



Hospices Civils de Lyon

■
votre santé,
notre engagement

ETAT DES LIEUX DE LA RIV PAR ANALOGUES DE SOMATOSTATINE EN FRANCE EN 2017

Claire Bournaud

Service de Médecine Nucléaire, CHU de Lyon

et le groupe endocrinologie de la SFMN

3^{es} JFMN, Nantes

Samedi 20 mai 2017

Un peu d'histoire ...

■ Années 1990 :

Analogues marqués à l'Indium¹¹¹ (émetteur e- Auger)

Des effets symptomatiques

Rares réponses tumorales

■ 2001 : Utilisation du [⁹⁰Y-DOTA0,Tyr3]octreotide Phases I et II (Bodei et al, EJNM 2001)

> 20% de réponse tumorale

Toxicité rénale : réduite par perfusion concomitante d'AA chargés positivement

■ 2003: Utilisation du [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate

35% de réponse tumorale (Kwekkeboom et al, EJNM 2003)

Centre	n	CR	PR	MR	SD	PD	Progression avant RIV
Rotterdam	310	2%	28%	16%	35%	20%	43%

ORIGINAL ARTICLE

Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-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. Öberg, M. Lopera Sierra, P. Santoro, T. Thevenet, J.L. Erion, P. Ruszniewski, D. Kwekkeboom, and E. Krenning, for the NETTER-1 Trial Investigators*

Sept 2012 – Janvier 2016

8 pays, 41 centres

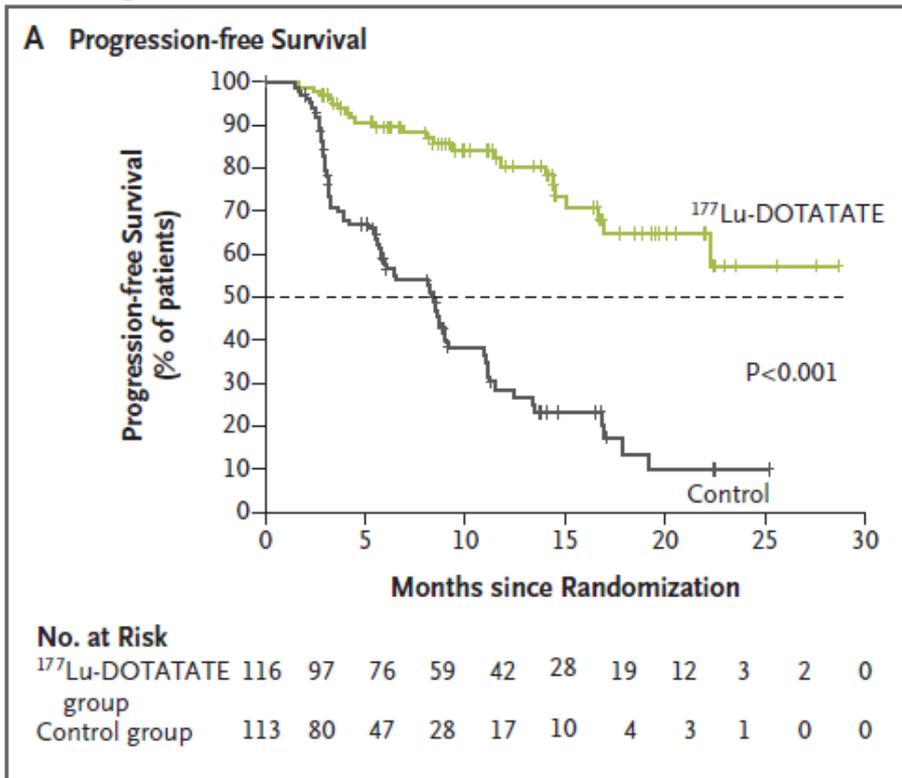
En France : Beaujon, Toulouse, Nantes, Marseille, IGR, Lyon

229 patients randomisés

¹⁷⁷Lu-DOTATATE *4 cycles + Octreotide LAR 30mg/ 4 sem

VS

Octerotide LAR 60 mg/ 4 sem



Radiothérapie interne vectorisée en France en 2017

■ ATU de cohorte depuis Mai 2015

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%**.

LUTATHERA (...) 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.

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.

Radiothérapie interne vectorisée en France en 2017

■ Essais cliniques

■ OCLURANDOM (PHRC, coordinateur E Baudin)

Premier essai thérapeutique de phase 2, randomisé, évaluant l'efficacité anti tumorale de la radiothérapie métabolique par Octreotate marqué au ^{177}Lu (OCLU) versus Sutent dans le traitement des **carcinomes neuroendocrines bien différenciés** du **pancréas** inopérables, **progressifs**.

■ COMPETE (à venir)

^{177}Lu -edotreotide (^{177}Lu -DOTATOC) vs. Everolimus in GEP-NET

■ ATU nominative

Pour les autres patients

Pré-requis similaires à ceux de l'ATU de cohorte (TE bien différenciée, progressive, exprimant les récepteurs de la Somatostatine, ...) et absence d'alternative thérapeutique

Radiothérapie interne vectorisée en France en 2017: Où en est-on ?



Au 15 Mai 2017,
16 centres offrent la
Lutathérapie

Centres ayant traité au
moins un patient



Avec l'autorisation de AAA

Radiothérapie interne vectorisée en France en 2017: Où en est-on ?

Objectifs et méthode

- Etat des lieux des pratiques
- Recenser les difficultés rencontrées
- ... Harmoniser et améliorer la prise en charge ?

- Questionnaire élaboré au sein du groupe Endocrino de la SFMN
- Envoi à 62 services de MN
 - CHU / CAC / CH ou service privé avec chambres de thérapie
 - envoi début Février
 - demande de retour pour début Mars

Résultats - 1 -

	Taux de réponse
Centres autorisés ^{177}Lu (n = 19)	100 %
Autres Centres (n = 43)	29 %

16 centres répondeurs n'ont pas débuté la RIV

3 imminent (autorisation ^{177}Lu obtenue)

7 l'ont « en projet » et 3 « peut-être »

3 ne comptent pas débiter car centre de thérapie proche

Les freins pour ceux qui comptent débiter:

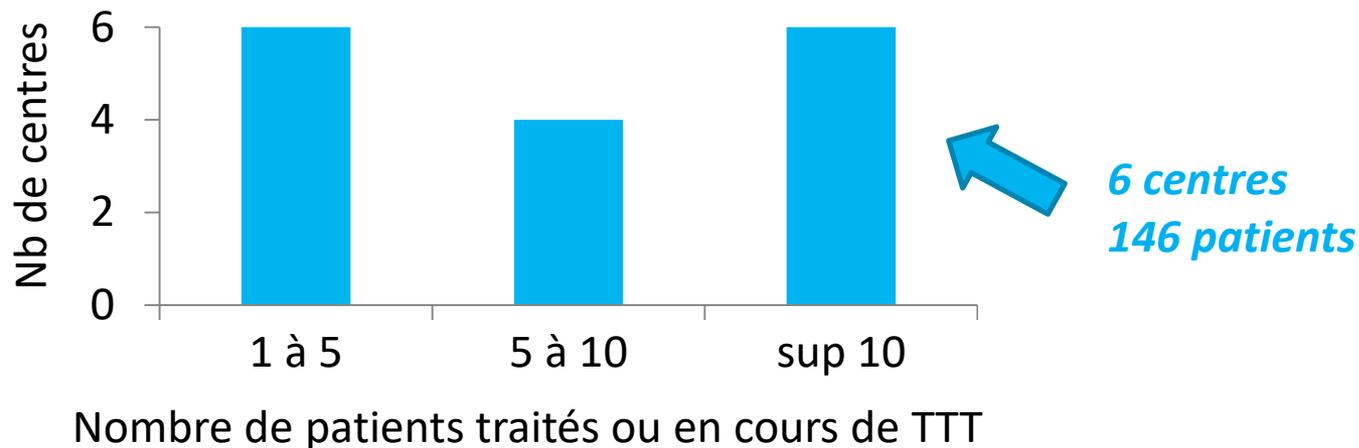
craintes économiques (6 / 10)

besoin de formation (4 / 10)

nécessité d'améliorer les conditions de TTT (AA / injection) 2/10

Résultats -2-

- 16 centres actifs, une expérience encore limitée



- 185 patients traités

	ATU cohorte	ATU nominative	Etudes Cliniques
Nb patients	111	55	19

- Des préoccupations économiques

- Accès à la RIV limité par l'établissement n= 7
- Accès à la RIV limité par le service n = 1 au début de l'activité
- Problèmes de remboursement n = 1 (8 pas encore concernés)

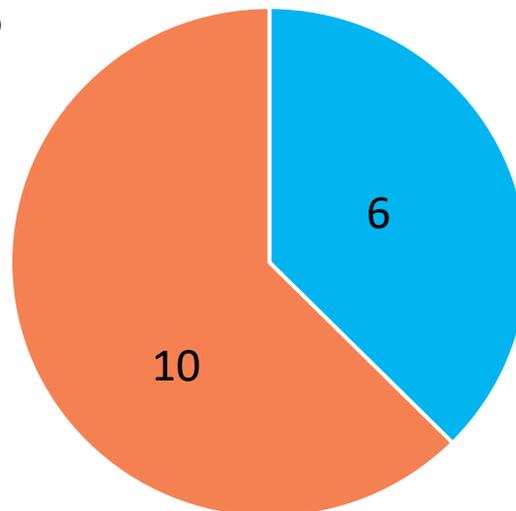
Résultats -3-

■ Une activité collaborative et multidisciplinaire

- Décision RCP (RENATEN ++) 16 / 16
- Consultation préalable 14 / 16
- Suivi en cours de RIV :
 - MN seul n = 4
 - Oncologue seul n = 2
 - Binôme 10
- Suivi post RIV :
 - MN seul n = 2
 - Oncologue n = 6
 - Alterné n = 6

■ Pour quels patients ?

Progression
RECIST
uniquement



RECIST + Autres cas:
Sd sécrétoire réfractaire
Progression clinique
Gros volume tumoral
Signes agressivité



Résultats -4-

■ Avec quel bilan préalable?

■ Imagerie des Récepteurs de la Somatostatine

Octreoscan® : 13 /16 systématique

TEP analogues somatostatine ^{68}Ga : 4 / 16 systématique

■ TEP ^{68}FDG : 4 / 16 systématique

■ Imagerie morphologique

TDM abdo ou TAP : 16/ 16

IRM hépatique : 7 / 16 systématique

■ Biologie standard

■ Marqueurs Tumoraux : CgA systématique 10 / 16

■ Evaluation rénale: Clairance calculée 15 / 16, sur urines 24h 1 / 16

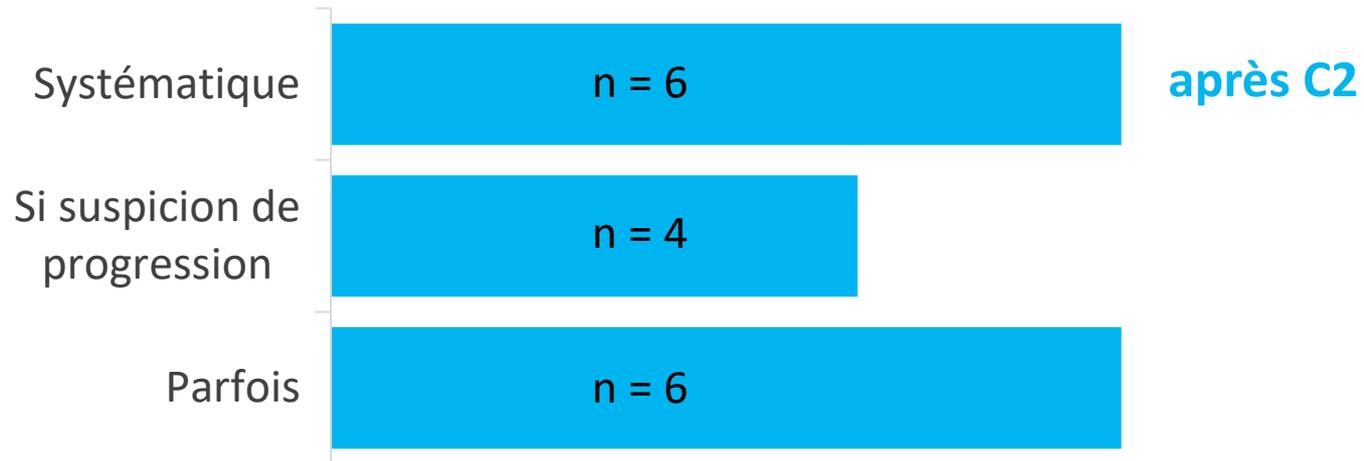
■ Evaluation cardiaque : systématique 10 / 16

Clinique

Echographie 9 /10

Résultats -5-

- Quels examens de surveillance en cours de RIV?
 - Biologique: recommandations PUT, le plus souvent bi-mensuelle marqueurs tumoraux 10 / 16
 - Examens Morphologiques : Scanner



IRM systématique 2 / 16

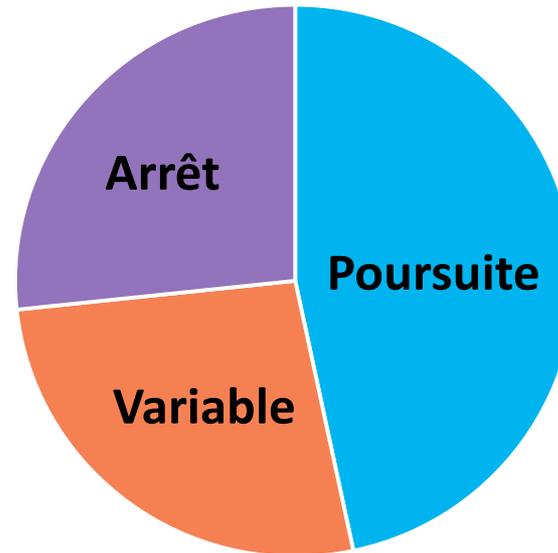
- Imagerie fonctionnelle NON pour 14 / 16 centres
- Suivi post RIV
 - Examens Morphologiques à 2 – 3 mois
 - Imagerie fonctionnelle 5 oui/ 1 non

Résultats -6- Organisation du traitement

■ Arrêt des analogues

■ retard : 3 à 8 semaines // courte durée d'action : 1 à 3 jours

■ Si prescrits à visée anti-tumorale



■ Chambre radioprotégée

Injection	O	N	N
Hospitalisation	O	O	N
	11	3	2

Résultats -7- Organisation du traitement

■ Hydratation

Orale n = 8 / Intra-veineuse n = 2 / Non n = 6

■ Acides Aminés

Primène 10% n = 14 / Aminovene n = 1/ np 1

■ Préparation anti-émétique

cf Bordeaux 6 / autre 9

■ Surveillance ECG : n = 10

Modifications ECG : 1 centre

■ Surveillance tensionnelle : n= 7

Elévations tensionnelles 30 – 80 %

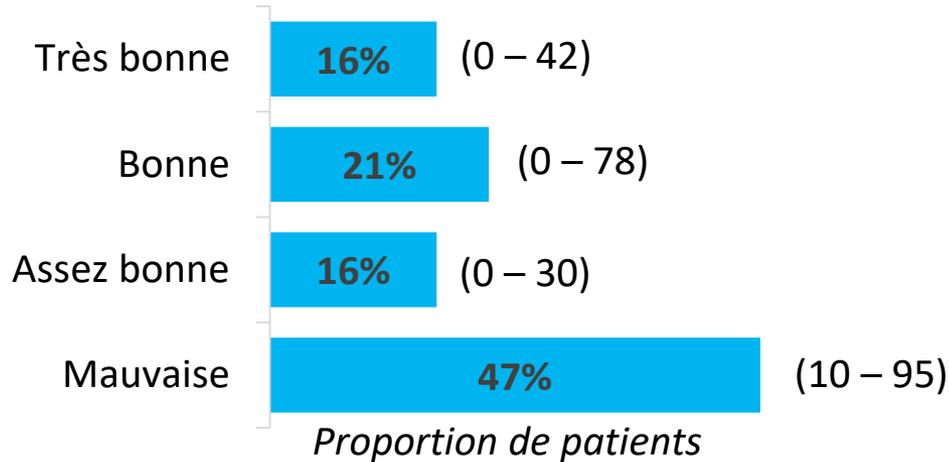
■ Scintigraphie post-thérapeutique

	CE seul	CE + TEMP-TDM systématique	CE + TEMP-TDM à C1 +/- C4
Nb de Centres	1	12	3

Résultats -8-

■ Tolérance immédiate

■ Tolérance des Acides Aminés (données des 6 principaux centres)

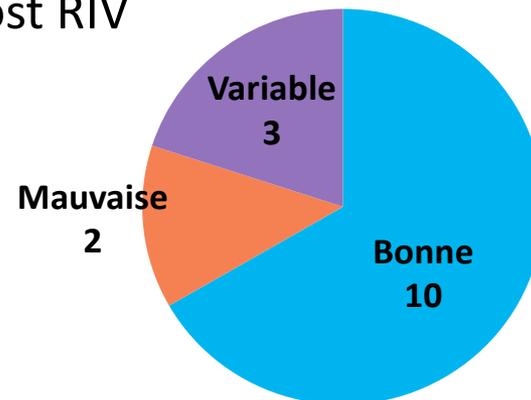


A conduit à l'arrêt de la RIV dans 1 cas

Profil des patients les plus intolérants : Femme / Anxieux / TE grêle

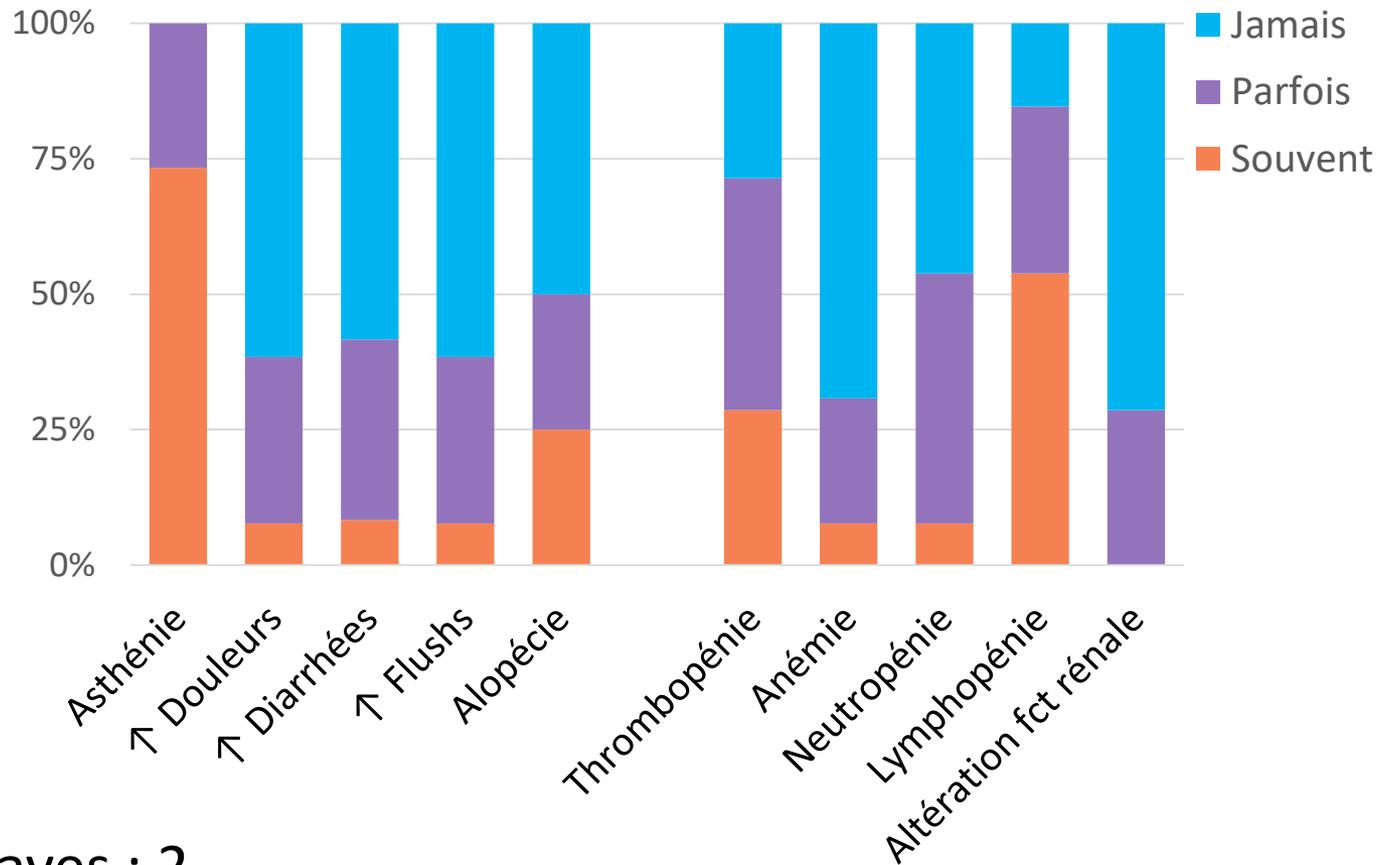
■ Crise carcinoïde : 2 dans les jours post RIV

■ Tolérance à moyen terme



Résultats -9-

■ Tolérance à moyen terme



■ EI graves : 2

Ins rénale et défaillance multiviscérale

Sd myélodysplasique

Résultats -10-

■ Arrêts prématurés de RIV

- 19 patients (~ 10%)
- Motifs: Progression n = 6
 Toxicité (hémato) n = 8
 Autre n = 5 (AEG / Ins Cardiaque)
- Contexte : TE agressive n = 4
 métastases diffuses n= 1
 Caractère FDG + ? Non

■ RIV avec activité réduite

- Environ 14 patients (7 centres)
- Dès le premier cycle pour 3 centres : Ins rénale / thrombopénie
- En cours de traitement : Toxicité / AEG



Résultats -11-

- RIV et contrôle tumoral
 - 9 centres: pas assez de recul
 - Impression de 7 centres (153 patients)

	Nb patients	Réponse morphologique	Stabilisation	Progression
Estimation France 2017	153	10 – 30 %	40% - la plupart	Rare – 10%
Kwekkeboom JCO 2008	310	29%	51% (MR incluses)	20%
Bodei EJNM 2011	42	31%	48% (MR incluses)	21%
Strosberg NEJM 2017	101 (midgut)	18%		

Conclusion

- Activité en plein essor

... patients plus lourds / lien ++ avec les cliniciens / passionnant / réorganisation des services / très chronophage / moyens constants

- Préoccupations économiques

- Besoin impératif d'améliorer la tolérance... *Acides Aminés +++*

- Des pistes de travaux nécessairement collaboratifs

bons candidats / non indications

*harmoniser la prise en charge : bilan initial, modalités de suivi
dosimétrie*

critères de réponse précoce

▶ Recommandations ?

- Intérêt de mettre en place un **registre**





Hospices Civils de Lyon



■
votre santé,
notre engagement