



# 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  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE des TNE du grêle: comment faire en 2022?
- **Dosimétrie** et traitement par  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE

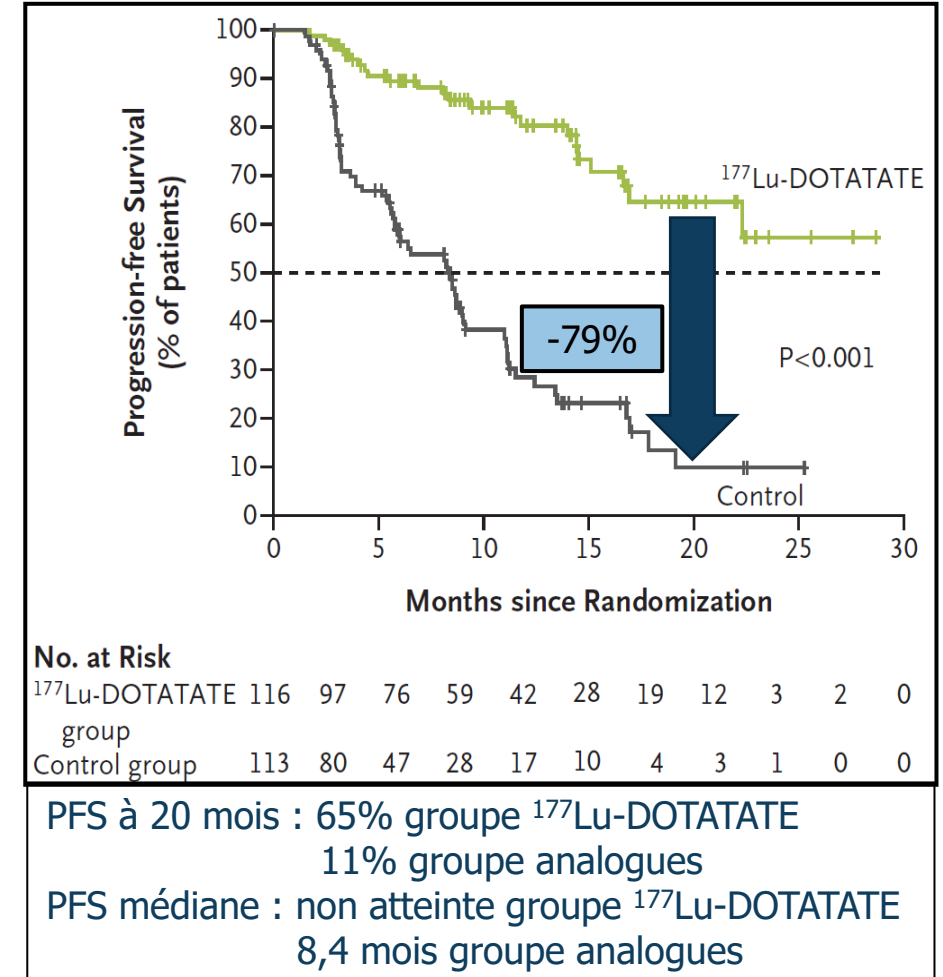


# Etude NETTER-1



# Etude NETTER-1 : actualisation des données de survie

- Objectif principal NETTER-1 :
  - Evaluer la **PFS** des patients traités par  $^{177}\text{Lu}$ -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)



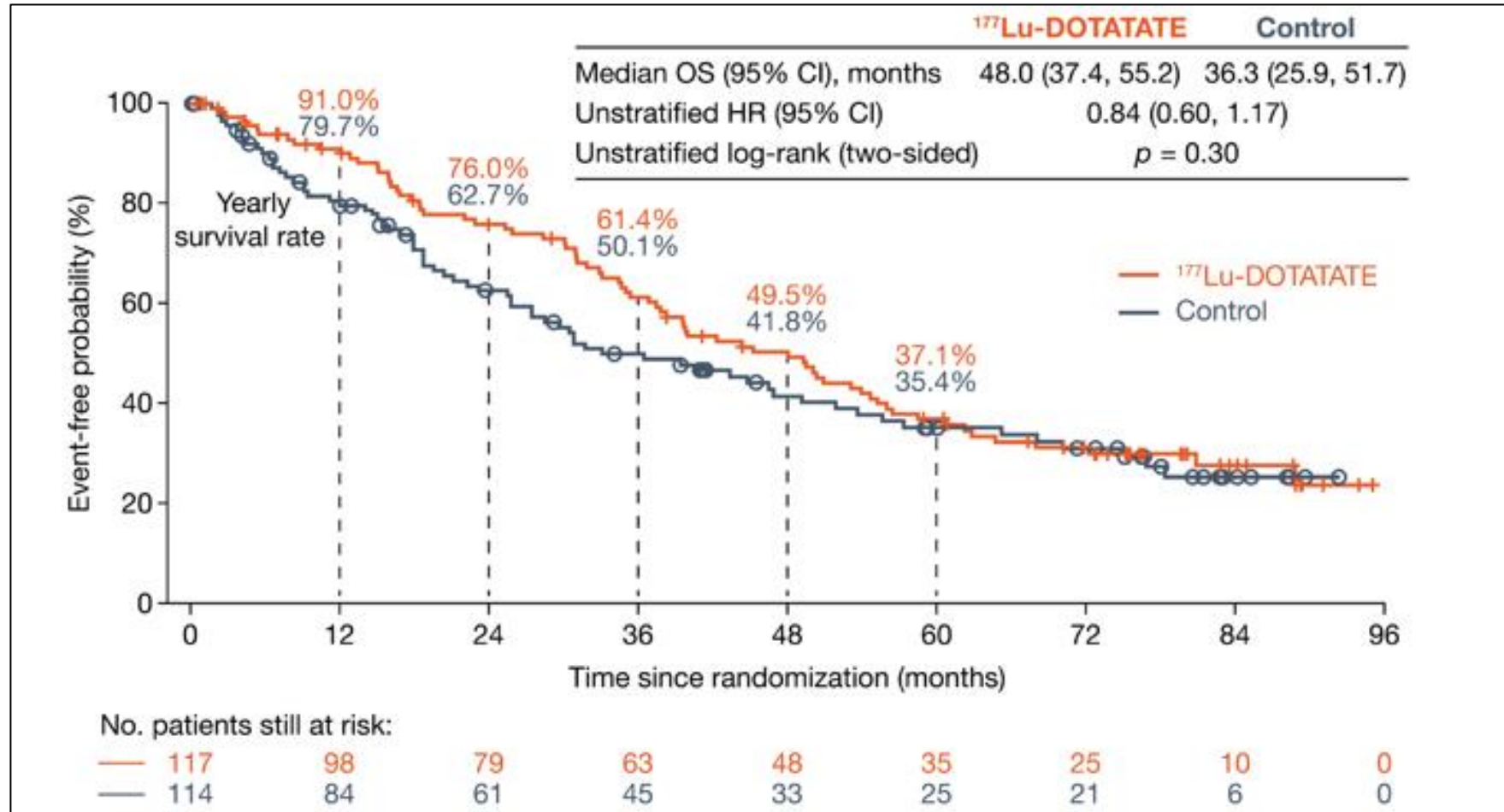
Strosberg J. *et al.*, NEJM 2017

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)



# Etude NETTER-1 : actualisation des données de survie

## Survie globale : analyse en ITT



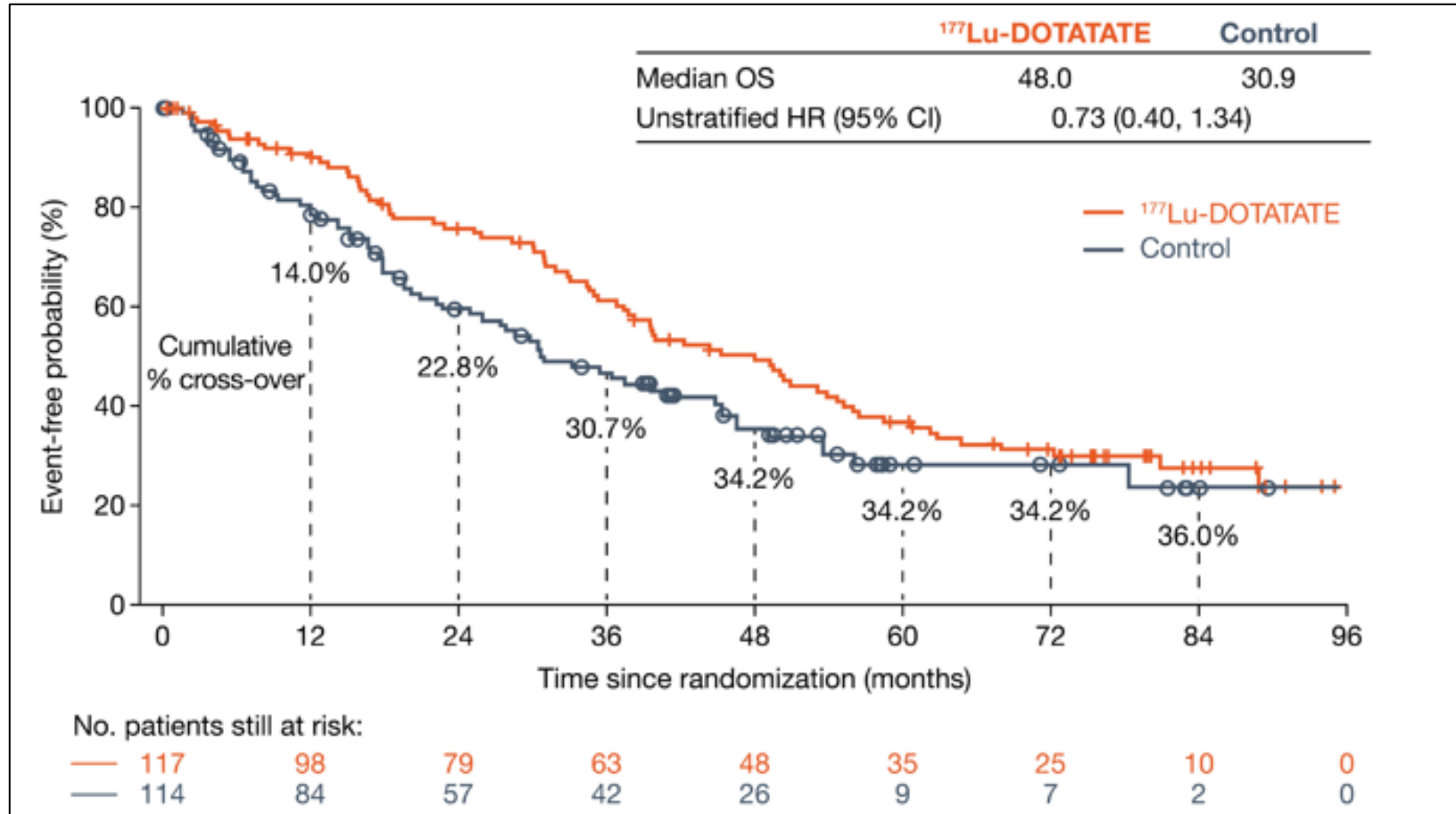
Strosberg J. *et al.*, Lancet Oncol 2021



# 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

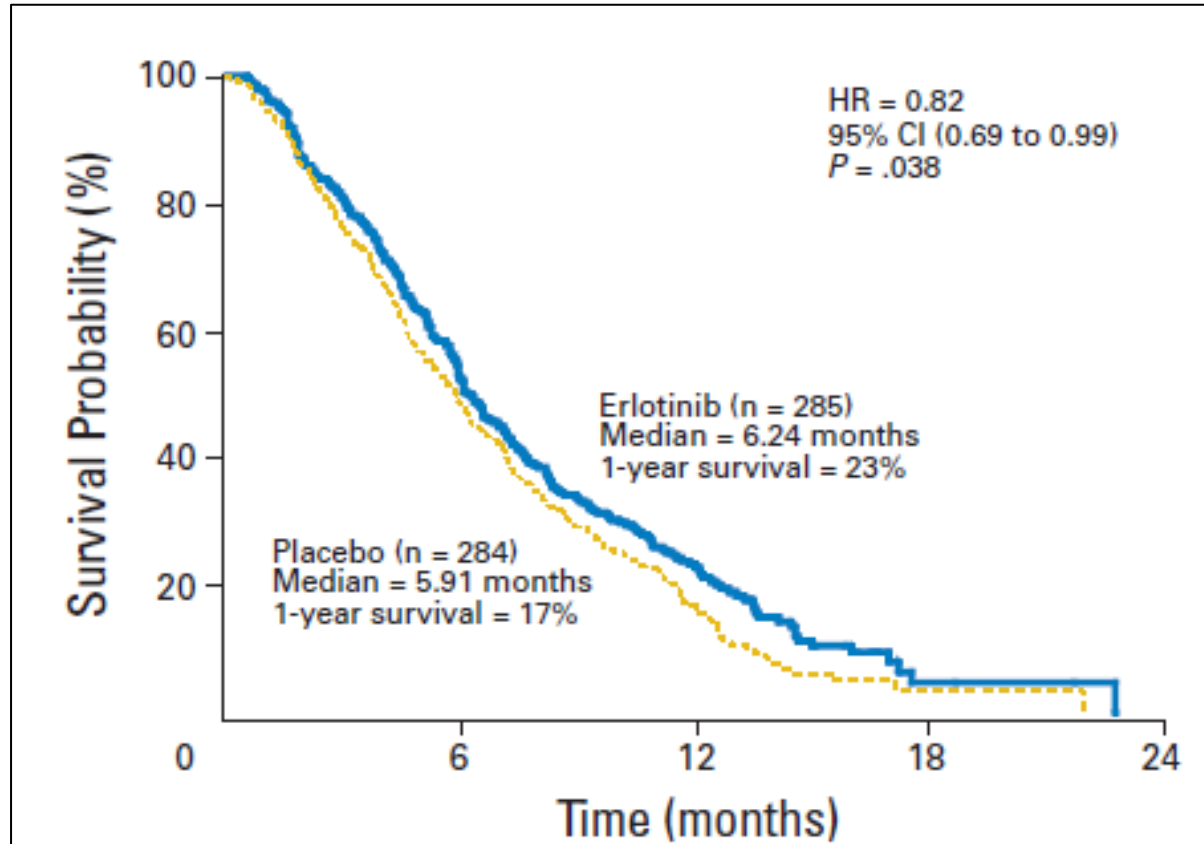


Strosberg J. *et al.*, Lancet Oncol 2021



# 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...

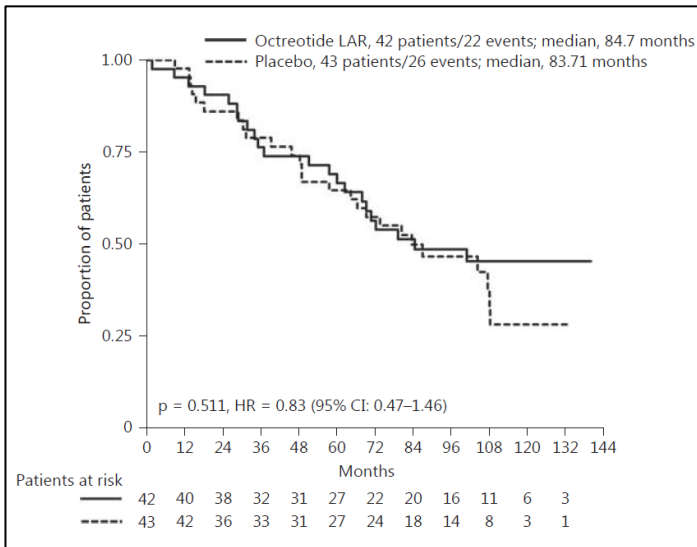
Remerciements : Pr. Ruzniewski – congrès du GTE 2021

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)

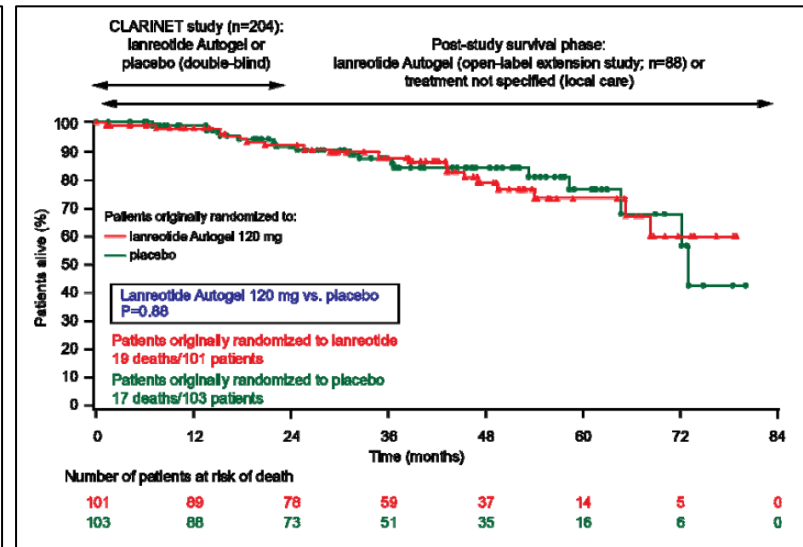


# Etude NETTER-1 : actualisation des données de survie

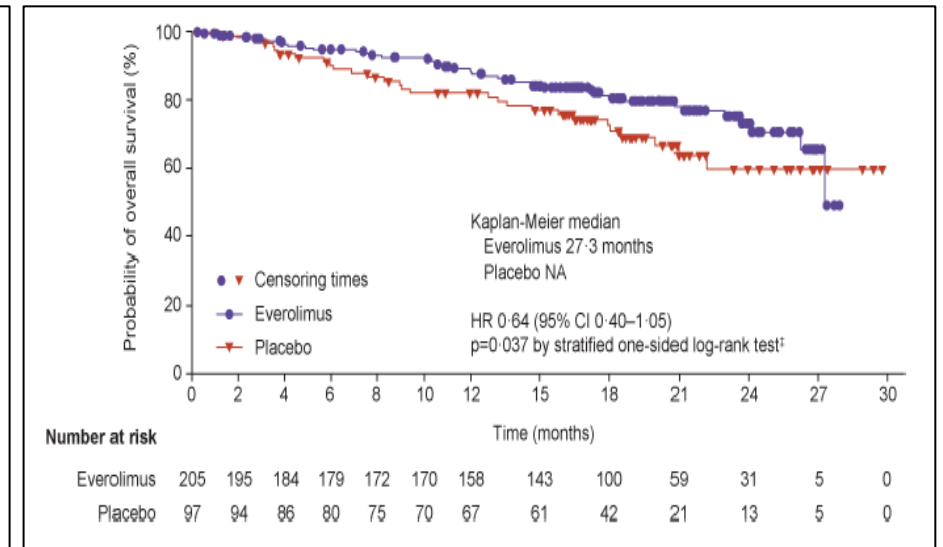
## OS des essais de phase III dans les TNE du grêle G1/G2



**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

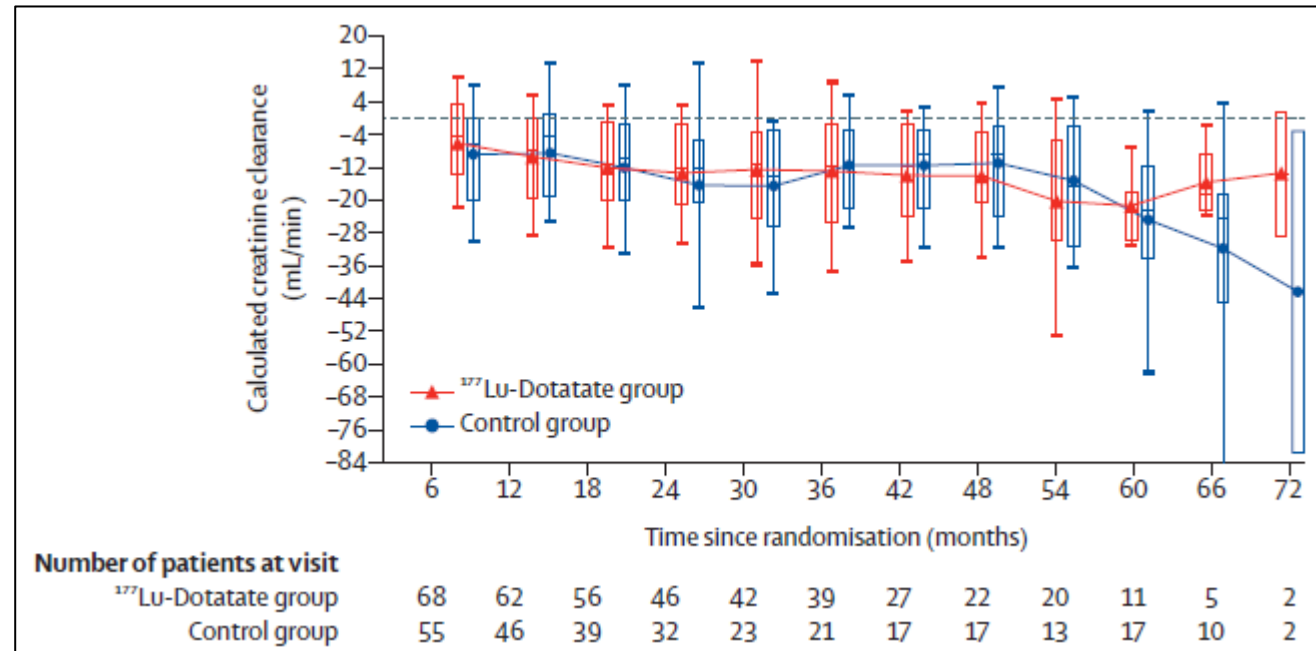




# Etude NETTER-1 : actualisation des données de toxicité

## Confirmation de la sécurité du traitement

- 7 (6%) d'évènement indésirables G $\geq$ 3 dans le groupe  $^{177}\text{Lu}$ -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

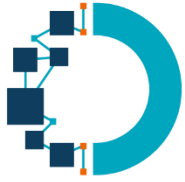


**Variation de la clairance de la créatinine lors du suivi au long cours**

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

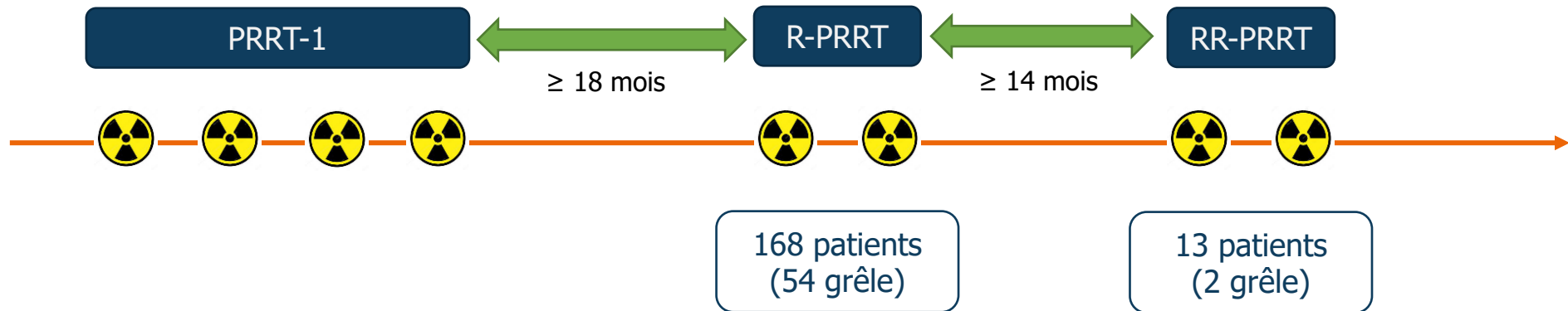


# Retraitement des TNE du grêle par $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE

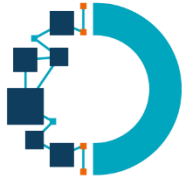


# Retraitement par $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE : comment faire en 2022?

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



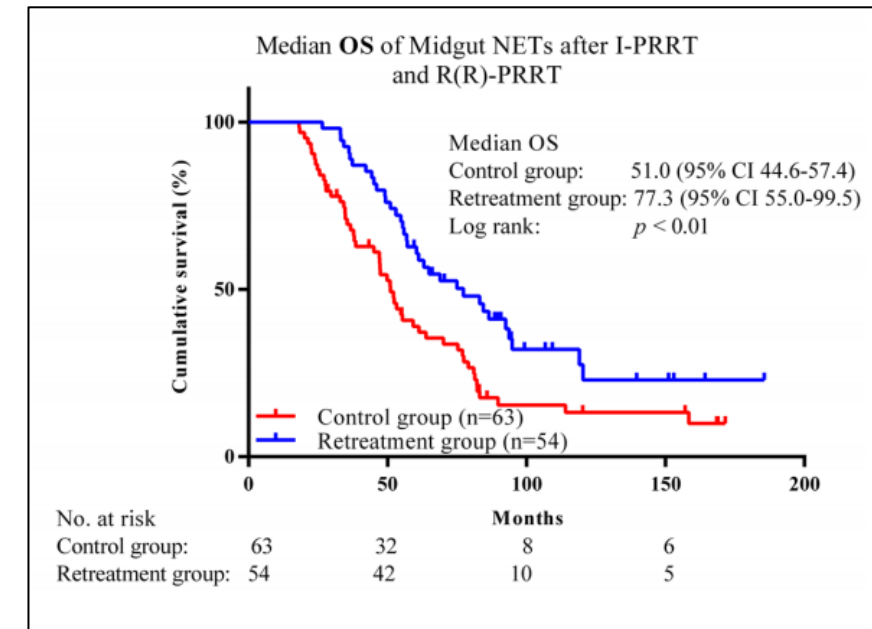
- Patients traités entre 2003 et 2015
- Suivi médian de 7,4 ans
- Données d'efficacité et de sécurité



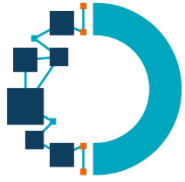
# Retraitement par $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE : comment faire en 2022?

Données d'efficacité et de sécurité : van der Zwan W. *et al.*, EJNMMI 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  $G \geq 3$



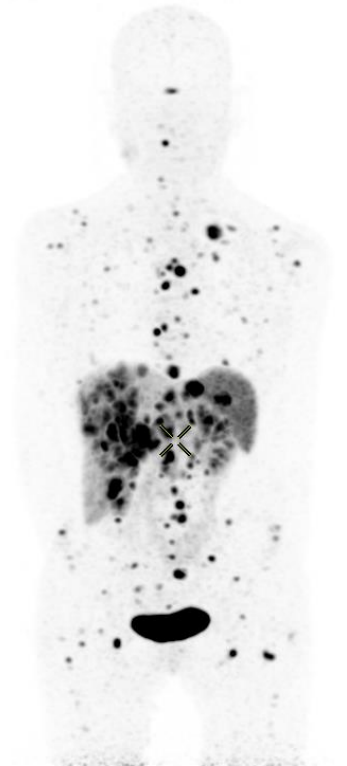
**OS après R et RR-PRRT TNE grêle**  
van der Zwan W. *et al.*, EJNMMI 2019

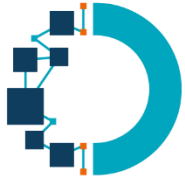


# Retraitement par $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE : comment faire en 2022?

## En pratique

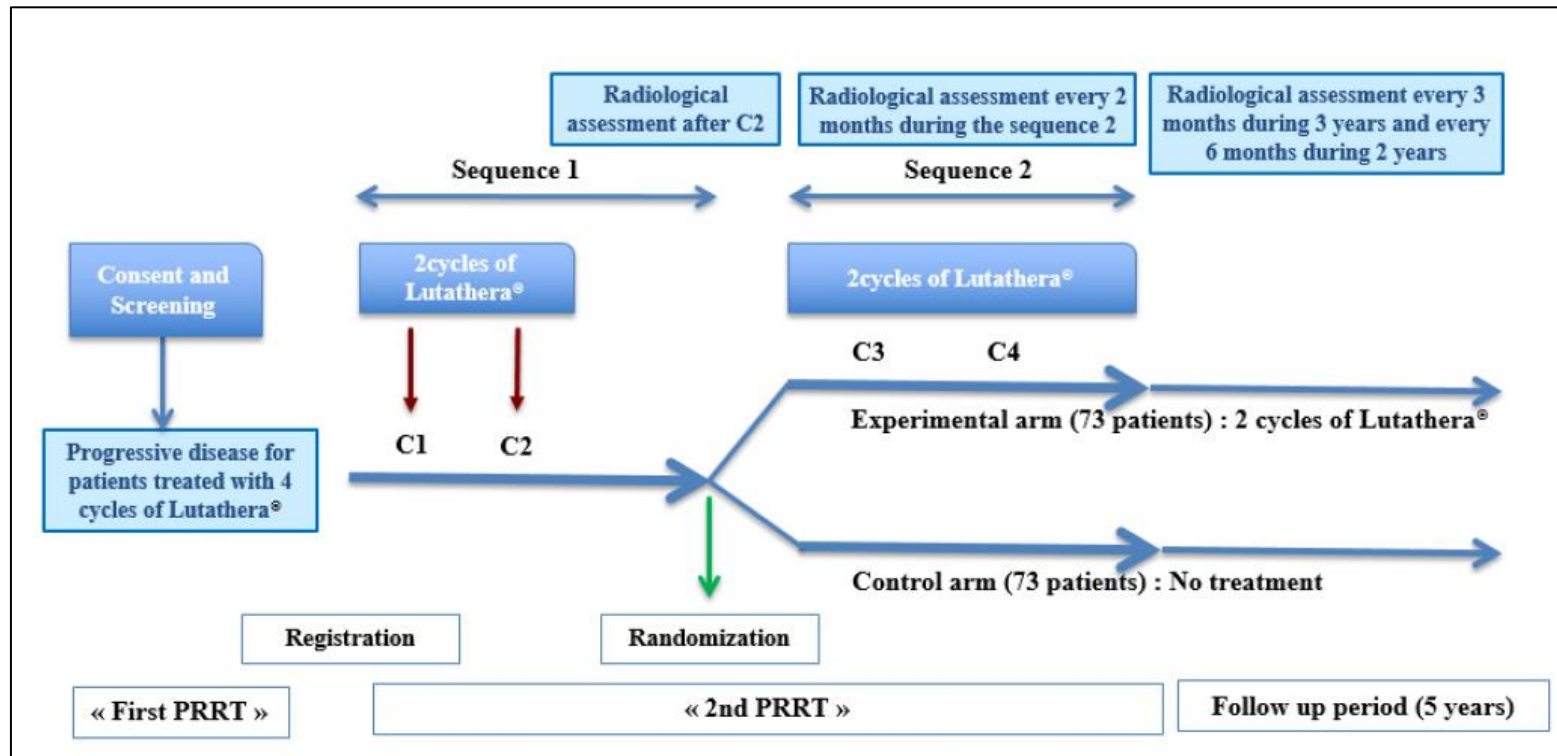
- La bonne **sélection** des patients est primordiale!
- **Candidat idéal :**
  - Bénéfice ++ du premier cycle de traitement : PFS > 18 mois (van der Zwan 2019)
  - Charge tumorale modérée (Vaughan 2018)
  - Fixation intense en imagerie des récepteurs de la somatostatine
- **Schéma de re-traitement :**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





# Retraitement par $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE : comment faire en 2022?

Etude ReLUTH (ICM – Dr Deshayes)



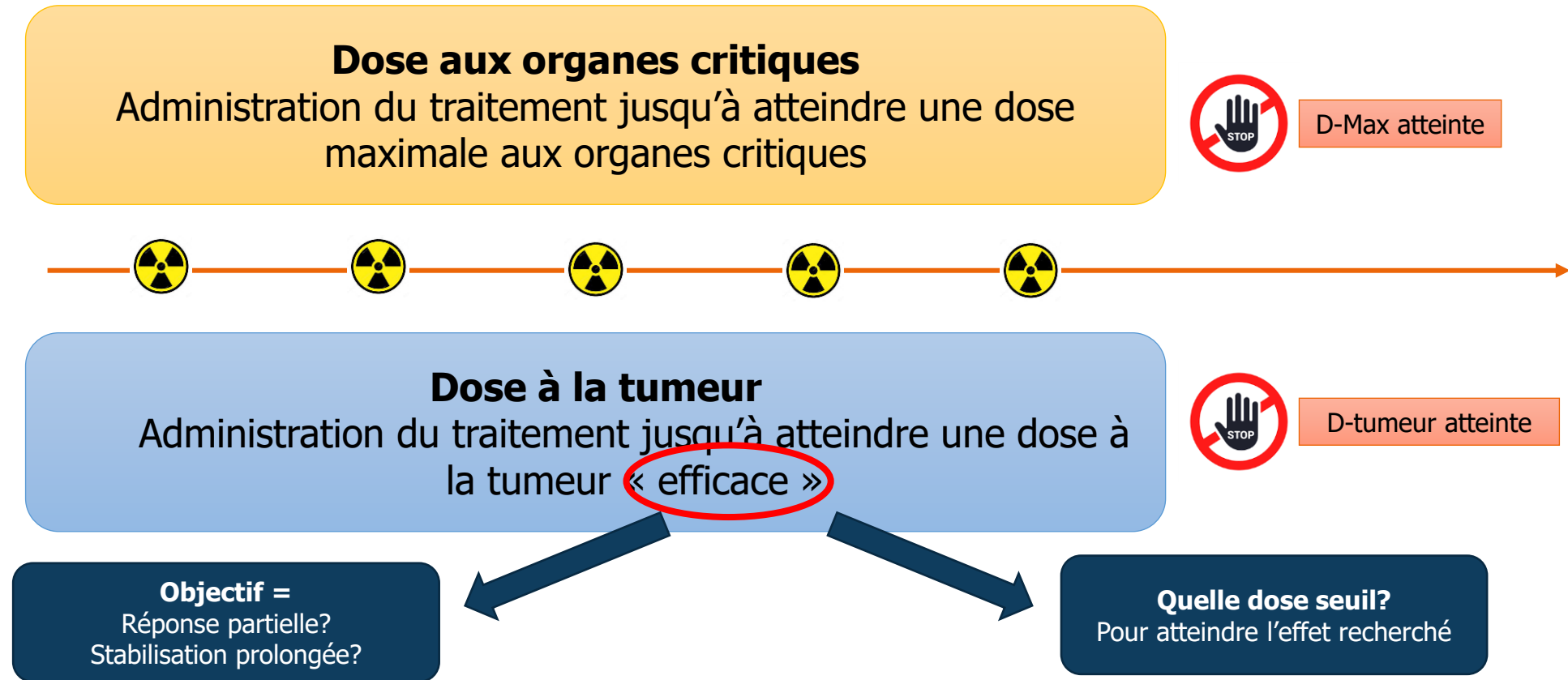


# Dosimétrie et $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE



# Dosimétrie et traitement par $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE

## 2 approches



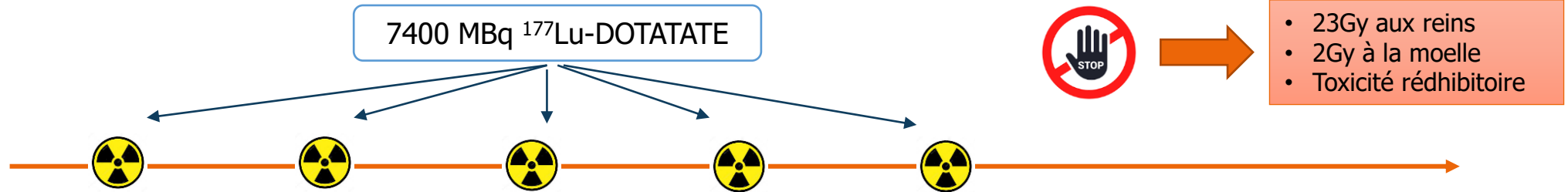




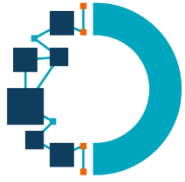
# Dosimétrie et traitement par $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE

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



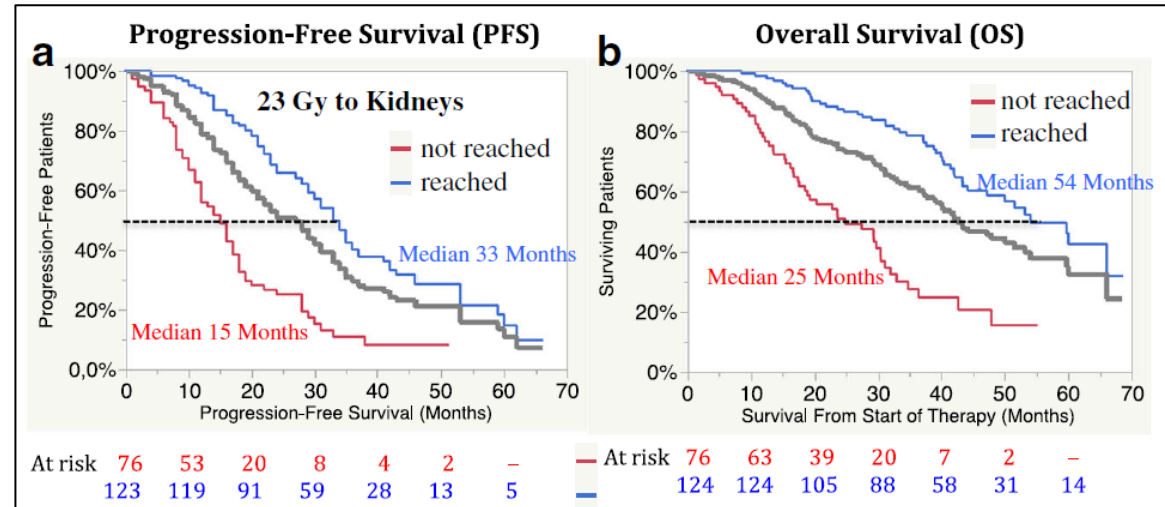
# Dosimétrie et traitement par $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE

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

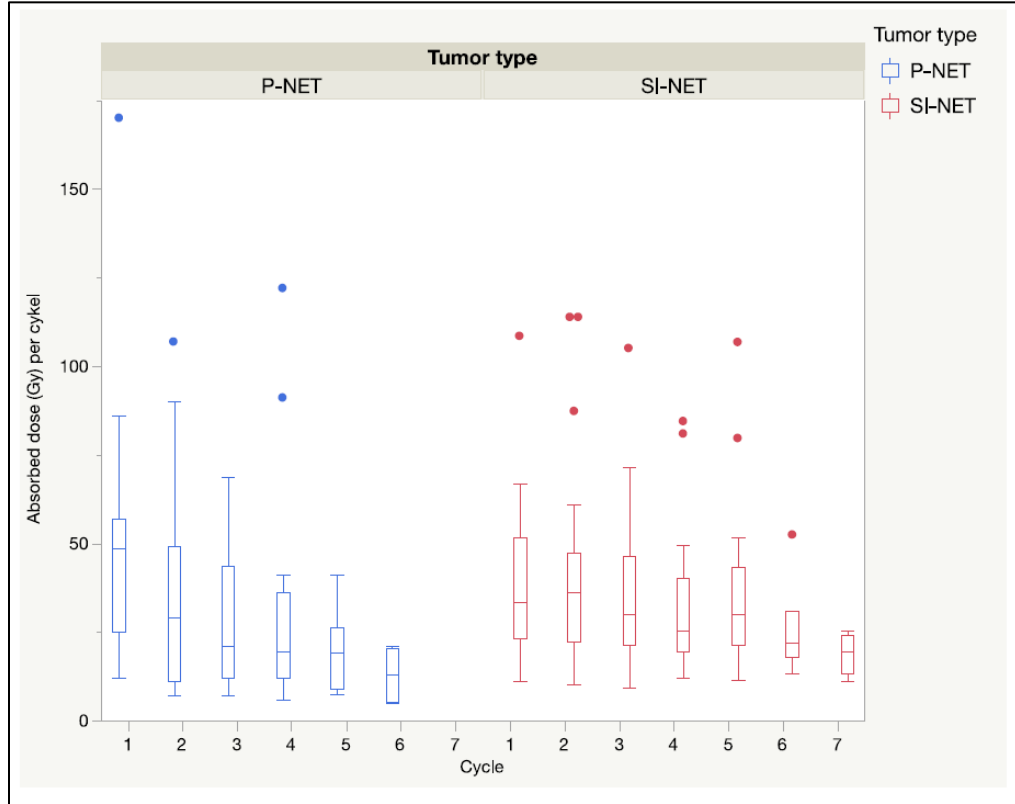
- Efficacité :
  - PFS 33 mois vs 15 mois
  - OS 54 mois vs 25 mois

- 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  $G \geq 3$

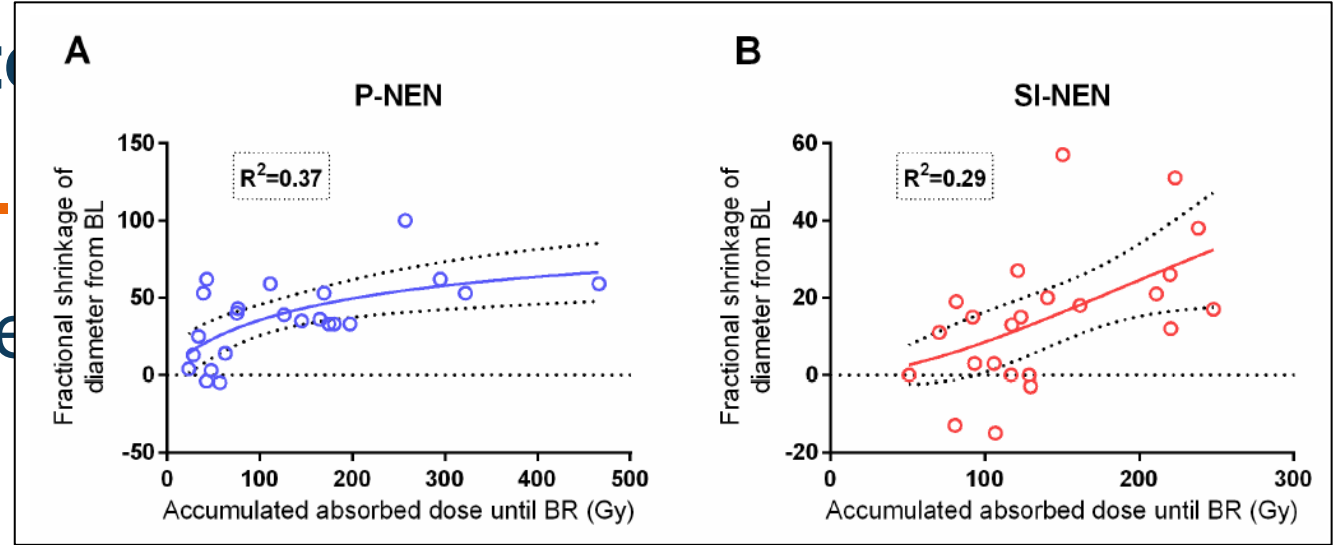


**PFS et OS selon la dose absorbée aux reins**  
Garske-Roman U. *et al.*, EJNMMI 2018



**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<sup>ère</sup> injection et la meilleure réponse observée**  
 pNET : 19 mois  
 siNET : 25 mois



# Conclusion

- **NETTER-1 :**
  - **Etude princeps** : allongement franc de la PFS pour le  $^{177}\text{Lu}$ -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

