

TNE du grêle et traitement par RIV

Actualités en 2022

Jeudi 10 février 2022

Bordeaux

Dr Paul Schwartz - Institut Bergonié

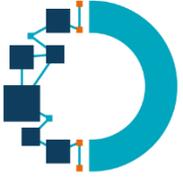
UPDATE EN MÉDECINE NUCLÉAIRE

RADIOTHÉRAPIE INTERNE VECTORISÉE ET THÉRANOSTIQUE



CENTRE
HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE
BORDEAUX





Plan

- **Etude NETTER-1** : actualisation des données de survie globale
- **Retraitement** par ^{177}Lu -DOTATATE des TNE du grêle: comment faire en 2022?
- **Dosimétrie** et traitement par ^{177}Lu -DOTATATE

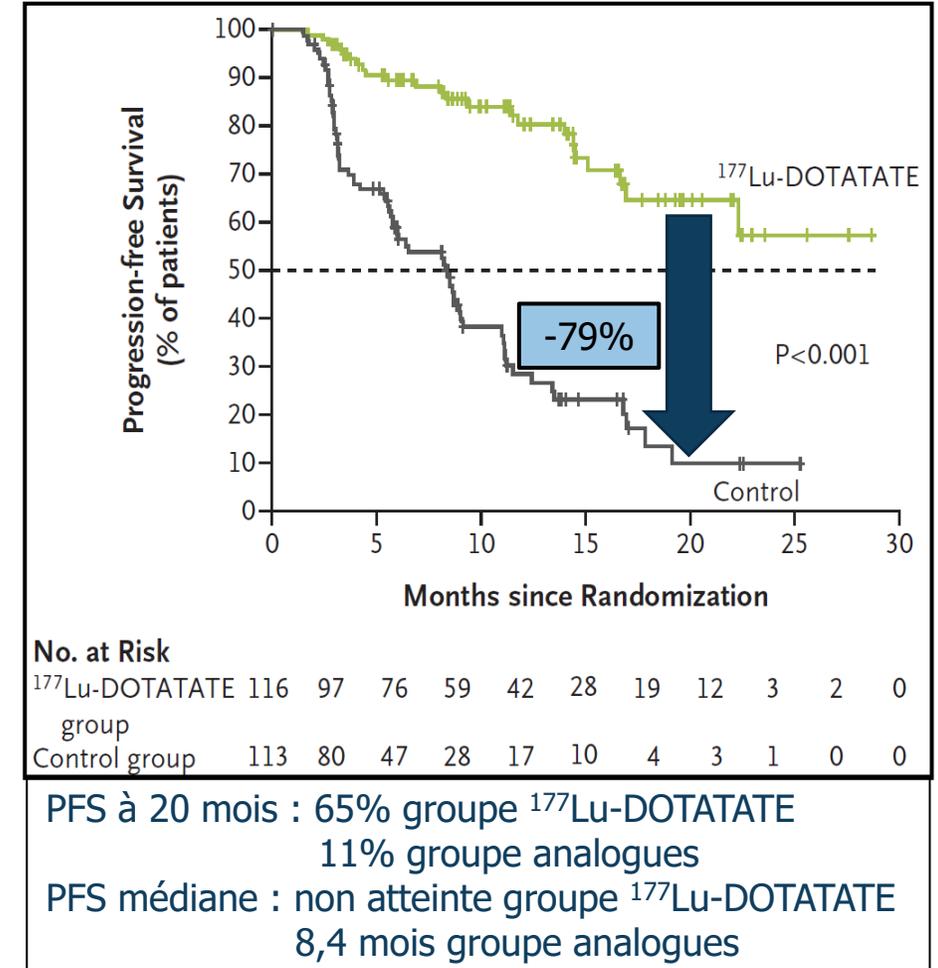


Etude NETTER-1



Etude NETTER-1 : actualisation des données de survie

- Objectif principal NETTER-1 :
 - Evaluer la **PFS** des patients traités par ^{177}Lu -DOTATATE + octréotide 30 mg vs octréotide 60 mg chez les patients atteints de TNE du grêle G1/G2, métastatiques ou localement avancées, inopérables, en progression
 - 229 patients inclus, randomisation 1:1, cross-over
 - **Allongement significatif de la PFS** (HR 0,18 [95%-CI : 0,11-0,29]; $p < 0,0001$)
- **OS** : objectif secondaire
 - Analyse finale prévue 5 ans après la dernière inclusion (= **18 janvier 2021**) ou après survenue de 158 décès (142 décès au 18/01/21)



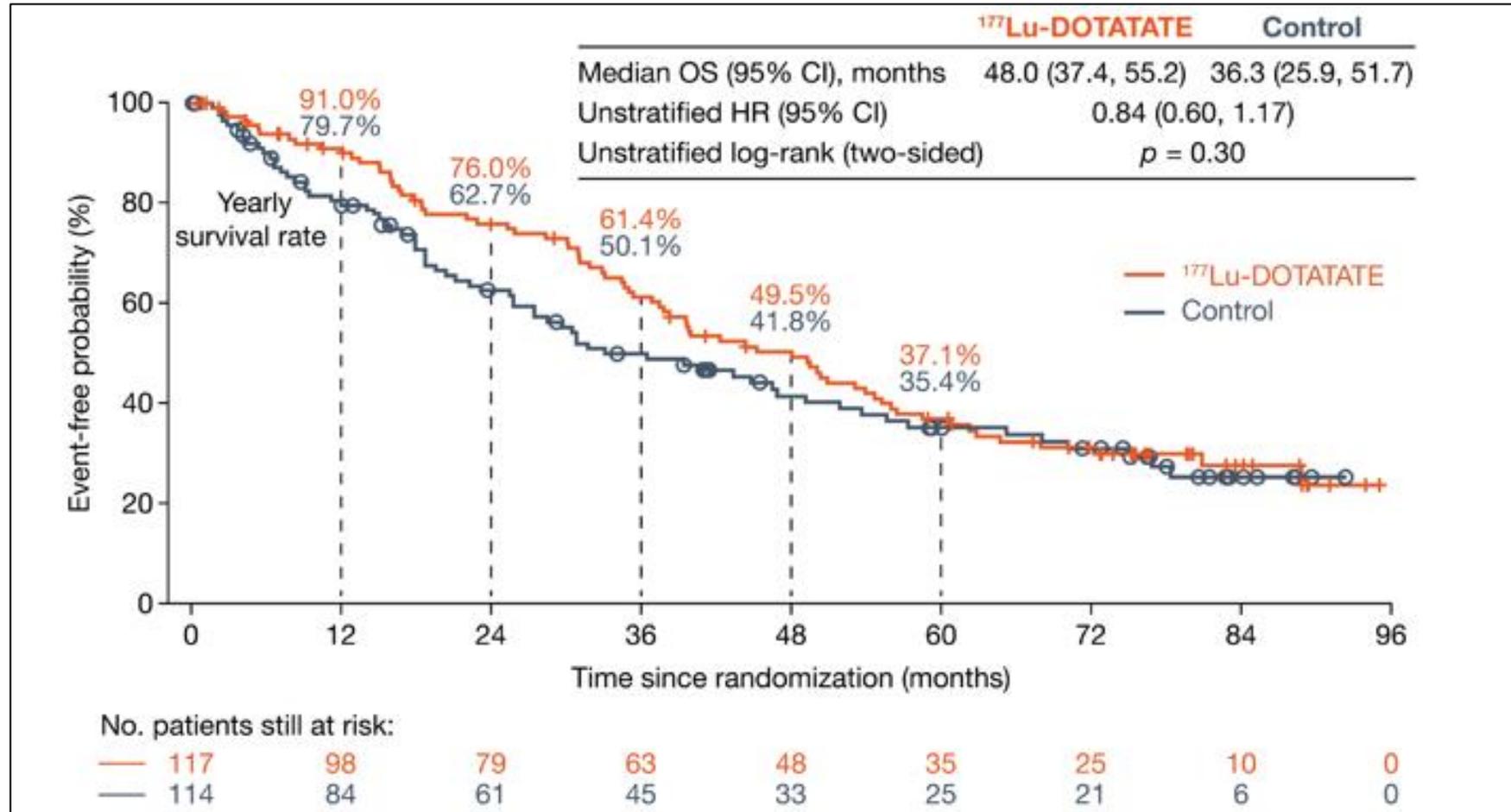
Strosberg J. *et al.*, NEJM 2017

www.onco-nouvelle-aquitaine.fr



Etude NETTER-1 : actualisation des données de survie

Survie globale : analyse en ITT



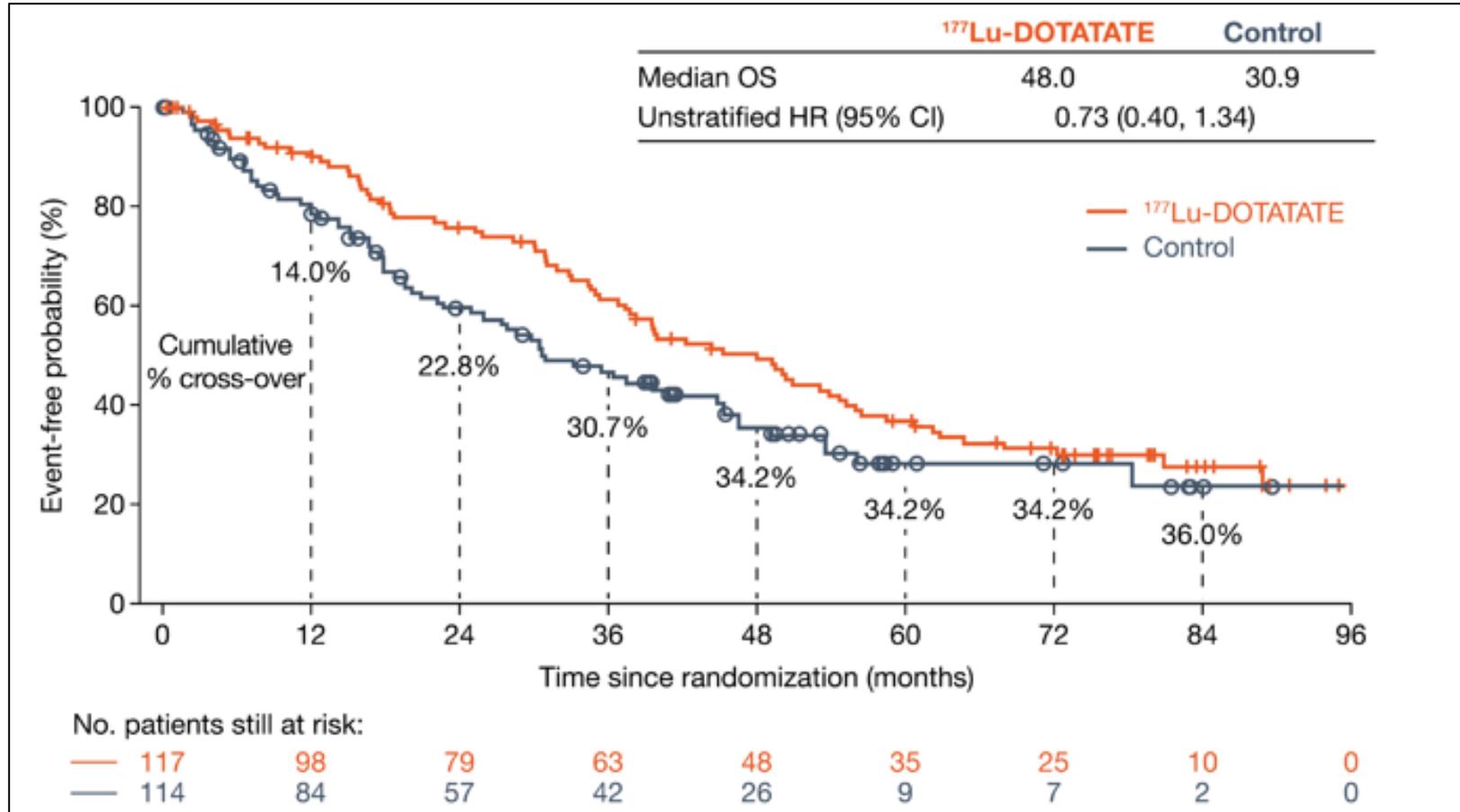
Strosberg J. *et al.*, Lancet Oncol 2021



Etude NETTER-1 : actualisation des données de survie

Survie globale : analyse RPSFT (prise en compte du cross-over)

41 patients (36%)
ont bénéficié du
cross-over dans le
groupe contrôle

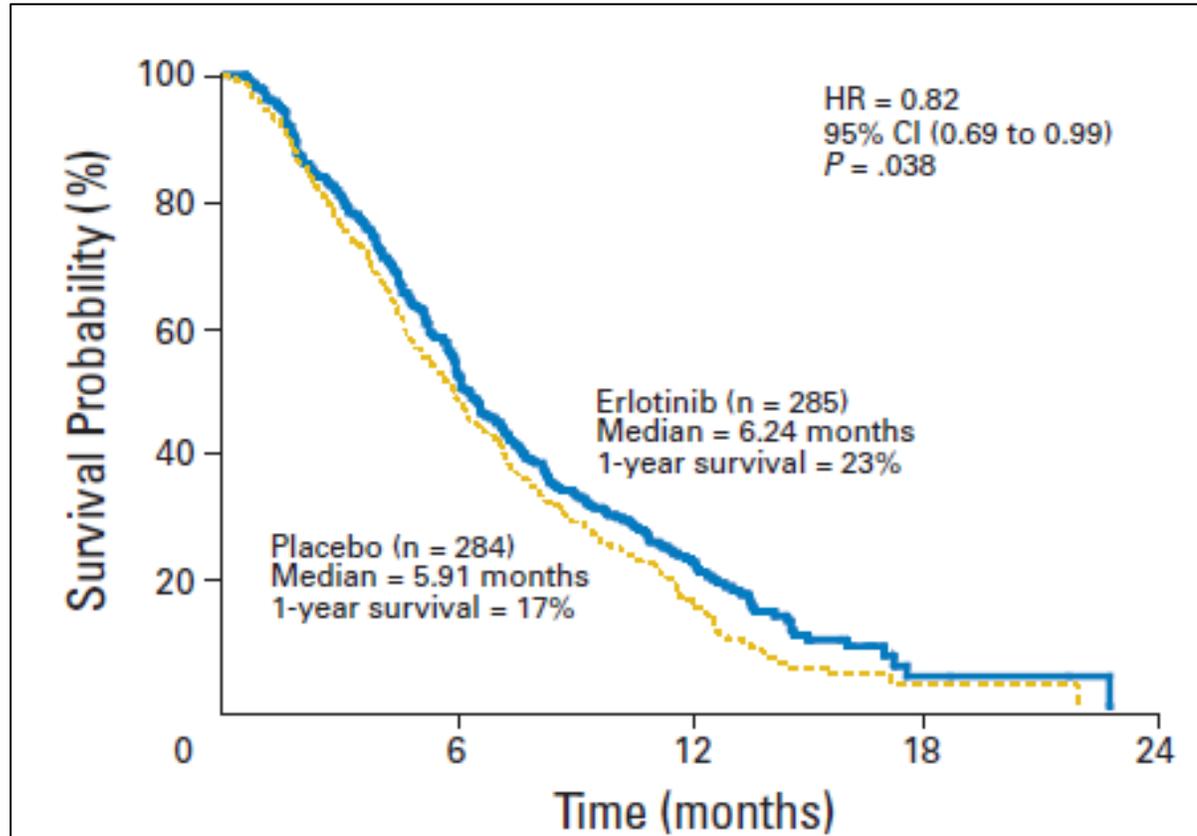


Strosberg J. *et al.*, Lancet Oncol 2021



Etude NETTER-1 : actualisation des données de survie

Statistiquement significatif... Vs cliniquement significatif!



Gemcitabine + erlotinib vs gemcitabine dans l'ADK du pancréas

Moore M. *et al.*, JCO 2009

- Statistiquement significatif
 - Significativité clinique?
- ➔ Gain de survie de 10 jours...

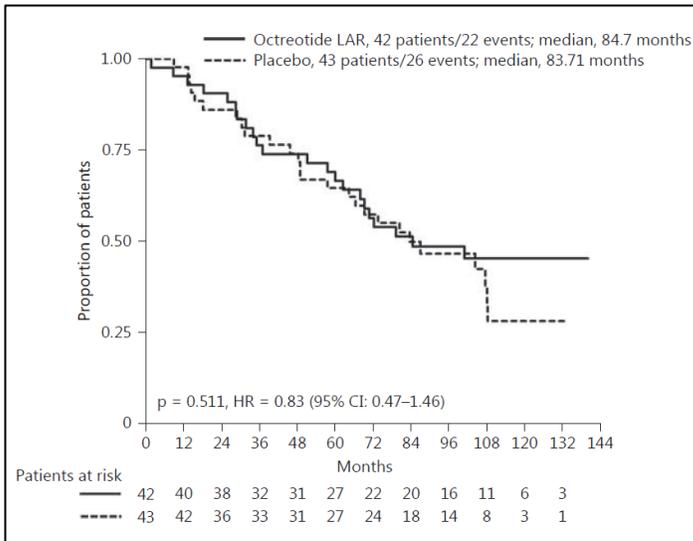
Remerciements : Pr. Ruzniewski – congrès du GTE 2021

www.onco-nouvelle-aquitaine.fr

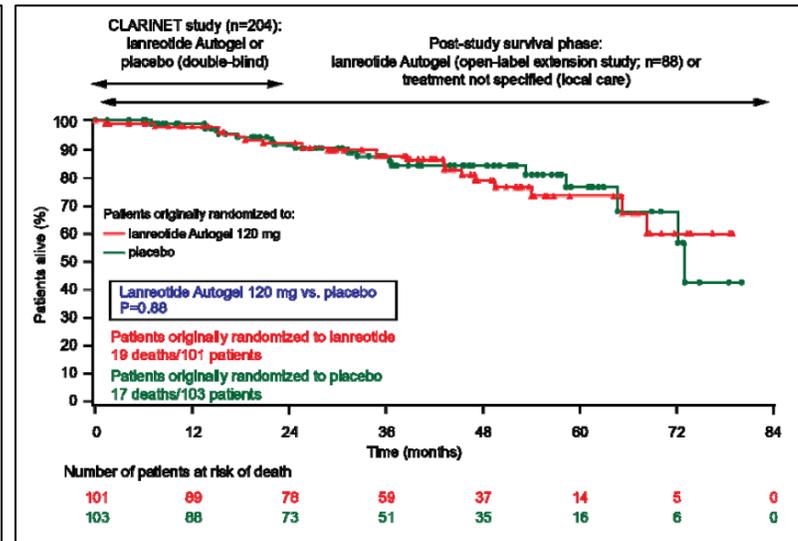


Etude NETTER-1 : actualisation des données de survie

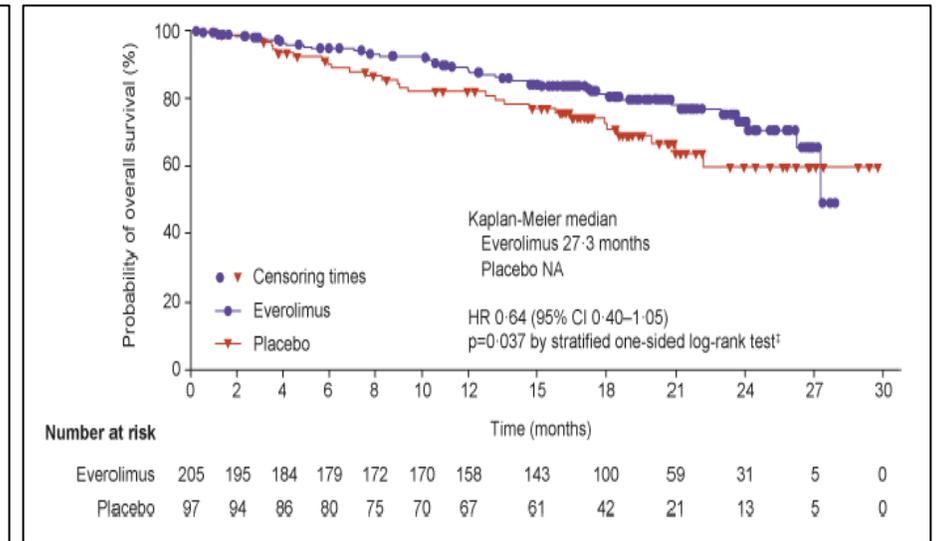
OS des essais de phase III dans les TNE du grêle G1/G2



Octréotide vs placebo (PROMID)
 Rinke A. *et al.*, Neuroendocrinology 2017



Lanréotide vs placebo (CLARINET)
 Caplin M. *et al.*, NEJM 2014



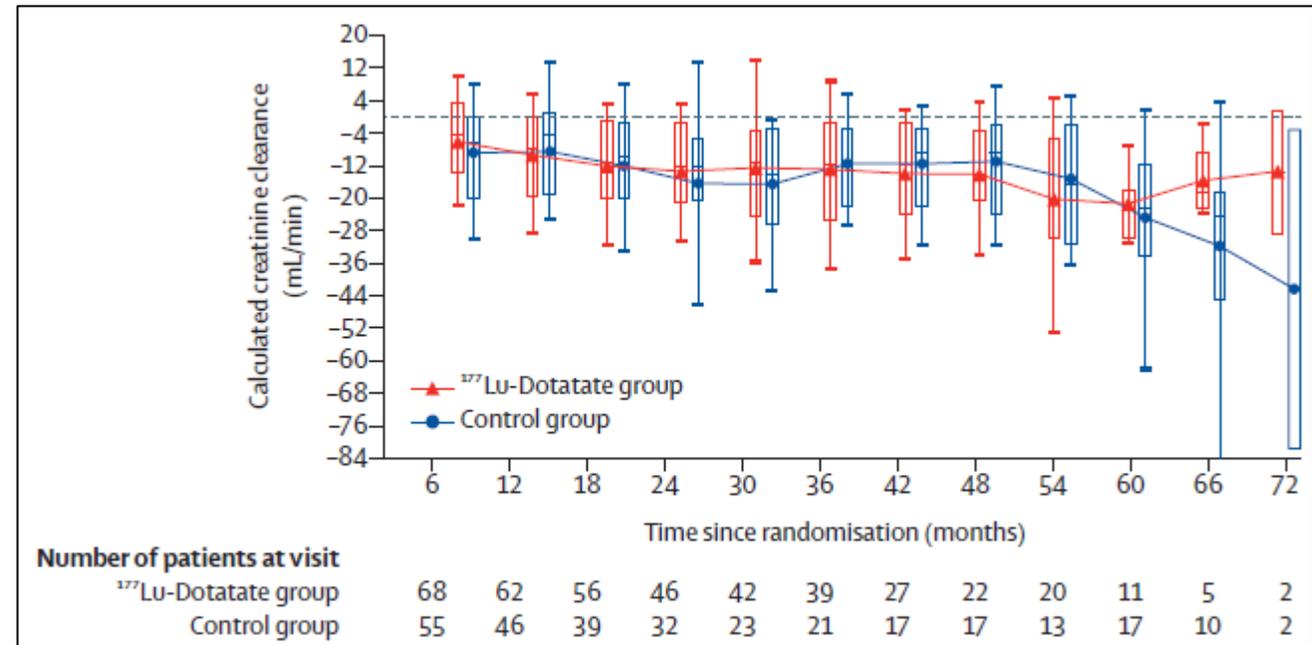
Évérolimus vs placebo (RADIANT-4)
 Yao J. *et al.*, Lancet 2016



Etude NETTER-1 : actualisation des données de toxicité

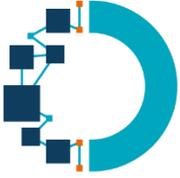
Confirmation de la sécurité du traitement

- 7 (6%) d'évènement indésirables G \geq 3 dans le groupe ^{177}Lu -DOTATATE durant l'étude
 - Pas de nouvel effet indésirable grave lors du suivi à long terme
 - 2 SMD (à 8 et 14 mois après début du traitement)
- 6 (5%) vs 4 (4%) de néphrotoxicité G \geq 3
 - Pas de variation significative de la fonction rénale entre les deux groupes lors du suivi à long terme

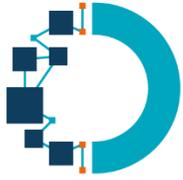


Variation de la clairance de la créatinine lors du suivi au long cours

Strosberg J. *et al.*, Lancet Oncol 2021

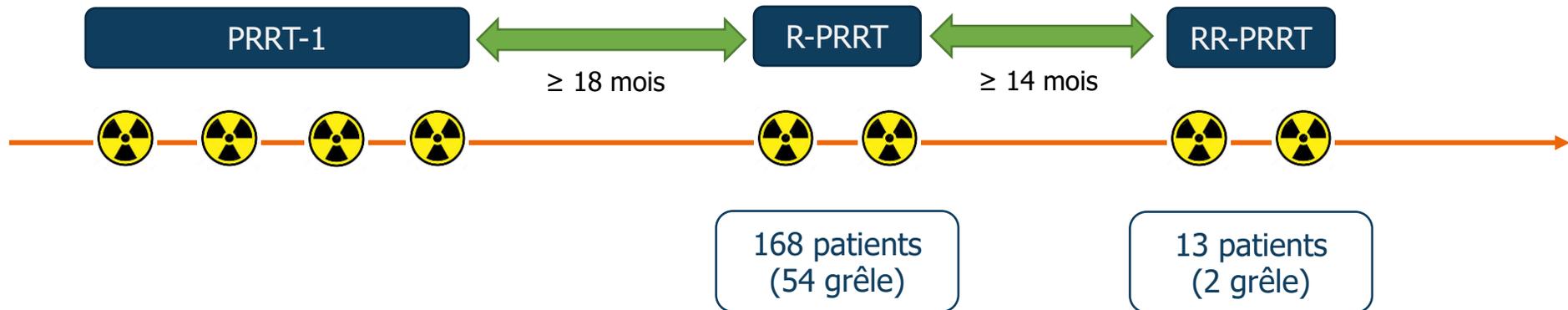


Retraitement des TNE du grêle par ^{177}Lu -DOTATATE

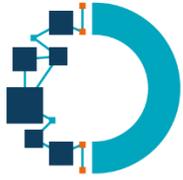


Retraitement par ^{177}Lu -DOTATATE : comment faire en 2022?

Données d'efficacité et de sécurité : van der Zwan W. *et al.*, EJNMMI 2019



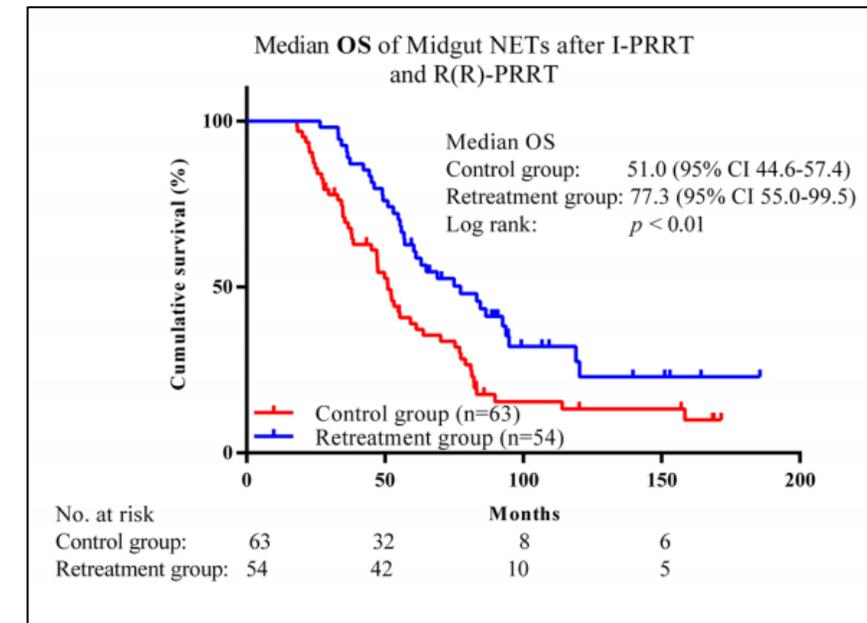
- Patients traités entre 2003 et 2015
- Suivi médian de 7,4 ans
- Données d'efficacité et de sécurité



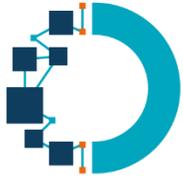
Retraitement par ^{177}Lu -DOTATATE : comment faire en 2022?

Données d'efficacité et de sécurité : van der Zwan W. *et al.*, EJMNM 2019

- Efficacité :
 - PFS médiane après R-PRRT et RR-PRRT: 14 mois
 - OS médiane grêle : 77 mois
- Tolérance :
 - 2,2% de SMD/leucémies
 - 7 à 8% de toxicité hémato $G \geq 3$
 - Pas de néphrotoxicité $G \geq 3$



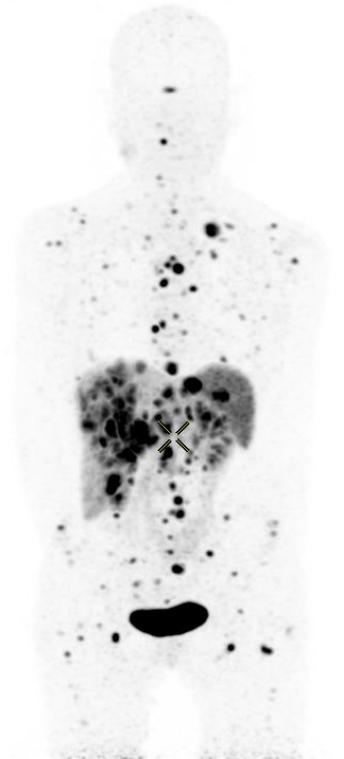
OS après R et RR-PRRT TNE grêle
van der Zwan W. *et al.*, EJMNM 2019

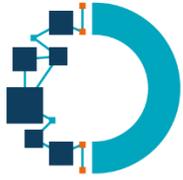


Retraitement par ^{177}Lu -DOTATATE : comment faire en 2022?

En pratique

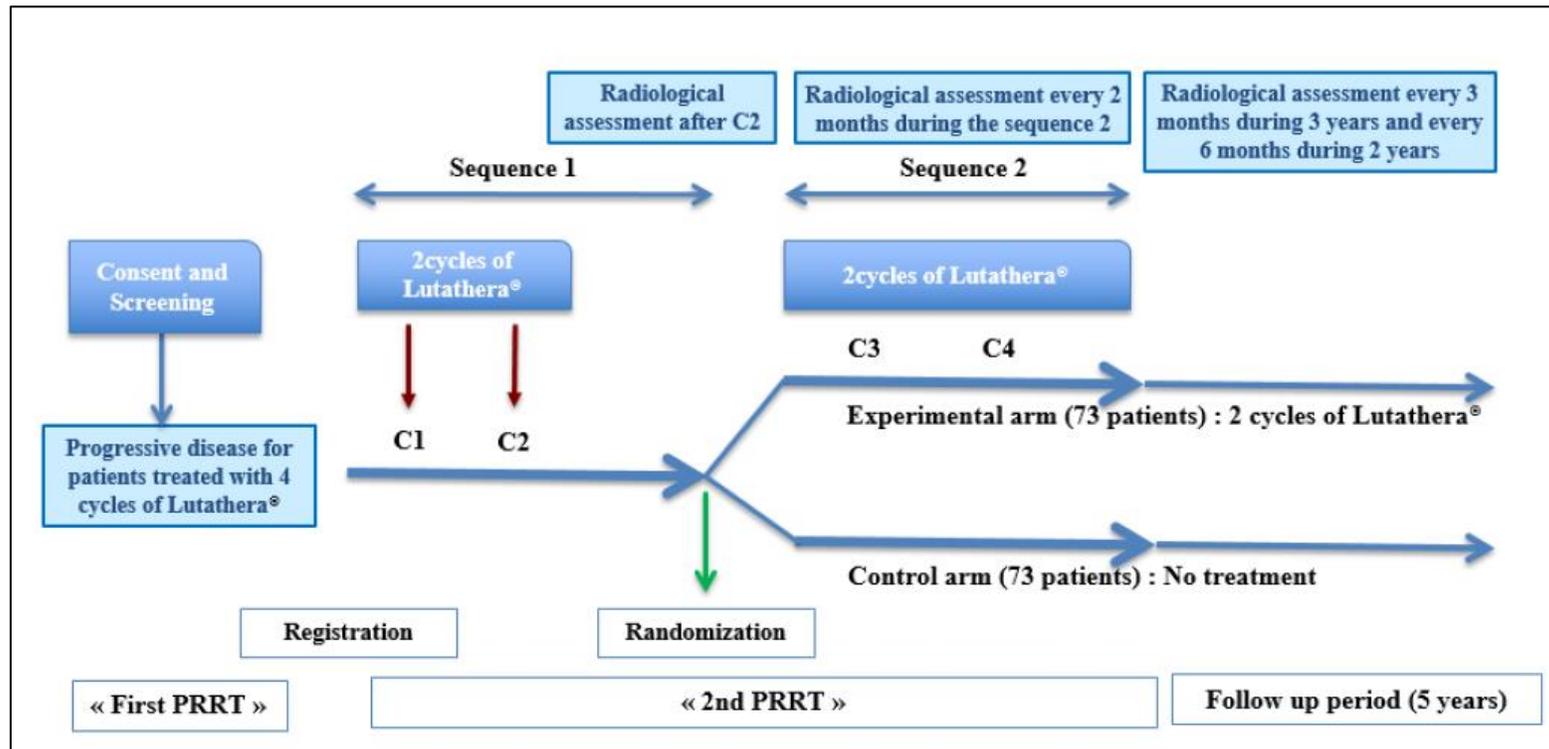
- La bonne **sélection** des patients est primordiale!
- **Candidat idéal :**
 - Bénéfice ++ du premier cycle de traitement : PFS > 18 mois (van der Zwan 2019)
 - Charge tumorale modérée (Vaughan 2018)
 - Fixation intense en imagerie des récepteurs de la somatostatine
- **Schéma de re-traitement :**
 - 2 cycles supplémentaires
 - + 2 cycles si reprogression





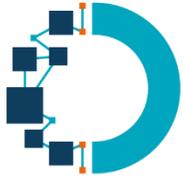
Retraitement par ^{177}Lu -DOTATATE : comment faire en 2022?

Etude ReLUTH (ICM – Dr Deshayes)



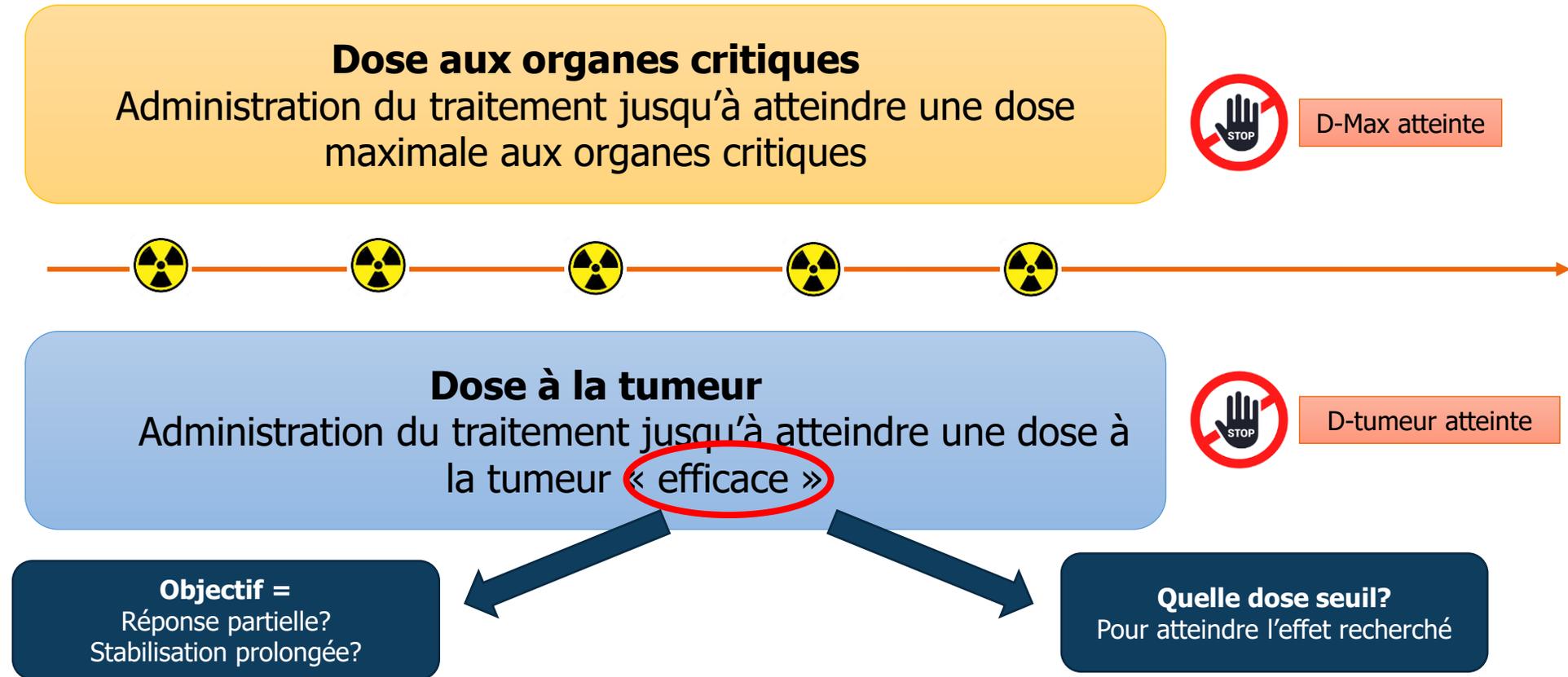


Dosimétrie et ^{177}Lu -DOTATATE



Dosimétrie et traitement par ^{177}Lu -DOTATATE

2 approches

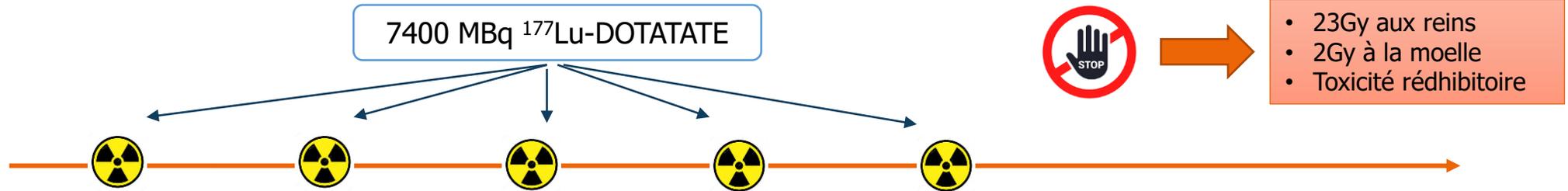




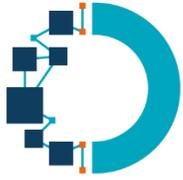
Dosimétrie et traitement par ^{177}Lu -DOTATATE

Dose aux organes critiques : Garske-Roman U. *et al.*, EJNMMI 2018

- 200 patients TNE (dont 108 grêle)



- 123 patients traités jusqu'à 23Gy aux reins (3 à 9 cycles)
- Aucun patient $>$ 2Gy à la moelle osseuse



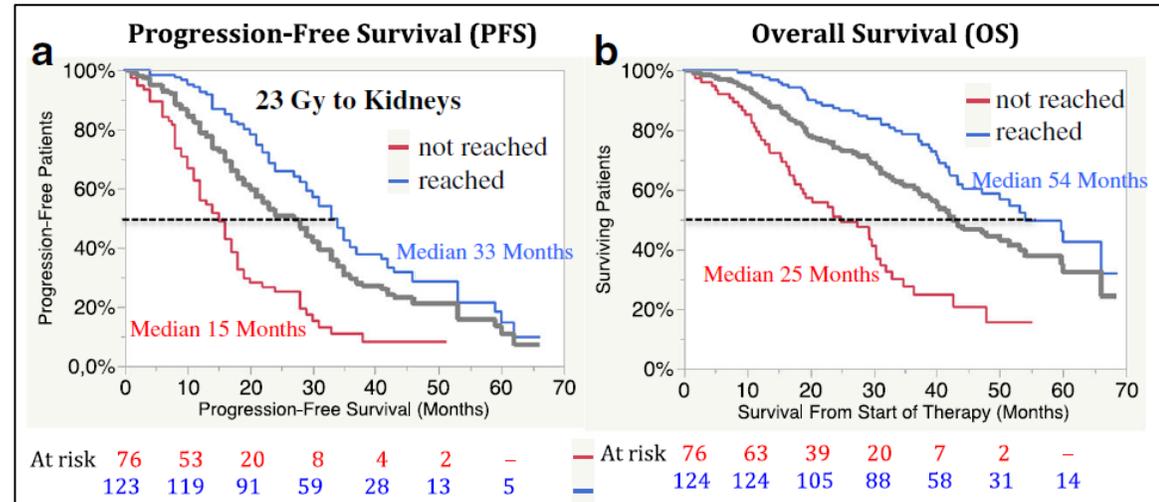
Dosimétrie et traitement par ^{177}Lu -DOTATATE

Dose aux organes critiques : Garske-Roman U. *et al.*, EJNMMI 2018

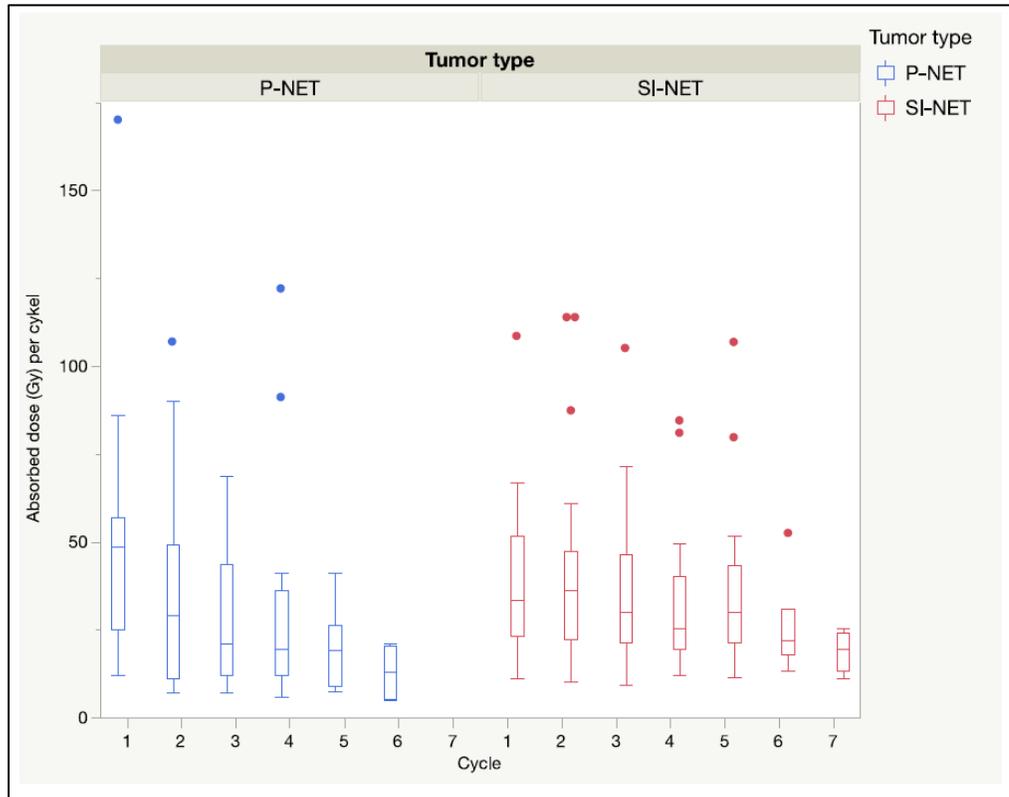
- Efficacité :
 - PFS 33 mois vs 15 mois
 - OS 54 mois vs 25 mois

- Tolérance :

- 2% de SMD/LA
- 15% d'effets indésirables hématologiques $G \geq 3$!
- Pas de lien entre dose à la moelle et AE hématologiques
- 0,5% AE néphrologiques $G \geq 3$

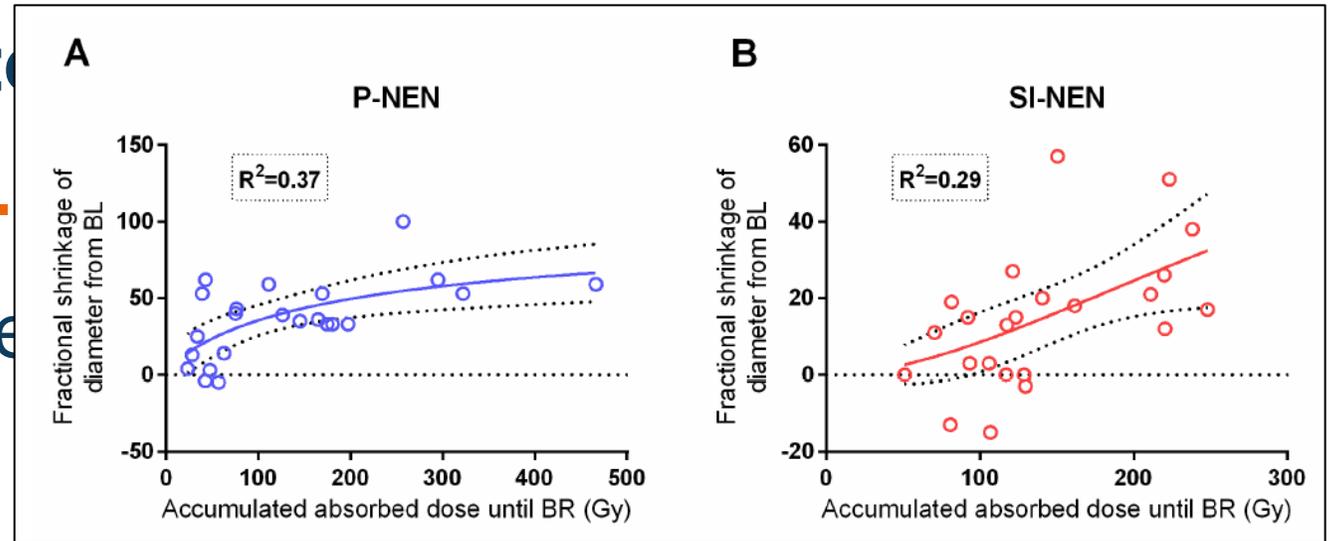


PFS et OS selon la dose absorbée aux reins
Garske-Roman U. *et al.*, EJNMMI 2018



Dose moyenne à la tumeur à chaque cycle

→ Diminution progressive de la dose à la tumeur avec l'administration des cycles, plus marquée dans le groupe pNET



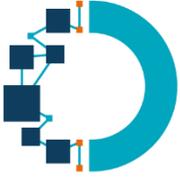
Relation dose/variation de taille

→ Diminution de taille plus importante avec la dose à la tumeur

Délai entre la 1^{ère} injection et la meilleure réponse observée

pNET : 19 mois

siNET : 25 mois



Conclusion

- **NETTER-1 :**
 - **Etude princeps** : allongement franc de la PFS pour le ^{177}Lu -DOTATATE
 - **Suivi au long cours** : allongement de l'OS cliniquement significatif
 - **Tolérance** : sécurité à long terme du traitement confirmée
- **Retraitement :**
 - **Sélection** des patients ++
 - 2 cycles pour R-PRRT, + 2 si RR-PRRT
- **Dosimétrie** et approche personnalisée du traitement
 - **2 approches** : organes critiques ou dose à la tumeur?
 - Dépend aussi de **l'objectif** du traitement : réduction de volume vs stabilisation prolongée

