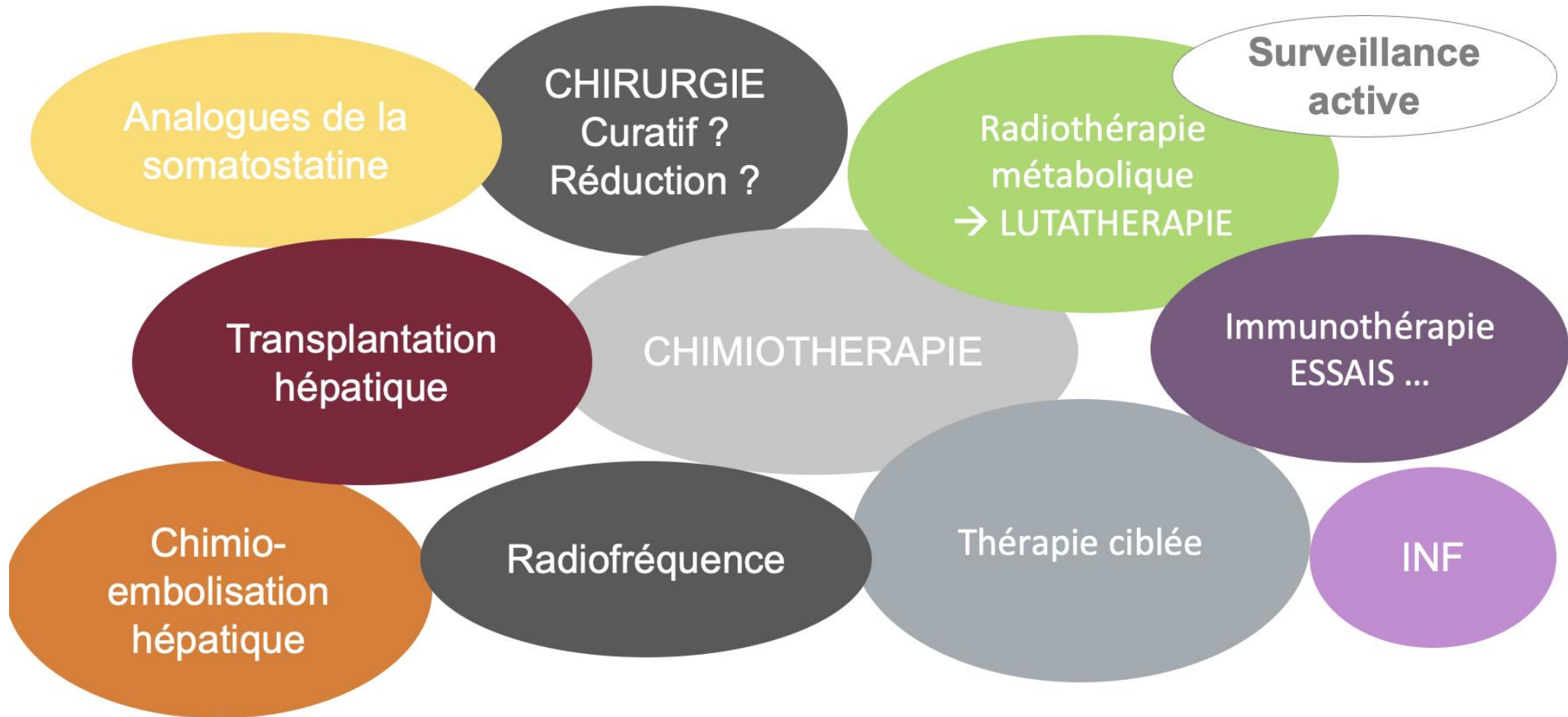
Lentement évolutives vs Rapidement évolutives

Age; Comorbidités

→ Pronostic et Traitement



# TNE : multiples options thérapeutiques



→ Comment choisir ?



# Indications théoriques RIV

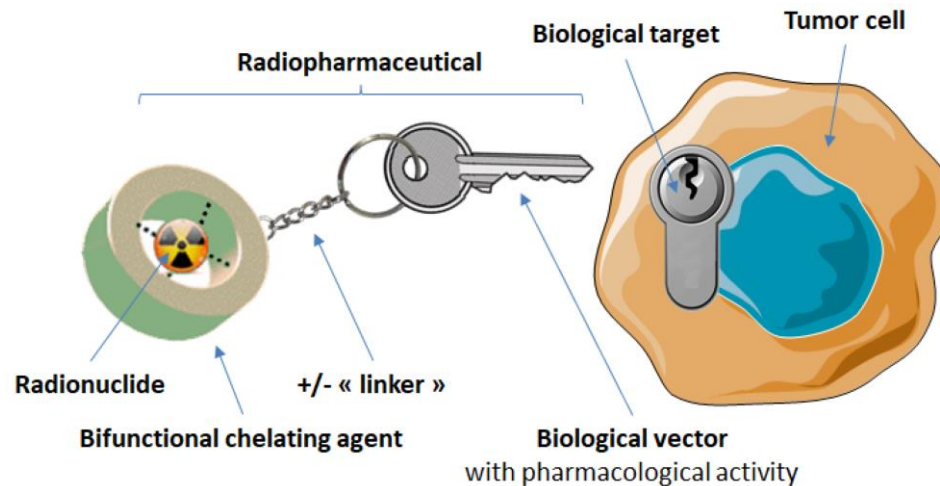
Quelles sont les tumeurs qui expriment les récepteurs de la SMS ?

TEP DOTATOC  
Octréoscan



## RADIOTHERAPIE INTERNE VECTORISEE

Chez qui ?



TNE intestinales

TNE pancréatiques ?

TNE rectales ?

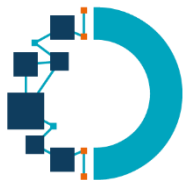
TNE bronchiques ?

Phéochromocytomes ?

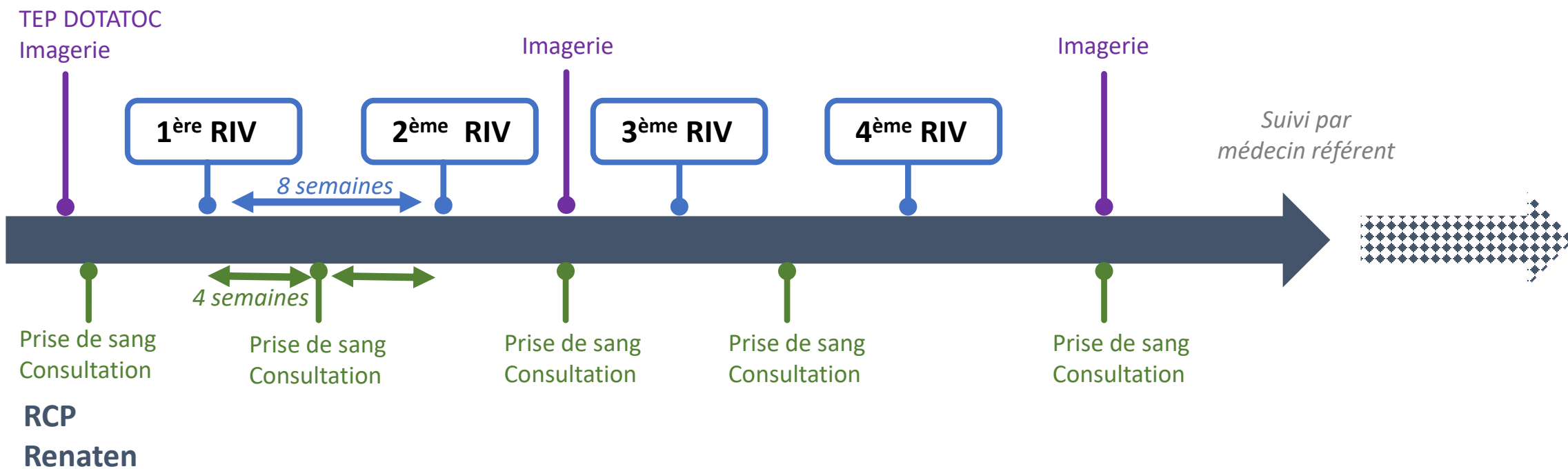
Paragangliomes ?

Méningiomes ?

CMT ? Merkel ?



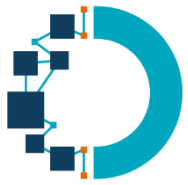
# Exemple de RIV : quel parcours patient ?



**1 séquence de traitement par RIV en 2022 = 4 cures de Lutathérapie**  
**Durée du traitement = 6-7 mois**

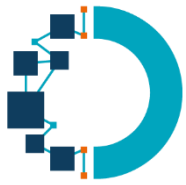
**→ Autres schémas possibles ?**





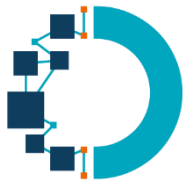
# RIV : Quelle toxicité ? Quels risques ?

- **Pendant la RIV :**
- Liés aux acides aminés : Nausées, vomissements, HTA,
- Liés au traitement : douleurs abdominales, asthénie, alopecie transitoire



# RIV : Quelle toxicité ? Quels risques ?

- **Pendant la RIV :**
  - Liés aux acides aminés : Nausées, vomissements, HTA,
  - Liés au traitement : douleurs abdominales, asthénie, alopecie transitoire
  
- **A distance de la RIV :**
  - **Toxicité hématologique**
    - thrombopénie 10-40- % (11 % G3-G4)
    - lymphopénie (<10 % G3-G4)
    - Risque myélodysplasie (2,3 %), leucémie (1,4 %)**
  
  - **Toxicité rénale (très rare)**



# RIV : Quelle toxicité ? Quels risques ?

- **Pendant la RIV :**
- Liés aux acides aminés : Nausées, vomissements, HTA,
- Liés au traitement : douleurs abdominales, asthénie, alopecie transitoire

- **A distance de la RIV :**

- **Toxicité hématologique**

thrombopénie 10-40- % (11 % G3-G4)

lymphopénie (<10 % G3-G4)

**Risque myélodysplasie (2,3 %), leucémie (1,4 %)**

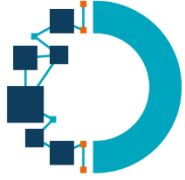
- **Toxicité rénale (très rare)**

## RIV, Néoplasies Hématologiques induites et Cytopénies Tardives

	Age	MDS et Cytopénies	Leucémies	Suivi médian (Mois)	Latence (mois)	Radionucléides
Bodei 2015	-	2,35%	1,1%	30	45 / 57	Y, Y+Lu, Lu
Bergsma 2018	61,3	3,9%	0,3%	23	41	Lu
Brabander 2017	60,4	1,5%	0,7%	64	28 / 55	Lu
Goncalves Kong 2019	64	3,7%	1,1%	51	26 (4-91)	Lu, Y, In PRCRT

→ **Registre EPILUNET !**





# NETTER 1 : accès à la RIV en France

## 1<sup>ère</sup> phase III randomisée

### Objectif

Evaluer l'efficacité et la tolérance de <sup>177</sup>Lu-DOTATATE+ octreotide 30mg comparé à l'octreotide 60mg (dose hors AMM)<sup>1</sup> chez des patients atteints d'une TNE de l'intestin moyen non résecable, exprimant les récepteurs de la somatostatine, progressive sous octreotide 20 ou 30mg LP (dose maximale de l'AMM)

### Design

Essai international, multicentrique, randomisé, contrôlé sur groupes parallèles

### Traitements et Critères d'Evaluation

Survie sans progression (Critères RECIST1,1) évaluée toutes les 12 semaines

### Baseline & Randomisation

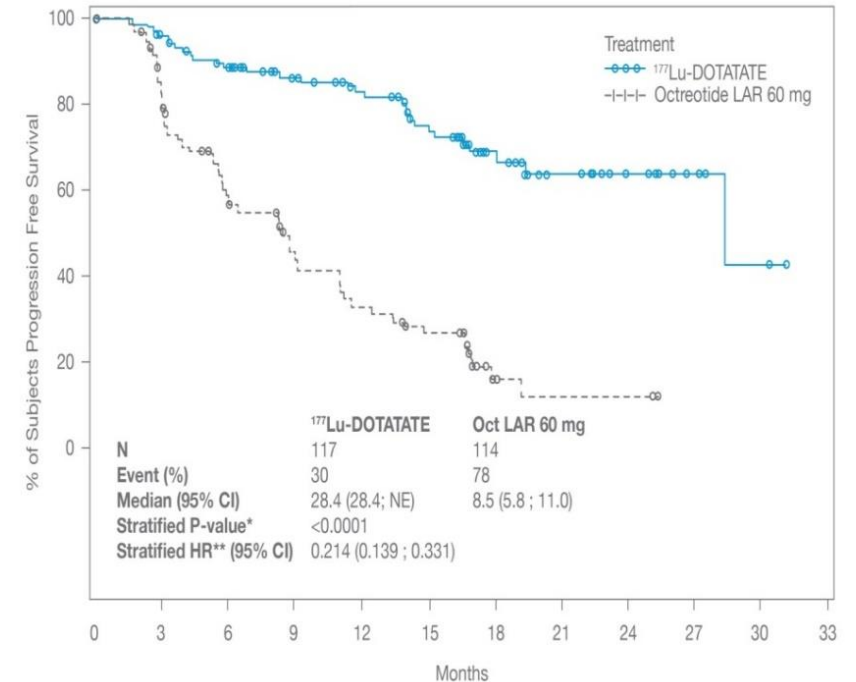
n = 115

4 administrations de 7.4 GBq de <sup>177</sup>Lu-DOTATATE toutes les 8 semaines + SSA (oct LAR 30mg - contr. sympt)

n = 115

SSA à double dose (oct LAR 60 mg) toutes les 4 semaines

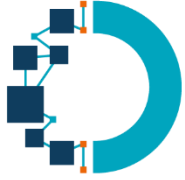
Suivi de 5 ans



**Median PFS : 28.4 mo vs 8.4 mo**  
**Réduction risque DC 80%**

**Toxicité 5 ans : 0 leucémie/2 myélodysplasie /111 p**

**Actualisation dec 2021 : à 5 ans post J1C1, l'espérance de vie moyenne est 5 mois plus importante dans le groupe lutathera:  
→ OS 36 vs 48 mois OS (pas de DS statistique; DS clinique ?)**



# Indications validées RIV en France en 2022

AMM 26/09/17

## TNE du tube digestif (de l'œsophage au rectum)

Bien différenciées G1 ou G2

Progressives après 1 ligne de traitement (AS ou autre)

Progression = morphologique ou clinique (syndrome sécrétoire non contrôlé)

Ou 1<sup>ère</sup> intention en cas de fort volume tumoral (envahissement hépatique > 50% ou menace clinique)

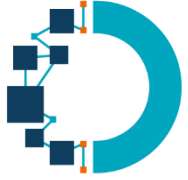
Inscription à la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités le 06/08/19

## TNE du pancréas

Bien différenciées G1 ou G2

Progressives après 3 lignes de traitement (chimiothérapie/AS/thérapie ciblée)

Pas de prise en charge financière (pour le moment)



# TNE pancréatiques : AMM sans remboursement

Données d'Erasmus avec résultats de PFS/OS équivalents aux données dans l'intestin moyen

TNE pancréatiques : AMM validée mais pas le remboursement en France

**Remboursement accepté dans tous les autres pays d'Europe et aux US**

Pourquoi ?

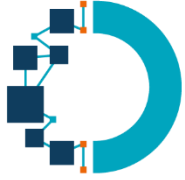


Table 2. Best response, PFS, TTP, and OS after therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE

Primary NET location	Total no of pts	CR No. of pts (%)	PR No. of pts (%)	SD No. of pts (%)	PD No. of pts (%)	NE No. of pts (%)	Median PFS (months)	Median TTP (months)	Median OS (months)
Midgut	181	2 (1)	55 (30)	99 (55)	16 (9)	9 (5)	30	42	60
Non-PD	32	0 (0)	10 (31)	18 (56)	3 (9)	1 (3)	24	45	82
PD	94	1 (1)	28 (30)	50 (53)	9 (10)	6 (6)	29	40	50
Hindgut	12	0 (0)	4 (33)	6 (50)	1 (8)	1 (8)	29	29	Not defined
Pancreatic	133	6 (5)	66 (50)	40 (30)	17 (13)	4 (3)	30	31	71
Non-PD	21	1 (5)	9 (43)	10 (48)	1 (5)	0 (0)	31	31	Not defined
PD	66	2 (3)	36 (55)	15 (23)	10 (15)	3 (5)	31	36	71
Functional	21	1 (5)	12 (57)	4 (19)	3 (14)	1 (5)	30	33	Not defined
Nonfunctional	112	5 (4)	54 (48)	36 (32)	14 (13)	3 (3)	30	31	69

**Service rendu ? <ASMR III**

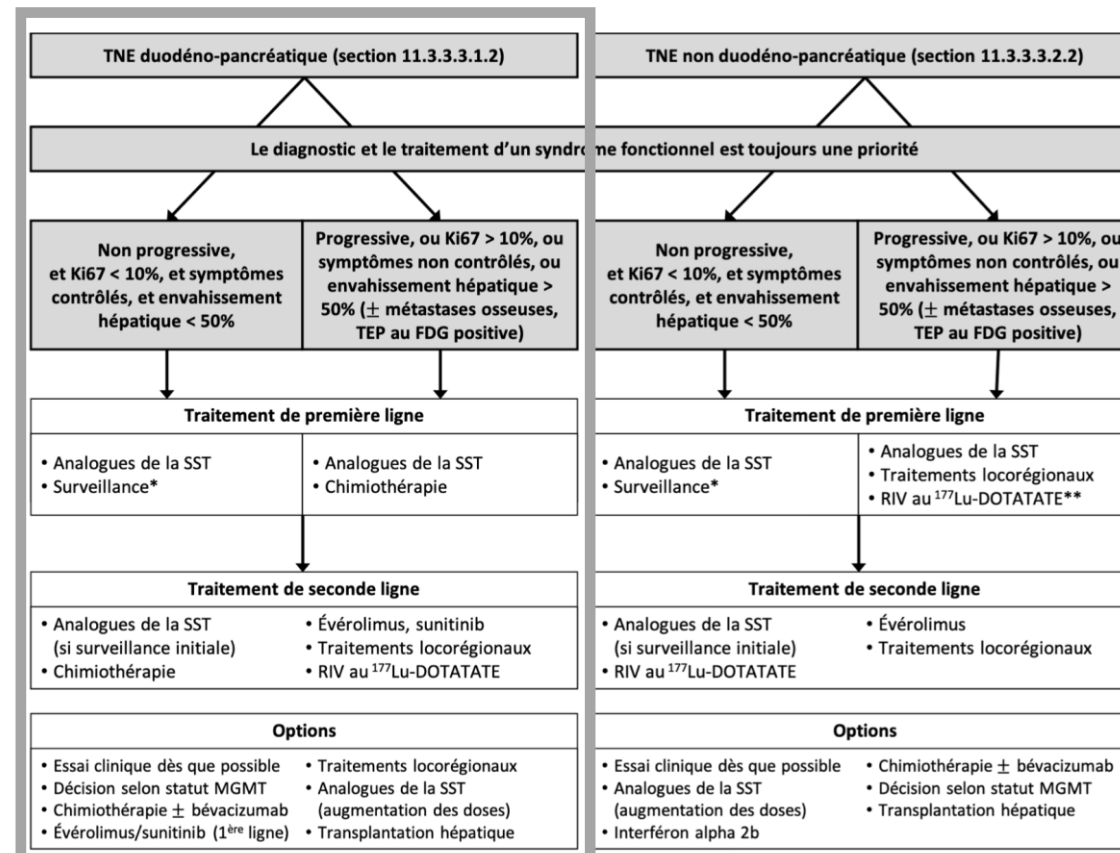
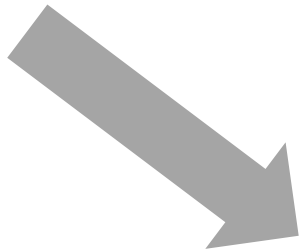
**Absence de phase 3 avec bras comparateur**



# TNE pancréatiques et greliques : Indications validées

Indications validées d'après les recommandations du TNCD 2020 / ENETS / ESMO

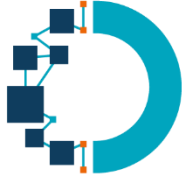
2 et 3<sup>ème</sup> ligne



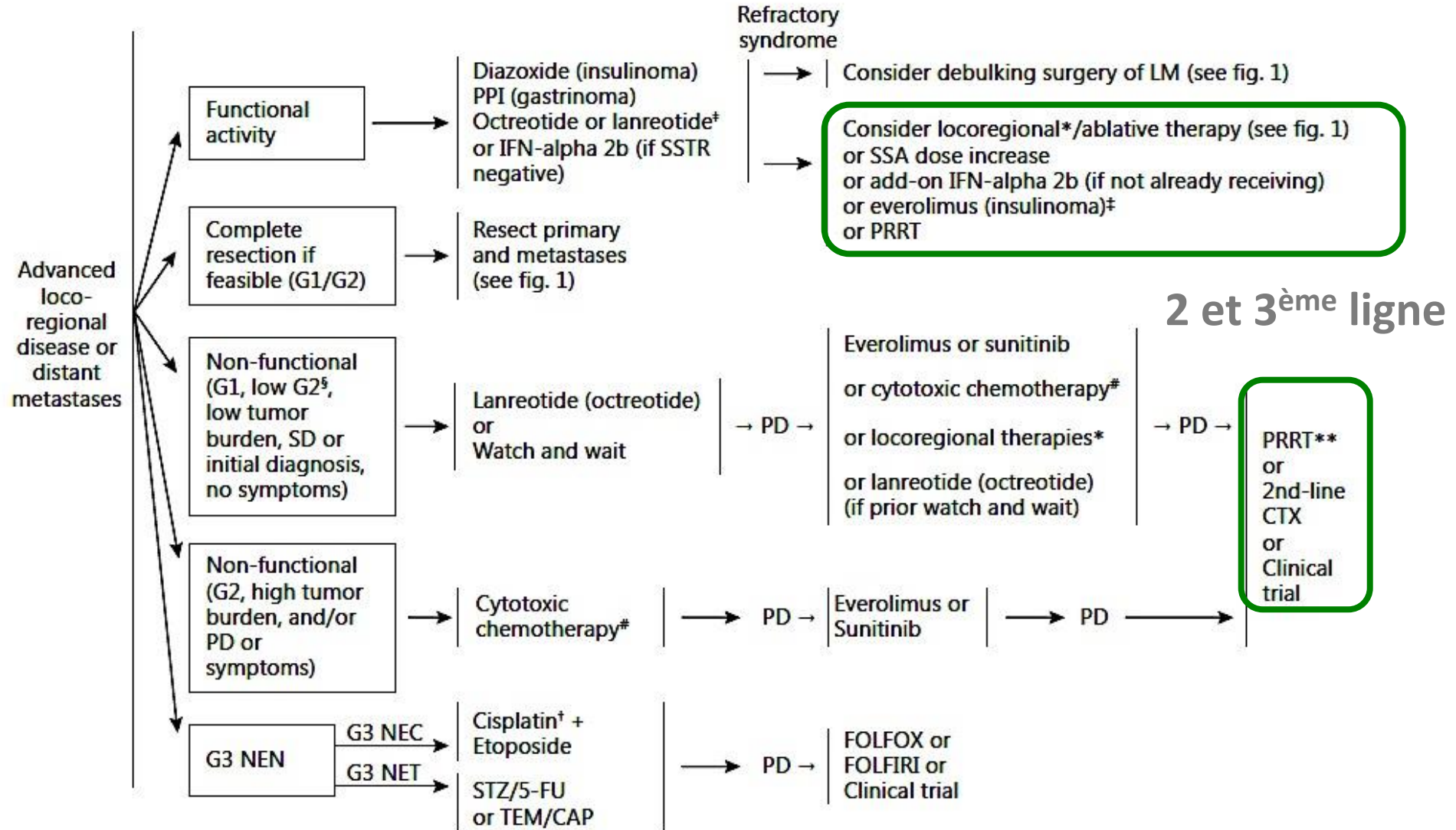
1 et 2<sup>ème</sup> ligne

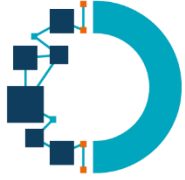
\* en cas de maladie minime ou non-mesurable et si le risque évolutif est évalué comme faible

\*\* 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

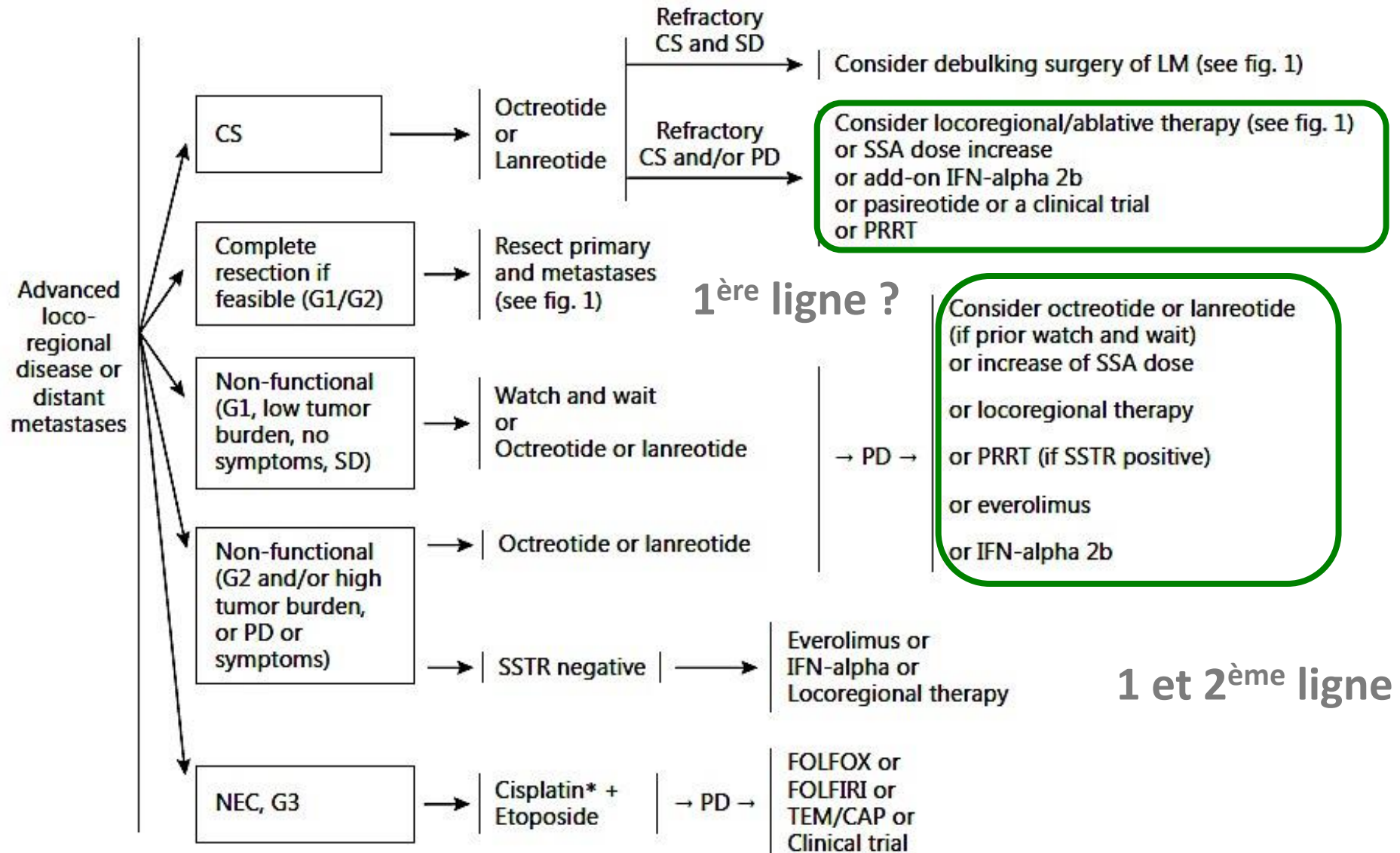


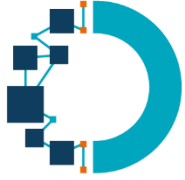
# TNE pancréatiques et RIV : ENETS





# TNE intestinales et RIV : ENETS





# TNE pancréatiques : perspectives et protocoles

Qu'est ce qui peut faire avancer les choses ?

## Etude OCCLURANDOM (phase II TNE pancréatiques)

OCCLURANDOM NCT02230176

- Advanced NETs
- Pancreatic
- Well differentiated
- Progressive disease < 12 months

R

1:1

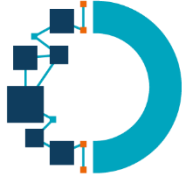
177Lu-DOTATATE every 8 weeks  
(4 administrations)

Sunitinib 37.5 mg/d

NET

- **Primary endpoint:** Progression-free survival at 12 months

En 2<sup>e</sup> ligne



# TNE pancréatiques : perspectives et protocoles

Qu'est ce qui peut faire avancer les choses ?

## Etude OCCLURANDOM (phase II TNE pancréatiques)

OCCLURANDOM NCT02230176

- Advanced NETs
- Pancreatic
- Well differentiated
- Progressive disease < 12 months

- **Primary endpoint:** Progression-free survival at 12 months

En 2<sup>e</sup> ligne

R

1:1

177Lu-DOTATATE every 8 weeks  
(4 administrations)

Sunitinib 37.5 mg/d

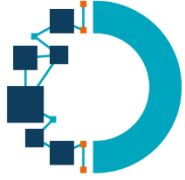
NET

## Etude NETTER R « real life »

N=110 patients  
TNE pancréatiques progressives  
traités par RIV  
96% M+ hépatiques  
20% MO  
Ki 67 23%G1 ; 66%G2 ; 3% G3

- **54% de Réponse Objective**
- **2 RC**
- **Profil tolérance habituel**





# TNE pancréatiques : perspectives et protocoles

Qu'est ce qui peut faire avancer les choses ?

## Etude OCCLURANDOM (phase II TNE pancréatiques)

OCCLURANDOM NCT02230176

- Advanced NETs
- Pancreatic
- Well differentiated
- Progressive disease < 12 months

- **Primary endpoint:** Progression-free survival at 12 months

En 2<sup>e</sup> ligne

R  
1:1

177Lu-DOTATATE every 8 weeks  
(4 administrations)

Sunitinib 37.5 mg/d

NET

## Etude NETTER R « real life »

N=110 patients  
TNE pancréatiques progressives  
traités par RIV  
96% M+ hépatiques  
20% MO  
Ki 67 23%G1 ; 66%G2 ; 3% G3

- **54% de Réponse Objective**
- **2 RC**
- **Profil tolérance habituel**

**Dossier de nouveau présenté à l'ANSM en janvier 2022**

**Sera traité dans quelques mois**

→ **Résultats attendus fin 2022 ...**

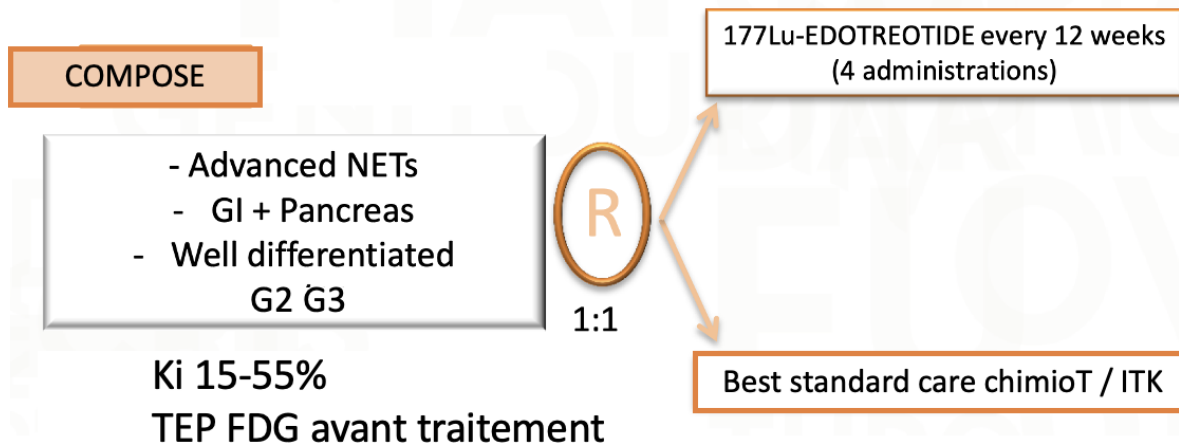


# TNE pancréatiques : COMPOSE

Ouverte au CHU Bordeaux depuis janvier 2022

Phase III internationale randomisée (1:1 n=144)  
TNE gastro entéro pancréatiques progressives SST+  
G2 ou G3  
En 1ère ligne

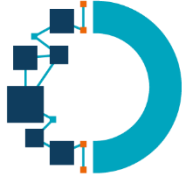
[denis.smith@chu-bordeaux.fr](mailto:denis.smith@chu-bordeaux.fr)  
[ana.mustel@chu-bordeaux.fr](mailto:ana.mustel@chu-bordeaux.fr)



Comparaison efficacité et tolérance  
RIV vs « best standard care »

Objectif principal : déterminer efficacité RIV sur mPFS par rapport au traitement « best standard care »

Objectifs II : OS ? Taux de RP ou RC ? Taux et durée de contrôle ? Qol ? Tolérance ?



# TNE pancréatiques : NETTER 2

Ouvert à Lyon et Beaujon

Phase III randomisée

TNE gastro entéro pancréatiques

SST+

G2 G3 avec Ki 10-55%

En L1

En l'absence de progression

## Inclusion

<sup>177</sup>Lu-Dotatate (Lutathera®) + octreotide 30mg vs octreotide 60mg  
TNE non résecable gastro entéro pancréatiques  
Ki 10-55% (G2 fort ou G3 <55%)  
SSTR + (TEP DOTATOC)  
En 1ère ligne de traitement ; diagnostic < 6 mois ; non progressifs RECIST sous ttt

## Design

Phase III, International, multicentrique, randomisé, contrôlé

## Traitement et Critères d'Evaluation

Survie sans progression (Critères RECIST) évaluée toutes les 12 semaines

## Baseline & Randomisation

n = 111

4 administrations de 7.4 GBq de LUTATHERA toutes les 8 semaines + SSA (oct LAR 30mg - contr. sympt)

n = 111

SSA à haute dose (oct LAR 60 mg) toutes les 4 semaines

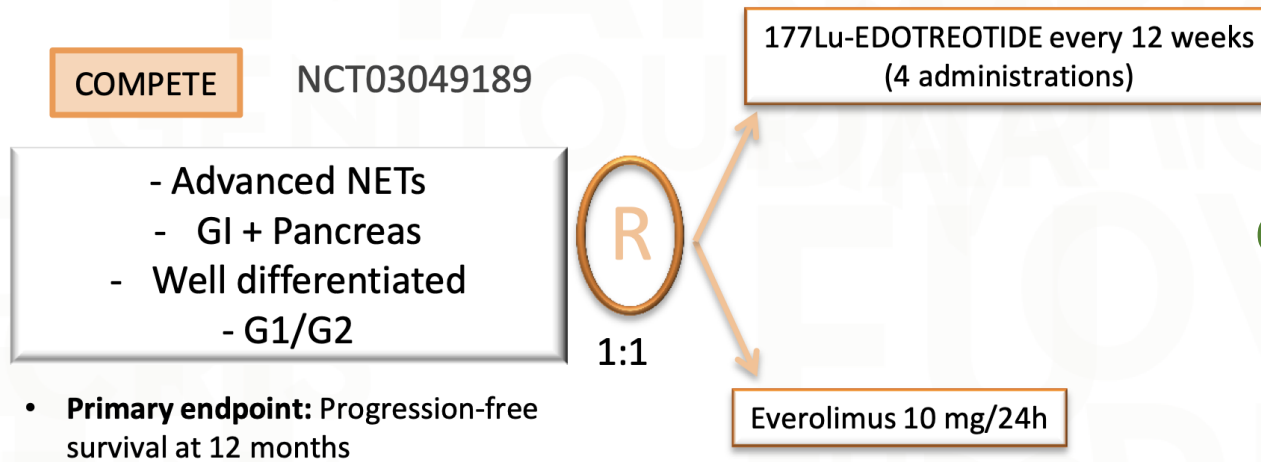
Suivi de 5 ans



# TNE pancréatiques : COMPETE

Ouverte à Nantes, Lyon, Beaujon

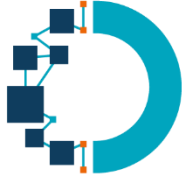
Phase III internationale randomisée (1:1 300 patients)  
TNE gastro entéro pancréatiques progressives SST+ G1 G2  
En L2 ou >



Comparaison efficacité et tolérance  
RIV vs everolimus

Objectif principal : déterminer efficacité RIV sur mPFS par rapport à everolimus

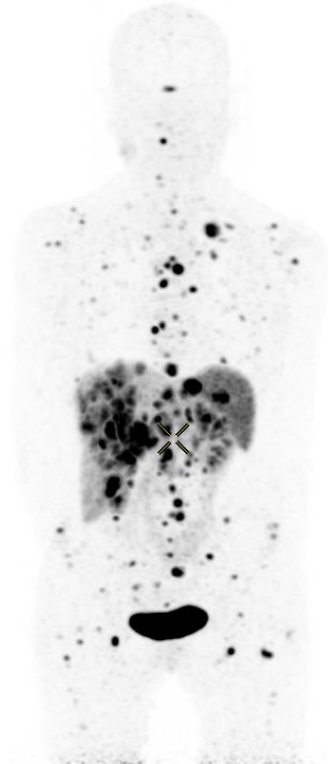
Objectifs II : OS ? Taux de RP ou RC ? Taux et durée de contrôle ? Efficacité sur sécrétion ? Tolérance ?



# RIV et TNE : quel patient ? À quel moment ?

## LE PATIENT

- Bon état général (OMS < 2)  
(exception : syndrome carcinoïde)
- Capital veineux
- Cl créatinine > 50 ml/mn
- Bilirubine < 3xN
- NFS normale
- Bonne fonction cardiaque  
= FEVG > 50%



## LA TUMEUR

- TNE du tube digestif
- Bien différenciée  
**Ki67 < 20% (G1-2)**
- Expression récepteurs SMS  
(DOTATOC ou octréoscan)
- Progression RECIST > 12 mois ?
- FDG négatif ?
- Petites lésions ?



# TNE : préciser l'objectif de traitement



## Objectif Symptomatique

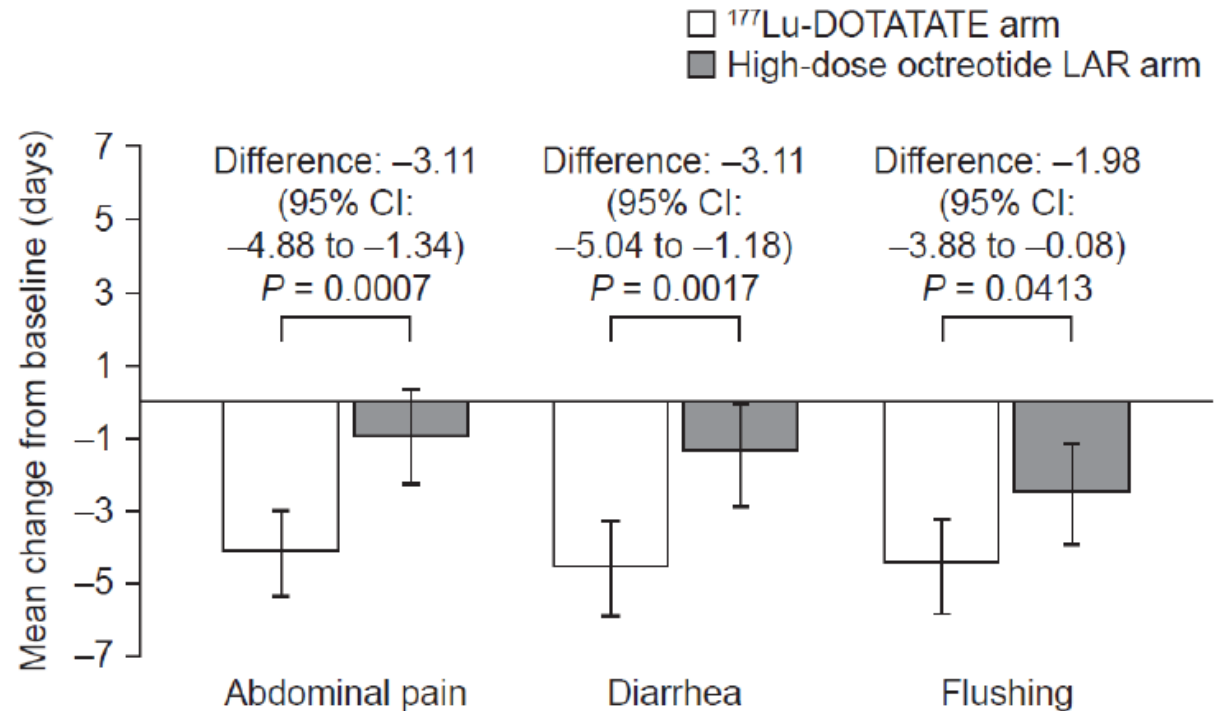
Améliorer les symptômes du patient ?  
Diminuer les diarrhées, les sécrétions ?  
Diminuer les douleurs (mésenterite)



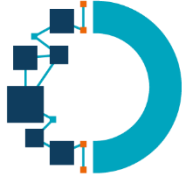
# NETTER 1 : amélioration QoL et symptômes

- Population de l'essai NETTER-1
- PRO: diarrhée, douleur abdominale et flush

Symptom	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE (n = 112) n (%)			High-dose octreotide LAR (n = 111) n (%)		
	< 4 days	4–10 days	> 10 days	< 4 days	4–10 days	> 10 days
Abdominal pain	50 (44.6)	12 (10.7)	25 (22.3)	45 (40.5)	13 (11.7)	26 (23.4)
Diarrhea	31 (27.7)	14 (12.5)	42 (37.5)	35 (31.5)	21 (18.9)	28 (25.2)
Flushing	43 (38.4)	17 (15.2)	27 (24.1)	45 (40.5)	13 (11.7)	26 (23.4)

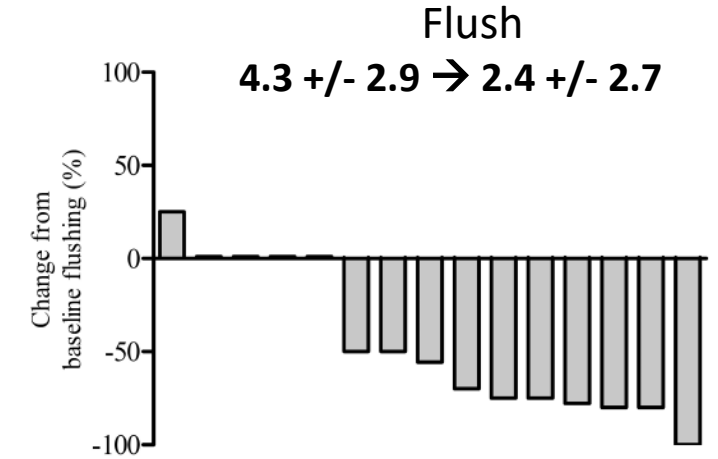
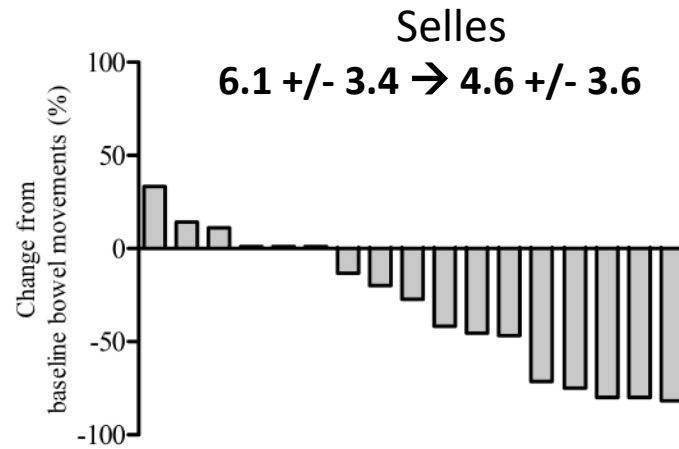


→ Amélioration des douleurs abdominales et des diarrhées



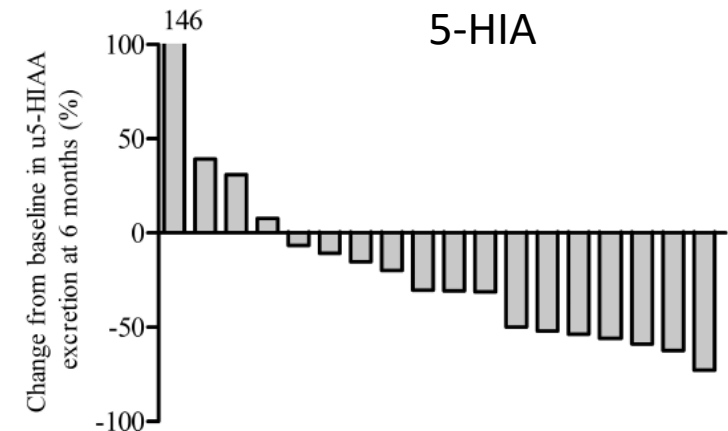
# RIV et syndrome carcinoïde : efficacité clinique

- Rotterdam, n=22 pts TNE grele
- Chirurgie antérieure 59%
- SSA court 64% (600µg/j)
- Envahissement foie > 50%: 48%
- Meta os 27%
- Cœur carcinoïde 55%



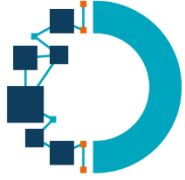
Evaluation  
baseline vs 6 mois post 4 cycles

5HIA: 775 µmol/24h (IQR: 471-1290) to  
530 µmol/24h (IQR: 393-858, P = 0.01).  
→ De 15N à 10N



- Amélioration clinique de 50% chez 30 % des patients
- Diminution du marqueur de secretion > 30% chez 56% des patients





# TNE : préciser l'objectif de traitement



## Objectif Symptomatique

Améliorer les symptômes du patient ?  
Diminuer les diarrhées, les sécrétions ?  
Diminuer les douleurs (mésenterite)

## Objectif Stabilisation

Empêcher le malade de devenir  
symptomatique  
Empêcher la progression de la maladie

## Objectif Réponse Tumorale

Empêcher le malade de devenir  
symptomatique  
Diminuer le volume tumoral

	Groupe <sup>177</sup> Lu-DOTATATE (n=101)	Groupe contrôle (n=100)	p
Réponse Complète - n (%)	1 (1)	0	
Réponse Partielle - n (%)	17 (17)	3 (3)	
Taux de Réponse Objective - % (IC 95%)	<b>18 (10 - 25)</b>	3 (0 - 6)	<0,001
Stabilité - n (%)	77 (66)	70 (62)	

→ Objectif à définir en RCP RENATEN

→ Objectif de la RIV : stabilisation ? Effet anti sécrétoire ?

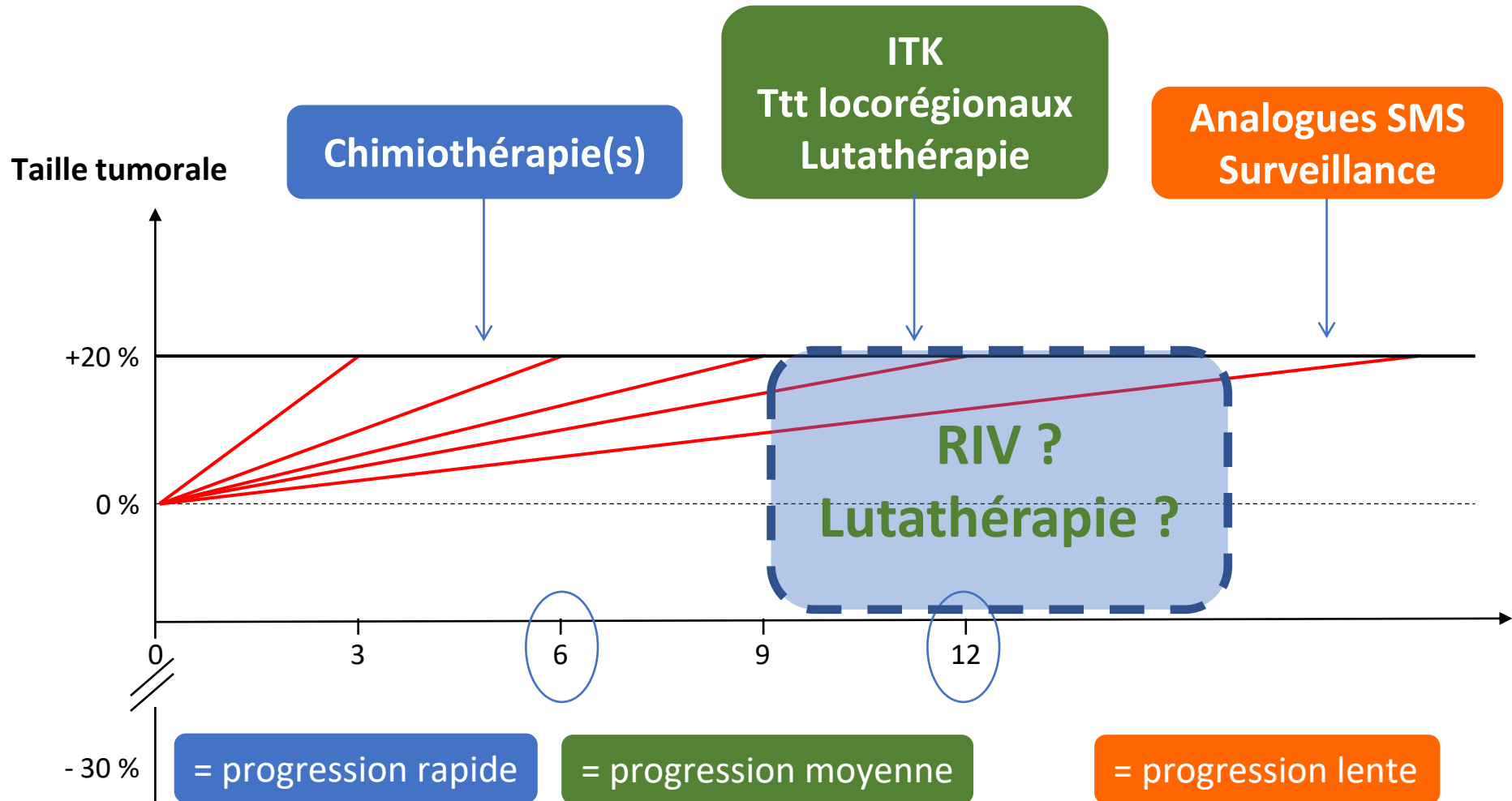


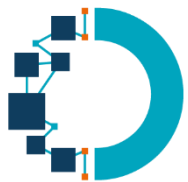
# TNE : tenir compte de la pente évolutive

Peu diff

Bien diff  
Grêle

Bien diff  
Pancréas





# RIV et TNE : quel risque d'échec ?

- **Étude monocentrique Stanford**
- Inclusion = PD dans les 6 mois post luta
- n= 7 patients, tous TNEp,
- 6 G2 [4-13%] et 1 G3 (34%)
- 6 préttt chimio
- Median time from last cycle to PD 3.2mois
- PFS médiane 7.7 months
- 2/3 pts rebiopsie : haut grade !

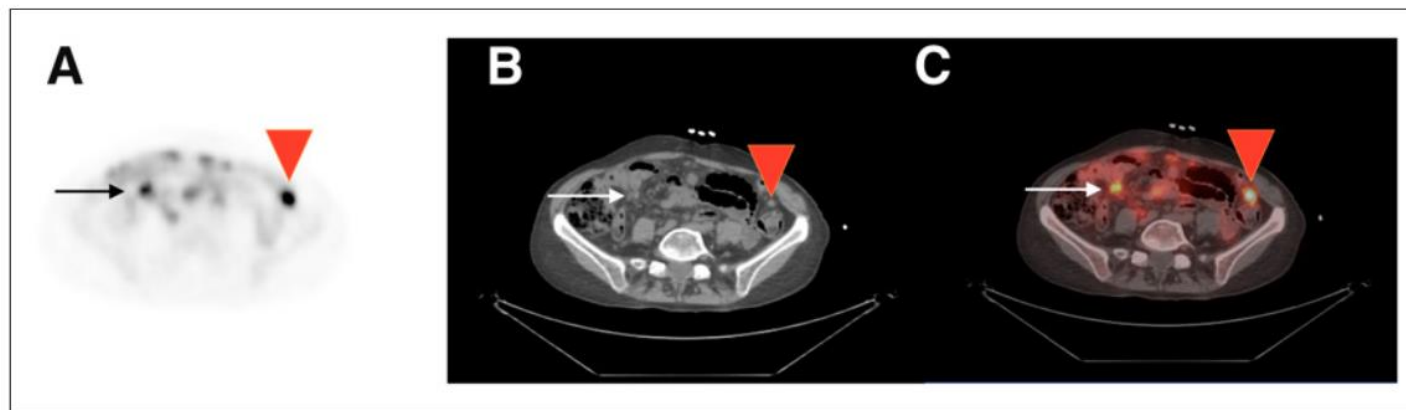
- **Etude en cours du GTE : Luta-Chec**

42 patients

17%G3

Progression en 6 mois

- **Étude monocentrique Strosberg** • n= 81 patients (mesentite, cp)

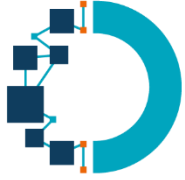


**FIGURE 2.** Axial  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET (A), attenuation-correction CT (B), and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT (C) demonstrate somatostatin-receptor-expressive mesenteric (arrows) and peritoneal (arrowheads) metastases. There is mild tethering of loops of bowel to mesenteric mass in right lower quadrant (arrows).

→ Délai d'action de la RIV qui n'est pas un traitement d'urgence !

→ Carcinose/Mésentérite : efficacité RIV ? Intérêt corticoïdes ?

→ Tenir compte de la pente évolutive avant RIV



# TNE de grade 3 : élargissement des indications ?

Caractérisation de la TNE, profil FDG/SSTR, Ki, pente tumorale, volume, symptômes ...

**Table 4.** Select studies reporting survival in G3 NENs after treatment with PRRT

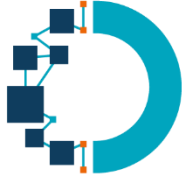
Study	Total Number Patients (N)	N: Ki-67 and/or differentiation	Tumor Primary Site	PRRT Type Administered	PRRT Dose Reported	Outcome
Zhang et al 2018 <sup>29</sup>	69	69: Ki-67 ≥ 20%	46 Panc, 11 unknown, 6 small bowel, 3 stomach, 3 rectal	177-Lu (median number of cycles not mentioned)	Median per cycle: 4.5 GBq	Median PFS of 9.6 months, median OS 19.9 months
				90-Y (median number of cycles not mentioned)	Median per cycle: 3.2 GBq	Ki-67 ≤ 55% median PFS 11 months, OS 22 months
						Ki-67 > 55% median PFS 4 months, OS 7 months At 3 months: 34/69 with PR, 15/69 with stable disease, 20/69 with PD
Nicolini et al 2018 <sup>30</sup>	33	28: Ki-67 ≥ 20%	20 Panc, 5 small bowel, 2 stomach, 1 large bowel	177-Lu (in 4-5 cycles)	Median cumulative activity: 21.5 GBq at 6-8 week intervals	Overall median PFS of 23 months, median OS of 59.9 months
						Median PFS for Ki-67 ≤ 35% of 26.3 months vs 6.8 months for Ki-67 > 35%
						2/33 patients with PR. 21/33 patient with stable disease
Thang et al 2017 <sup>31</sup>	28	22: Ki-67 ≤ 55%	17 Panc, 5 small bowel, 3 large bowel, 2 bronchial, 1 unknown	177-Lu DOTATATE (median 4 cycles)	Median cumulative activity 177-Lu: 24.4 GBq at 6-10 week intervals	Median PFS of 9 months, Median OS of 19 months

## Sélection des patients G3 ?

- *Pente tumorale ?*
- *Volume ?*
- *NET TEP score ?*
- *Ki ?*

## Intérêt des traitements combinés :

- *RIV /CT ou ITK ?*

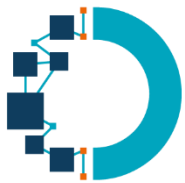


# Associations RIV et chimiothérapie

Peu de données, résultats encourageants, indications à préciser

First Author	Design	n	Subtype	Setting	Compound	Chemo	ORR	DCR	CR	PR	MR	SD	PD	Criteria	Median PFS (mo)	Median OS (mo)	Grade 3/4 Hemato-Toxicity	Comments
Ballal [120]	R	88	Grade 1-2-3 GEP-CUP-other-NET/neural crest	Imaging progression/Biochemical progression	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	capecitabine	43%	93%	0%	34%	9.1%	50%	6.8%	RECIST 1.1	NR	NR	1%	
Kong [119]	R	63	Grade 1-2 GEP-lung-thymus-CUP-NET	Biochemical or imaging progression > Uncontrolled symptoms	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	5-FU	39%	68%	0%	30%	9%	29%	32%	RECIST 1.1	NA	NR	NA	63 of the 68 included patients received chemoPRRT (response rates did not differentiate between pt receiving monotherapy PRRT and chemoPRRT)
Kashyap [123]	R	52	Grade 1-2-3 GEP-CUP-NET	Imaging or biochemical progression/Uncontrolled symptoms	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	5-FU	30%	98%	2%	28%	-	68%	2%	RECIST 1.1	48	NR	6%	FDG-positive disease
Nicolini [124]	P	37	Grade 1-2-3 GEP-NET	Progressive metastatic or inoperable NETs	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	capecitabine	30%	85	0%	30%	-	55%	15%	RECIST 1.1	31	NR	16%	FDG-positive disease
Claringbold [116]	P	34	Well-differentiated GEP-lung NET	Imaging progression/highly advanced metastatic disease and substantial symptoms	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	CAPTEM	53%	91%	15%	38%	-	38%	9%	RECIST 1.1	31	NR	6%	Predominantly grade 1 NETs
Claringbold [115]	P	33	Well- or moderately differentiated EP-lung-CUP NET	Imaging progression	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	capecitabine	24%	94%	0%	24%	-	70%	6%	RECIST 1.1	NR	NR	3%	
Claringbold [118]	P	30	Grade 1-2 pNET	Imaging progression	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	CAPTEM	80%	100%	13%	67%	-	20%	0%	RECIST 1.1	48	NR	10% TBC 10% RBC	

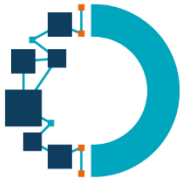
- Association 5FU ou TEM CAP
- 30-70% RP; 30-70% Stabilisations
- Peu de toxicités sévères décrites



# TNE : choisir la séquence thérapeutique



Pratiques variables selon les centres Renaten ... → RCP

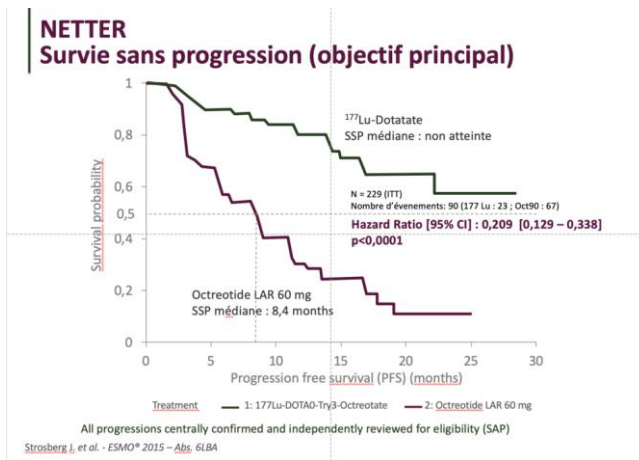


# TNE : everolimus vs RIV ? Comment choisir ?

## Profil « RIV »

Selon les résultats de l'essai NETTER 1

- Progression dans les 3 ans
- Fixation SSTR connue
- Progressifs sous analogues
- Prédominance de tumeurs du grêle

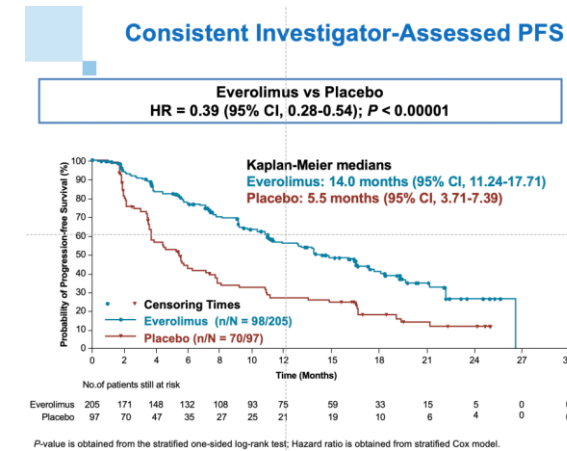


**Expression SSTR + Ki 67 < 20 %**  
Progression sous analogues froids ou  
Progression 12-18 mois  
ou syndrome sécrétoire  
Ou non progressif mais fort volume

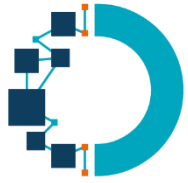
## Profil « everolimus »

Selon les résultats de l'essai RADIANT 4

- Progressifs dans les 6-9 mois
- Absence de syndrome sécrétoires
- Toute localisation du tube digestif



**Pas d'expression SSTR + Ki 67 < 20 %**  
Progression sous analogues / RIV  
Progression rapide < 6-9 mois ?  
**Profil de tolérance moins favorable**

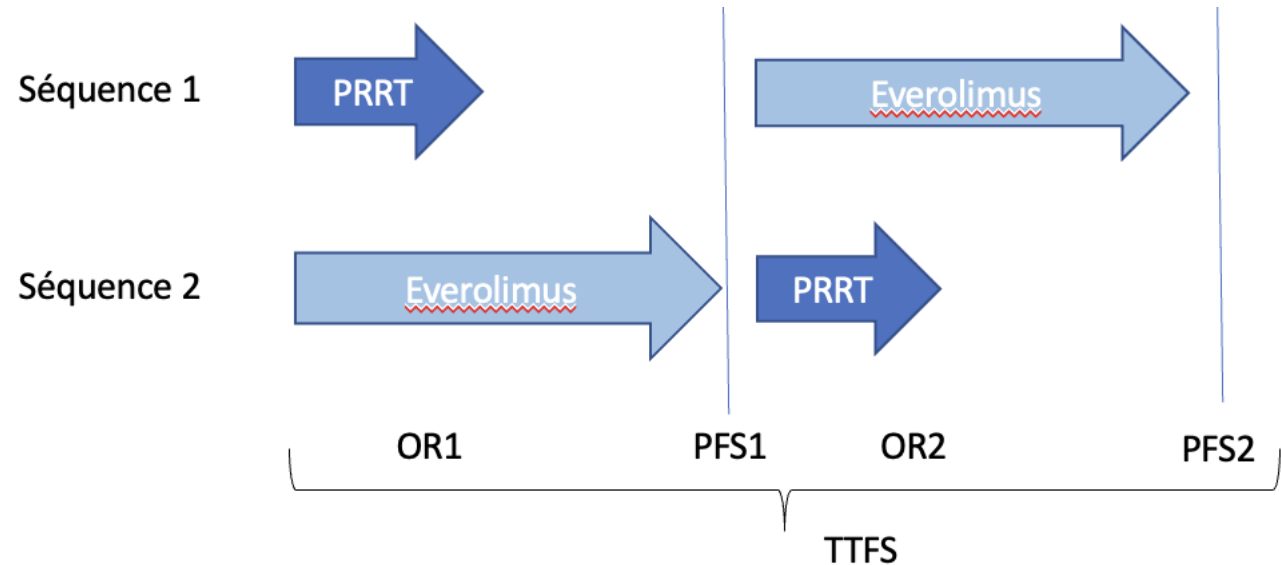


# TNE : everolimus vs RIV dans la vraie vie

## Etude GTE SeqEveRiv

(Thomas Walter et Aurélien Fosse)

Rétrospective multicentrique (n=200)

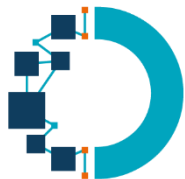


**Objectif principal :** To evaluate the best sequence between PRRT followed by everolimus and the reverse sequence everolimus followed by PRRT, on the Time To Failure of the Sequence (TTFS) in patients with metastatic NET; to study patients/tumour characteristics associated with the best sequence.

### Objectifs secondaires :

- OR, PFS and OS au temps 1 et au temps 2 dans les deux bras
- Profil de tolérance Evero et RIV





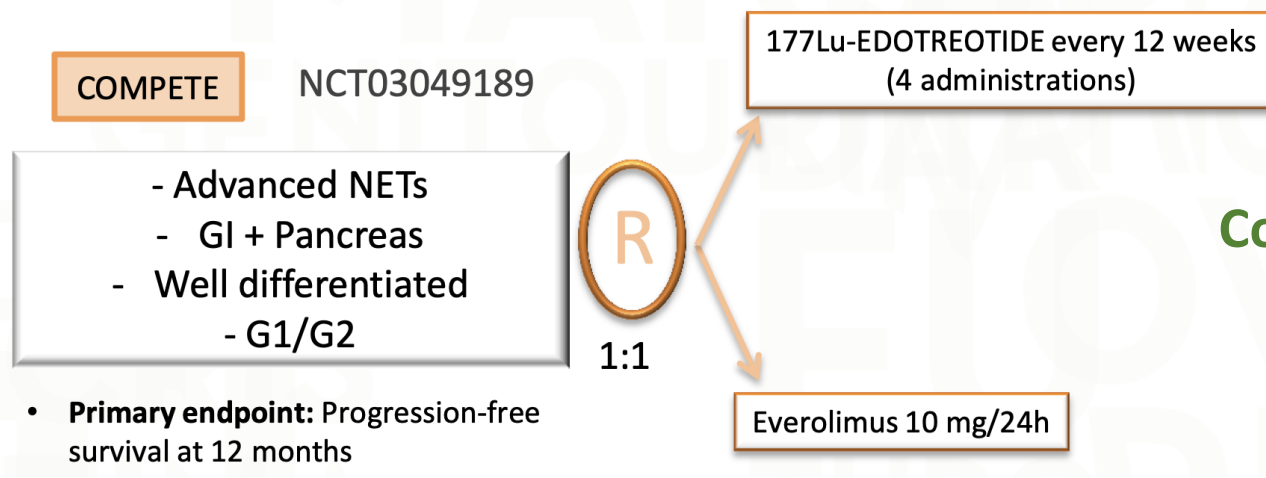
# TNE : Etude COMPETE

Ouverte à Nantes, Lyon, Beaujeon

Phase III randomisée (1:1 300 patients) TNE gastro entéro pancréatiques progressives SST+  
G1 G2

En L2 ou >

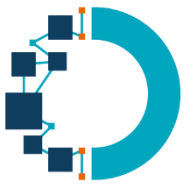
Comparaison efficacité et tolérance RIV vs everolimus



Comparaison efficacité et tolérance  
RIV vs everolimus

**Objectif principal :** déterminer efficacité RIV sur mPFS par rapport à éverolimus

**Objectifs II :** OS ? Taux de RP ou RC ? Taux et durée de contrôle ? Efficacité sur sécrétion ? Tolérance ?



# Re-traitement par RIV

Rudisile et al. *BMC Cancer* (2019) 19:788  
<https://doi.org/10.1186/s12885-019-6000-y>

BMC Cancer

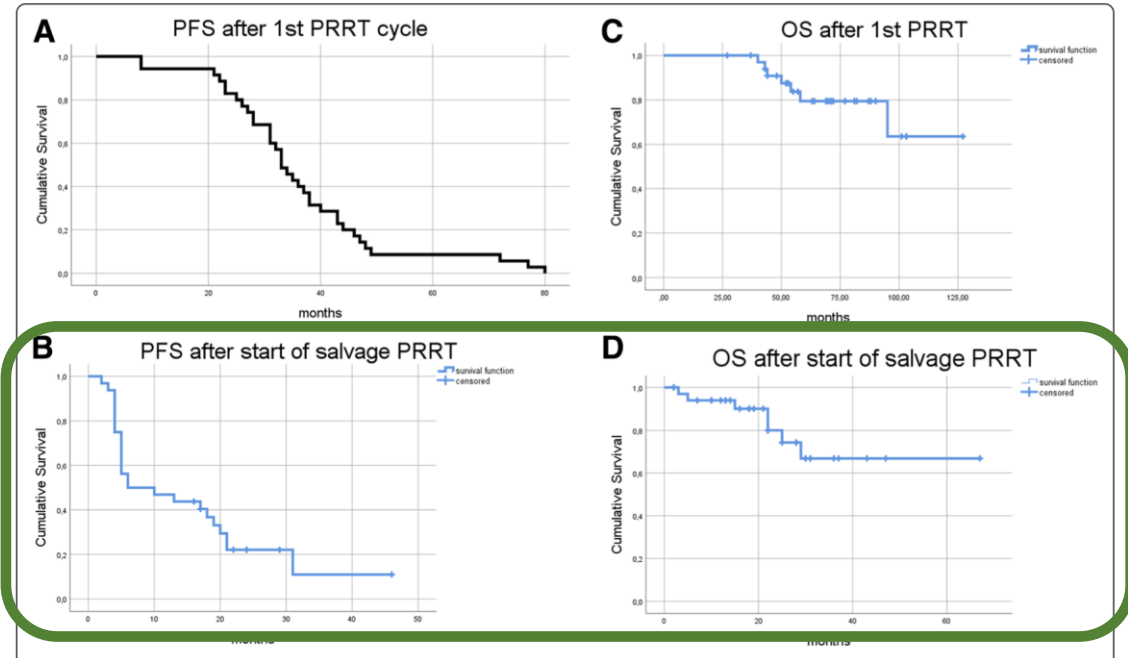
RESEARCH ARTICLE

Open Access



## Salvage PRRT with <sup>177</sup>Lu-DOTA-octreotate in extensively pretreated patients with metastatic neuroendocrine tumor (NET): dosimetry, toxicity, efficacy, and survival

S. Rudisile<sup>1</sup>, A. Gosewisch<sup>1</sup>, V. Wenter<sup>1</sup>, M. Unterrainer<sup>1</sup>, G. Böning<sup>1</sup>, F. J. Gildehaus<sup>1</sup>, W. P. Fendler<sup>1,4</sup>, C. J. Auernhammer<sup>2,3</sup>, C. Spitzweg<sup>2,3</sup>, P. Bartenstein<sup>1,3</sup>, A. Todica<sup>1,3</sup> and H. Ilhan<sup>1,3\*</sup>

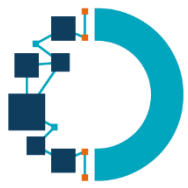


**PFS 14 mois ; OS 77 mois**  
**Pas de sur-toxicité ?**

**Table 5** Best response after salvage PRRT

Authors	patients n=	Number of PRRT cycles	Median Follow-Up [months]	CR/PR/MR <sup>a</sup>	SD <sup>b</sup>	PD <sup>c</sup>
This study	35	5–8	25	1 (3.1)	26 (81.6)	5 (15.3)
Sabet et al. [12]	33	5–8	23	7 (21.2)	14 (42.4)	11 (33.3)
van der Zwan et al. [14]	168	5–8	30.4	26 (15.5)	100 (59.5)	33 (19.6)

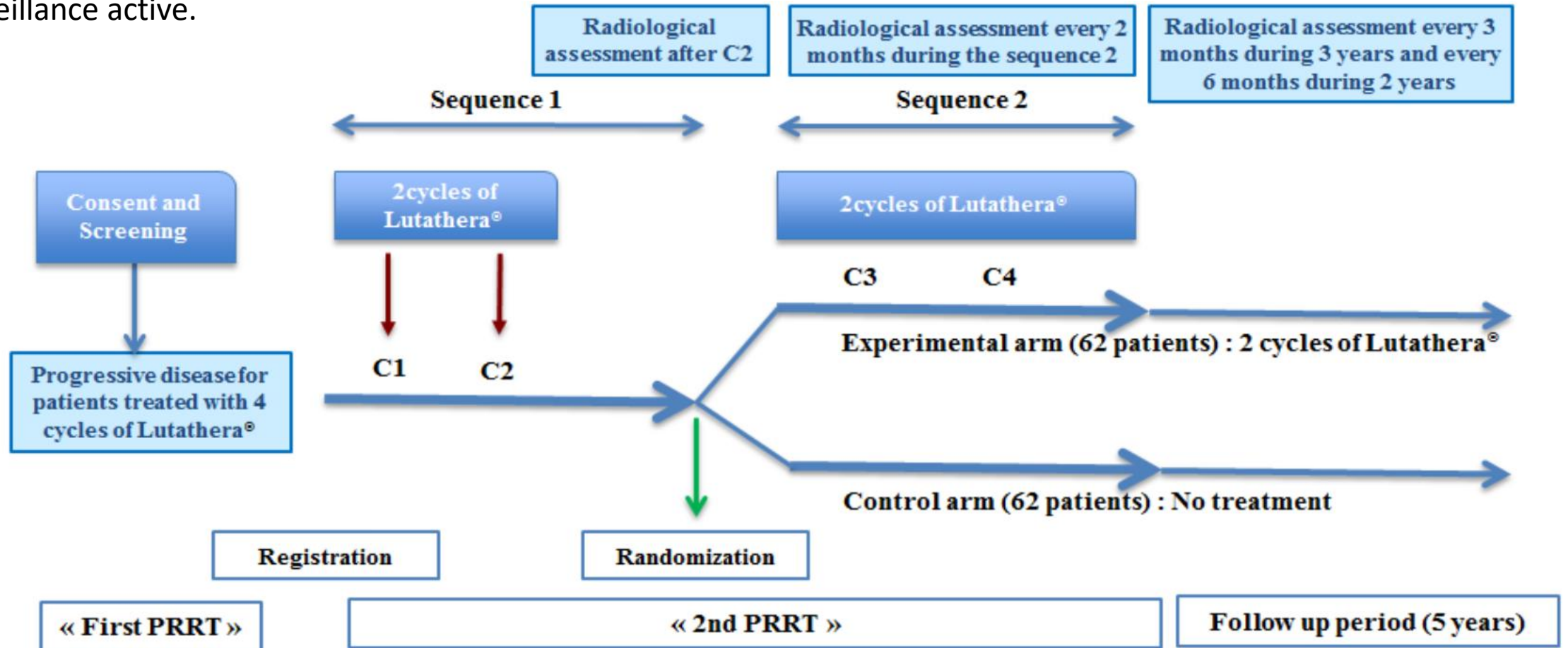


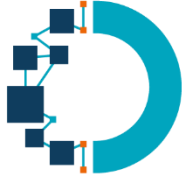


# Etude ReLuth : quels patients re-re-traiter /RIV ?

Etude phase II prospective, nationale, multicentrique, randomisée, ouverte (PHRC)

Objectif primaire : Evaluer l'efficacité de 2 cycles supplémentaires chez les patients déjà re-traités par rapport à une surveillance active.





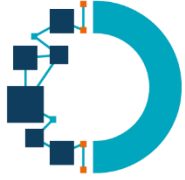
# Phase I antagoniste SSTR : <sup>177</sup>Lu DOTA LM3

- N= 51 patients TNE métastatiques Sélection sur TEP <sup>68</sup>Ga-NODAGA-LM3 (sstr2)
- 29,4% Midgut, 25,5 % pancreas, 13,7% CUP
- Grade 1 27,5%, G2 52,9 %
- Prétraités par chirurgie 70,6%, SSA 62,7 %, PRRT 69%, chimio 21,6%

## Réponses tumorales:

Response after <sup>177</sup> Lu- DOTA-LM3 PRRT	Total		PRRT-naïve		Previously treated with TOC/TATE PRRT	
	N	%	N	%	N	%
<b>RECIST - CT and/or MRI response - no. (%)</b>	n=47		n=14		n=33	
Complete response	0	0	0	0	0	0
Partial response	17	36.2	10	71.4	7	21.2
Stable disease	23	48.9	3	21.4	20	60.6
Progressive disease	7	14.9	1	7.1	6	18.2
DCR	40	85.1	13	92.9	27	81.8

## Profil tox hémato habituel



# Conclusion : Quand proposer une RIV en RCP ?

En espérant de nouvelles informations courant 2022 sur les RTU/AAC ...

## Indications validées (AMM)

TNE du grêle G1 G2  
-2<sup>e</sup> ligne si évolutive /AS  
-1<sup>ere</sup> ligne si fort volume  
Remboursement par AM

### TNE pancréatiques G1 G2\*

- Après échec AS, CT, ITK
- **\*Pas de remboursement**
- Compassionnel (Hôpital, ARS, Région)
- Protocoles +++

## Indications discutées (AAC/RTU)

TNE bronchiques

Phéochromocytomes

Paragangliomes

Méningiomes

TNE primitif inconnu

TNE thymiques

## Perspectives (Etudes)

TNE digestives G3 Ki 15-55%

Etude COMPOSE (vs CT/ITK)

Étude COMPETE (vs evero)

Etude NETTER 2 (vs AS double dose)

Luta chez les enfants/ado

Carcinomes de Merkel ??

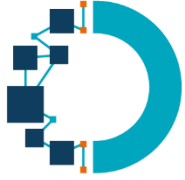
CMT ???

**Autres radionucléides ...**

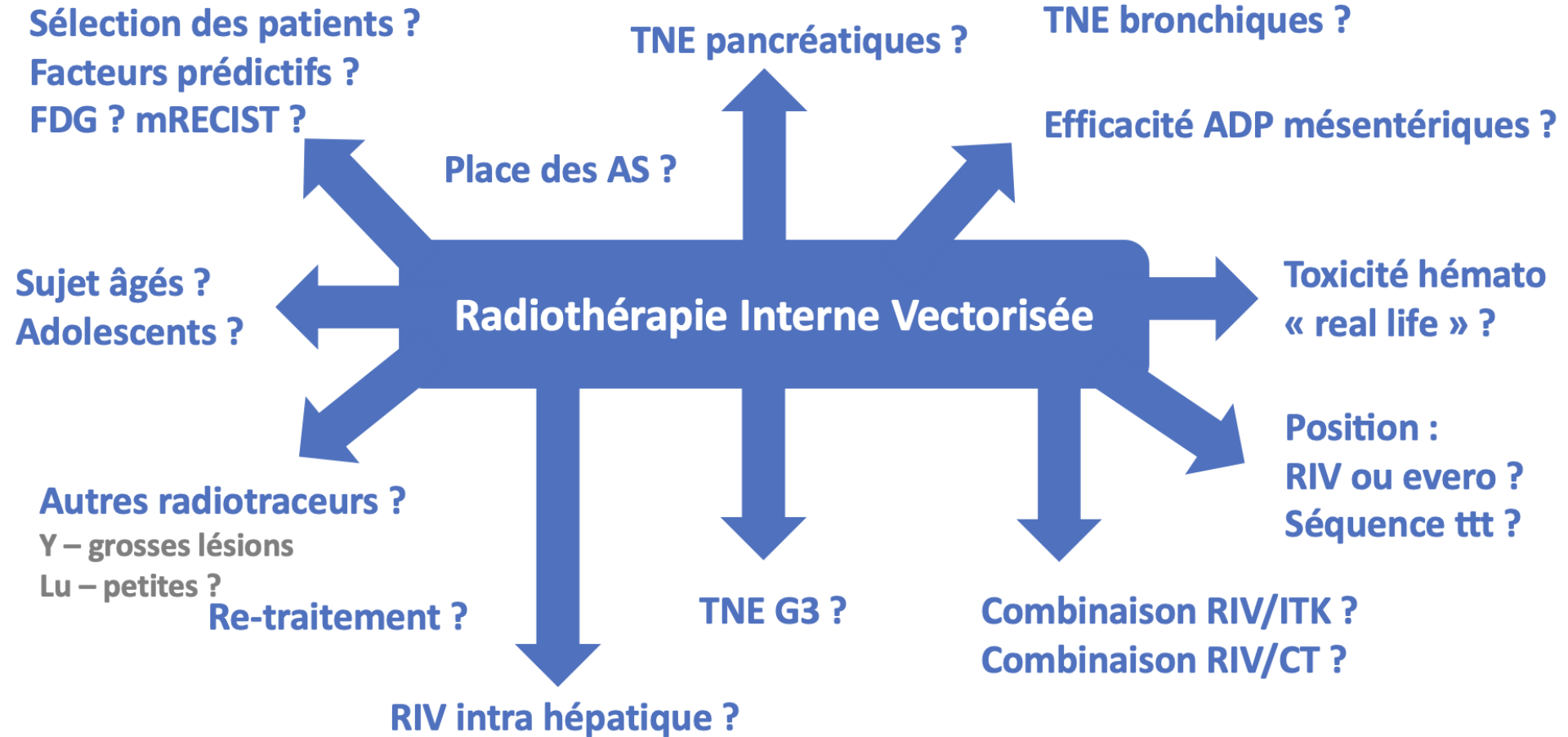
**Antagonistes SSTR**

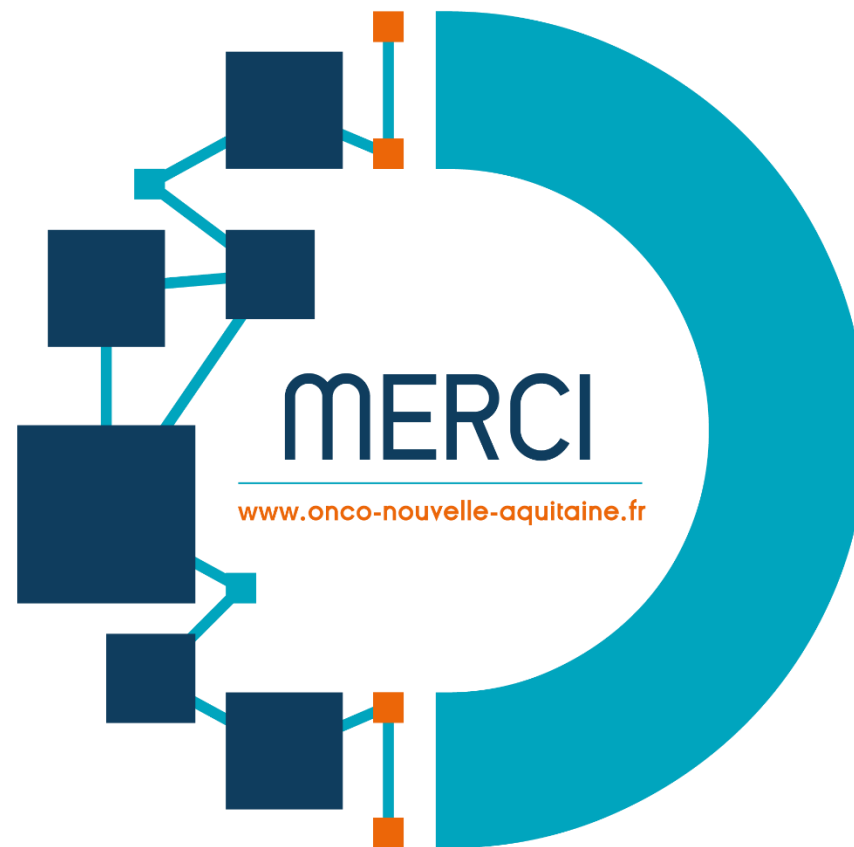
**Autres schémas/doses ...**

**Associations ...**



# Perspectives de la RIV en 2022





**Contact : [magalie.haissaquerre@chu-bordeaux.fr](mailto:magalie.haissaquerre@chu-bordeaux.fr)**

**RCP Renaten : [3c-sud@chu-bordeaux.fr](mailto:3c-sud@chu-bordeaux.fr)**

**Veille bibliographique GTE : <https://www.reseau-gte.org>**

**Congrès national du GTE le 2 et 3 décembre 2022 Paris**

