

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

177 Lutécium oxodotrétotide

LUTATHERA 370 MBq/mL,

Solution pour perfusion

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 29 juin 2022

→ Tumeurs neuroendocrines

→ Secteurs : Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement des tumeurs neuroendocrines (TNE) intestinales inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes.

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à l'octréotide.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La Commission rappelle que la mise en place du traitement par LUTATHERA (¹⁷⁷Lutécium oxodotrétotide) doit être discutée dans le cadre des réunions de concertations pluridisciplinaires dans le cadre du réseau national spécifique aux TNE, RENATEN, labellisé par l'INCa.

La prise en charge des TNE intestinales consiste en la gestion du syndrome tumoral, mais également en celle du syndrome sécrétoire possiblement associé, qui impacte de façon importante la qualité de vie et la morbidité des patients.

Compte-tenu des données actualisées de l'étude NETTER-1, qui ne montrent pas de nouveau signal de tolérance préoccupant, et malgré l'absence de bénéfice démontrée sur la survie globale, la radiothérapie interne vectorisée avec LUTATHERA reste un traitement de 2^{ème} ligne, après progression de la maladie avec octréotide. Cette thérapie est envisagée en 1^{ère} ligne de traitement après discussion en RCP dans des cas particuliers de patients présentant des tumeurs d'emblée progressives ou avec une masse tumorale hépatique importante (> 50 %).

Faute de données comparatives, la place de la RIV par rapport à l'évérolimus n'est pas connue.

LUTATHERA doit être coadministré avec une solution hyperosmolaire d'acides aminés. En raison de la sécrétion prolongée de sérotonine issue des TNE, susceptible d'altérer les valves cardiaques (rétrécissement des valves du cœur droit), la co-administration de cette solution peut entraîner une surcharge hydrosodée brutale pouvant amener à une décompensation aigue sur ce cœur altéré. Lors du bilan pré-thérapeutique initial des TNE digestives, le TNCD recommande la réalisation d'une échographie cardiaque chez les patients présentant un syndrome carcinoïde ou une élévation des taux urinaires de 5HIAA (acide 5-hydroxyindolacétique, catabolite principal de la sérotonine) afin d'analyser l'état des valves cardiaques.

Il est rappelé que LUTATHERA est un médicament radiopharmaceutique qui nécessite le respect des règles de radioprotection.

Recommandations particulières

La Commission recommande que la mise en place du traitement par LUTATHERA (¹⁷⁷Lutécium oxodotrétotide) soit discutée dans le cadre des réunions de concertations pluridisciplinaires régionales dans le cadre du réseau national spécifique aux TNE, RENATEN, labellisé par l'INCa.

Motif de l'examen	Réévaluation de l'ASMR, à la demande du laboratoire et sur demande de la Commission
Indications concernées	– Indication de l'AMM : « Traitement des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE GEP) inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes. » – Périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation¹ de l'ASMR : TNE intestinales inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes.
SMR	Maintien du SMR important dans le traitement des TNE intestinales inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes.
ASMR	LUTATHERA (¹⁷⁷Lutécium oxodotrétotide) conserve une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'octréotide LP 60 mg administré seul, dans le traitement des tumeurs neuroendocrines intestinales inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes.
ISP	LUTATHERA (¹⁷⁷ Lutécium oxodotrétotide) n'est pas susceptible d'avoir d'intérêt de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission rappelle que la mise en place du traitement par LUTATHERA (¹⁷⁷Lutécium oxodotrétotide) doit être discutée dans le cadre des réunions de concertations pluridisciplinaires dans le cadre du réseau national spécifique aux TNE, RENATEN, labellisé par l'INCa. La prise en charge des TNE intestinales consiste en la gestion du syndrome tumoral, mais également en celle du syndrome sécrétoire possiblement associé, qui impacte de façon importante la qualité de vie et la morbidité des patients. Compte-tenu des données actualisées de l'étude NETTER-1, qui ne montrent pas de nouveau signal de tolérance préoccupant, et malgré l'absence de bénéfice démontrée sur la survie globale, la radiothérapie interne vectorisée avec LUTATHERA (¹⁷⁷Lutécium oxodotrétotide) reste un traitement de 2^{ème} ligne, après progression de la maladie avec octréotide. Cette thérapie est envisagée en 1^{ère} ligne de traitement après discussion en RCP dans des cas particuliers de patients présentant des tumeurs d'emblée progressives ou avec une masse tumorale hépatique importante (> 50 %). Faute de données comparatives, la place de la radiothérapie interne vectorisée (RIV) par rapport à l'évérolimus n'est pas connue. LUTATHERA doit être coadministré avec une solution hyperosmolaire d'acides aminés. En raison de la sécrétion prolongée de sérotonine issue des TNE, susceptible d'altérer les valves cardiaques (rétrécissement des valves du cœur droit), la co-administration de cette solution peut entraîner une surcharge hydrosodée brutale pouvant amener à une décompensation aigue sur ce cœur altéré. Lors du bilan pré-thérapeutique initial des TNE digestives, le

¹ Ce périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation correspond au périmètre précédemment retenu par la commission pour l'octroi d'un avis favorable au remboursement (SMR important, avis du 11 juillet 2018). Pour rappel, selon ce précédent avis du 11 juillet 2018, le SMR a été jugé important dans les TNE intestinales, et insuffisant dans les TNE non intestinales.

Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) recommande la réalisation d'une échographie cardiaque chez les patients présentant un syndrome carcinoïde ou une élévation des taux urinaires de 5HIAA (acide 5-hydroxyindolacétique, catabolite principal de la sérotonine) afin d'analyser l'état des valves cardiaques.

Il est rappelé que LUTATHERA est un médicament radiopharmaceutique qui nécessite le respect des règles de radioprotection.

Population cible

Au maximum 460 patients.

Sommaire

1. Contexte	6
2. Indications	6
3. Posologie	6
4. Besoin médical	7
5. Comparateurs cliniquement pertinents	10
5.1 Médicaments	10
5.2 Comparateurs non médicamenteux	12
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	13
7. Rappel des précédentes évaluations	13
8. Analyse des données disponibles	14
8.1 Efficacité	14
8.2 Qualité de vie	17
8.3 Tolérance	18
8.4 Résumé & discussion	20
8.5 Programme d'études	21
9. Place dans la stratégie thérapeutique	22
10. Conclusions de la Commission	24
10.1 Service Médical Rendu	24
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	25
10.3 Population cible	25
11. Autres Recommandations de la Commission	26
12. Informations administratives et réglementaires	27

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Il s'agit d'une réévaluation, à la demande du laboratoire, de LUTATHERA (¹⁷⁷Lutécium oxodotrétotide), solution à diluer pour perfusion, dans le périmètre restreint du traitement des **tumeurs neuroendocrines (TNE) intestinales** inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes.

Dans son avis d'inscription du 11 juillet 2018², la Commission avait octroyé à LUTATHERA (¹⁷⁷Lutécium oxodotrétotide) un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu (ASMR) III par rapport à l'octréotide LP 60 mg dans le traitement des TNE intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes, et un SMR insuffisant dans les TNE non intestinales.

La Commission avait demandé à réévaluer LUTATHERA aussitôt que les résultats actualisés de l'étude NETTER-1 seraient disponibles, notamment concernant la survie globale et la tolérance, afin de confirmer l'ASMR attribuée.

Cette spécialité agit par radiothérapie interne vectorisée (RIV), en se liant spécifiquement aux réceptions de la somatostatine de sous-type 2, puis l'activité du radionucléide (¹⁷⁷Lu) permet de tuer les cellules cibles tumorales tout en ayant un effet limité sur les cellules voisines saines³.

Avant de débiter le traitement par LUTATHERA, une imagerie des récepteurs de la somatostatine (scintigraphie ou tomographie par émission de positons [TEP]) doit confirmer la surexpression de ces récepteurs dans les tissus tumoraux avec une fixation tumorale au moins aussi élevée que la fixation hépatique normale³.

De plus, l'administration de LUTATHERA doit impérativement s'accompagner d'une administration par voie intraveineuse de solution d'acide aminés afin de protéger la fonction rénale. Pour limiter les effets indésirables liés à l'administration de la solution d'acide aminés, notamment des nausées et vomissements, la composition de la solution d'acide aminés doit respecter les spécifications décrites dans le RCP de LUTATHERA.

2. Indications

Libellé de l'AMM

« Traitement des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE GEP) inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes. »

Périmètre de la réévaluation

Seulement les TNE intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes.

3. Posologie

« La posologie de Lutathera recommandée chez l'adulte est de 4 perfusions de 7 400 MBq chacune. L'intervalle de temps recommandé entre chaque administration est de 8 semaines. [...] »

² HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à LUTATHERA (¹⁷⁷Lutécium oxodotrétotide) en date du 11/07/2018.

³ Résumé des Caractéristiques Produits de LUTATHERA « 5.1 Propriétés pharmacodynamiques » MAJ janvier 2021

Afin de protéger la fonction rénale, une solution d'acides aminés doit être administrée par voie intraveineuse pendant 4 heures. La perfusion de la solution d'acides aminés doit être initiée 30 minutes avant de commencer la perfusion de Lutathera.

[...]

La prise en charge des effets indésirables sévères ou intolérables au médicament peut nécessiter une interruption temporaire de la dose, un allongement de l'intervalle entre les doses de 8 semaines à 16 semaines, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par Lutathera »

4. Besoin médical

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont susceptibles de naître en tout point de l'organisme, les plus fréquentes étant celles de l'intestin grêle, de l'appendice, de l'estomac, du rectum, du pancréas, des bronches⁴.

La plupart des TNE sont bien différenciées, de stade G1 et G2⁵, c'est-à-dire avec respectivement un indice mitotique < 2 et entre 2 et 20, et un facteur Ki67 < 3 % et entre 3 et 20 %, les carcinomes neuroendocrines peu différenciés représentant moins de 20% des TNE digestives.

Les TNE gastroentéropancréatiques (TNE-GEP) constituent un groupe hétérogène de tumeurs, qui expriment, de façon variable, des récepteurs à la somatostatine. Plus les TNE sont bien différenciées, plus elles expriment de récepteurs à la somatostatine.

Les TNE sont rares et représentent environ 1 % des cancers digestifs avec une incidence de 1,1/100 000 chez l'homme et 0,9/100 000 chez la femme. Leur prévalence est élevée se classant après le cancer colorectal⁶ du fait d'une longue survie, allant de 5 à 20 ans⁴.

La moitié des TNE sont diagnostiquées au stade métastatique, majoritairement au niveau hépatique.

Le diagnostic des TNE inclut des explorations morphologiques (imagerie), une analyse anatomopathologique, des examens biologiques et la recherche d'une prédisposition génétique.

Les facteurs de mauvais pronostic sont le faible degré de différenciation, le grade histologique élevé et la présence de métastases⁴. Tous les dossiers de malades atteints de TNE sont actuellement discutés en **RCP régionale, dans le cadre du réseau national spécifique aux TNE, RENATEN**, labellisé par l'INCa⁴.

Les formes « fonctionnelles » représentent environ 20 % des TNE digestives bien différenciées, et sont responsables de symptômes cliniques (très variés selon l'origine de la tumeur) liés à une hyperproduction tumorale de peptides ou d'amines. La prise en charge des symptômes fonctionnels (syndrome sécrétoire) est essentielle car impactant de façon importante la qualité de vie des patients et la morbi-mortalité. Par exemple, le syndrome carcinoïde, secondaire à une hyperproduction de sérotonine dans

⁴ De Mestier L, et al. Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD), chapitre 11 : néoplasies neuroendocrines digestives. MAJ le 17/03/2020. Disponible sur : https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_chap-11_nne_2020_03_17.pdf

⁵ L'indice mitotique correspond au nombre de cellules en mitose sur une surface déterminée.

L'antigène Ki67 est un marqueur de prolifération. Plus le pourcentage de Ki67 est grand, plus les cellules tumorales se divisent fréquemment et prolifèrent.

⁶ Lepage C. Épidémiologie des tumeurs neuroendocrines intestinales. *Oncologie*, 21 5-12, 113-117 (2019)

les TNE de l'intestin grêle, se manifeste par des flushs (érythémateux diffus, violacés, prurigineux, ...) et des diarrhées⁷.

Le traitement de première intention de ces tumeurs réside dans la chirurgie. Lorsque celle-ci est impossible (stade avancé ou métastatique), la prise en charge diffère selon l'origine et les caractéristiques de la tumeur.

Lorsque la tumeur devient progressive et fonctionnelle, un traitement est systématiquement instauré après discussion en RCP spécialisée, notamment en cas de métastases en progression, ou d'hyper-sécrétion hormonale non contrôlée malgré un traitement symptomatique, ou d'un volume tumoral élevé⁸.

➔ TNE duodéno-pancréatiques métastatiques, inopérables⁴

Les traitements de 1^{ère} ligne recommandés dans le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) de 2020 sont :

- les analogues de la somatostatine [ASST] (octréotide LP, lanréotide) pour la gestion du syndrome sécrétoire et celle du volume tumoral lorsque celui-ci n'est pas trop élevé ;
- un protocole de chimiothérapie (en cas de progression rapide et/ou métastases symptomatiques malgré un traitement bien conduit, ou en vue d'une réduction tumorale pour une chirurgie secondaire) notamment par streptozocine⁹ + 5-fluorouracile, dacarbazine (DETICENE) + 5-fluorouracile ou témozolomide (TEMODAL) + capécitabine¹⁰.

En 2^{ème} ligne et plus :

- la chimiothérapie est à réenvisager au cas par cas ;
- une thérapie ciblée avec sunitinib ou évérolimus ;
- la chimio-embolisation intra-artérielle hépatique (CEIAH) est envisagée si la maladie est prédominante au niveau hépatique
- la RIV (Radiothérapie Interne Vectorisée)

Les ASST à des doses augmentées ou à des intervalles réduits peuvent être utilisés chez les patients progressant après une stabilisation prolongée sous ASST en première ligne (option thérapeutique). Les protocoles de chimiothérapie tels que FOLFOX, FOLFIRI ou GEMOX sont également des options thérapeutiques. La transplantation hépatique peut être envisagée dans des cas spécifiques où les métastases hépatiques sont diffuses, non résécables, non ou très lentement évolutives, avec un Ki bas et chez des patients jeunes.

➔ TNE iléales métastatiques, inopérables⁴

Dans le cas d'une maladie minime ou non mesurable, chez des patients asymptomatiques ayant un envahissement hépatique < 50 %, et si le risque évolutif est évalué comme faible, la surveillance est envisagée.

En 1^{ère} ligne, en cas de progression et/ou métastases symptomatiques malgré un traitement bien conduit, et/ou d'envahissement hépatique > 50 % et/ou Ki67 > 10 % :

⁷ Raingeard Isabelle. Présentation orale « contrôle du syndrome sécrétoire ». RENATEN (Réseau national de prise en charge des tumeurs neuro-endocrines malignes rares sporadiques et héréditaires). Mars 2014. Disponible sur : https://www.reseau-gte.org/wp-content/uploads/2019/12/2016_contrôle-du-syndrôme-secretoire.pdf

⁸ Pavel M. et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* 2016;103:172-185

⁹ La spécialité Streptozocine Keocyt a l'AMM dans les TNE pancréatiques

¹⁰ Les spécialités de chimiothérapie dacarbazine et témozolomide ne disposent pas d'AMM dans cette situation, mais dacarbazine est prise en charge dans le cadre du GHS.

- les ASST sont recommandés en cas de progression lente (grade B de recommandation) ;
- la CEIAH est envisageable si la maladie est principalement hépatique (grade C) ;
- *la RIV dans des situations particulières et relativement rares dans lesquelles le volume tumoral est très important, et/ou les symptômes ne sont pas contrôlés, en association avec les ASST (grade : accord d'experts)*

En 2^{ème} ligne et plus :

- la RIV est recommandée (grade A) ;
- la thérapie ciblée à base d'évérolimus, dont l'activité antitumorale a été suggérée dans les TNE intestinales fonctionnelles ;
- Les protocoles de chimiothérapie, recommandés en 1^{ère} ligne dans les TNE pancréatiques notamment, est une option thérapeutique d'après le TNCD 2020 en cas de contre-indication ou d'échec des autres modalités de traitement, notamment en cas de progression rapide avec un indice Ki67 élevé (grade C). La chimio-sensibilité des TNE de l'intestin grêle reste faible ;
- L'interféron alpha est à envisager en cas de contre-indication ou d'échec des autres traitements (notamment en cas de syndrome sécrétoire persistant malgré les ASST) ;
- Le bévacicumab est également cité comme option (grade C), mais les résultats n'ont pas été confirmés.

Il existe un besoin médical à disposer de médicaments démontrant leur supériorité sur les thérapies conventionnelles en termes de survie globale et de qualité de vie dans les TNE-GEP inopérables, localement avancées ou métastatiques. De ce fait le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

Le périmètre de remboursement de la spécialité LUTATHERA (¹⁷⁷Lutécium oxodotréotide) est restreint par rapport à l'AMM, et ne concerne que les **TNE intestinales**.

Dans le cadre de cette réévaluation, les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) sont toutes les thérapeutiques recommandées dans le traitement des TNE intestinales, progressives, bien différenciées (G1 et G2), et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes⁴.

5.1 Médicaments

NOM Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Analogues de la somatostatine						
SANDOSTATINE LP 30 mg (octréotide) Novartis Pharma	Non	Traitement des patients atteints de TNE avancées de l'intestin moyen ou de localisation primitive inconnue lorsque les sites primitifs ne correspondant pas à l'intestin moyen ont été exclus.	07/09/2016	- Important uniquement dans le traitement des patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées, non progressives et avec un index Ki67 $\leq$ 10%, ayant pour origine l'intestin moyen ou de localisation primitive inconnue lorsque les sites primitifs ne correspondant pas à l'intestin moyen ont été exclus ; - Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale lorsque ces tumeurs sont progressives.	ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients atteints d'une TNE avancée non progressive et avec un index Ki67 $\leq$ 10% ayant pour origine l'intestin moyen ou de localisation primitive inconnue lorsque les sites primitifs ne correspondant pas à l'intestin moyen ont été exclus.	Oui

SOMATULINE LP 120 mg (lanréotide) Ipsen Pharma	Non	TNE GEP non résécables de l'adulte, localement avancées ou métastatiques, de grade 1 ou de grade 2 avec un index Ki 67 $\leq$ 10 %, ayant pour origine l'intestin moyen, le pancréas, ou d'origine inconnue après exclusion d'un site primitif au niveau de l'intestin postérieur.	06/04/2016	- Important uniquement dans le traitement des TNE GEP non résécables et non progressives, localement avancées ou métastatiques, de grade 1 ou de grade 2 avec un index Ki 67 $\leq$ 10 %, ayant pour origine l'intestin moyen, le pancréas, ou d'origine inconnue après exclusion d'un site primitif au niveau de l'intestin postérieur. - Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les TNE progressives.	ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints de TNE GEP non résécables et non progressives, localement avancées ou métastatiques.	Oui
--	-----	--	------------	--	---	-----

Inhibiteurs de tyrosine kinase (thérapies ciblées)

AFINITOR (évérolimus) Novartis Pharma	Non	TNE d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire : traitement de TNE d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire non résécables ou métastatiques, bien différenciées (Grade 1 ou Grade 2), non fonctionnelles, en progression chez l'adulte.	05/07/2017	Important	ASMR V dans la prise en charge actuelle des TNE d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire non résécables ou métastatiques, bien différenciées (Grade 1 ou Grade 2), non fonctionnelles, en progression chez l'adulte.	Oui
--	-----	---	------------	-----------	---	-----

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que les analogues de la sandostatine ont reçu un SMR insuffisant dans les TNE progressives, ils sont cependant cités dans les recommandations de prise en charge de cette maladie.

Des traitements par chimiothérapie sont également utilisés dans les TNE, mais ne disposent pas d'AMM dans les TNE intestinales. Il s'agit notamment de DETICENE (dacarbazine) du Laboratoire Medac, TEMODAL (témozolomide) du laboratoire Schering-Plough, ZANOSAR (Streptozocine) du laboratoire Keocyt. Il en est de même pour la thérapie ciblée SUTENT (sunitinib) du laboratoire Pfizer, qui a l'AMM dans les TNE pancréatiques seulement.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Selon l'atteinte du foie et la présence ou non de métastases, peuvent être envisagé :

- une chimioembolisation ou embolisation,
- une transplantation hépatique,
- une chirurgie de réduction tumorale.

Ces comparateurs non médicamenteux ne sont pas retenus comme des CCP de LUTATHERA dans la mesure où ils sont utilisés dans des contextes médicaux particuliers et ne sont pas spécifiques des TNE intestinales.

Conclusion : Les comparateurs cliniquement pertinents de LUTATHERA (¹⁷⁷Lutécium oxodotréotide) dans le périmètre de la réévaluation sont les médicaments cités précédemment.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité LUTATHERA dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable au libellé de l'AMM en Europe : « *LUTATHERA is a radiolabeled somatostatin analog indicated for treatment of somatostatin receptor-positive gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs), including foregut, midgut, and hindgut neuroendocrine tumors in adults* ».

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Non (absence de demande de prise en charge)	Non applicable
Belgique	En cours	Non applicable
Espagne	Oui	AMM
Italie	Oui	AMM

7. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis	11/07/2018 - Inscription
Indication	Traitement des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE-GEP) inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes.
SMR	– Important dans les TNE intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes – <i>Insuffisant dans les TNE non intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes</i>
ASMR	ASMR III par rapport à l'octréotide LP 60 mg administré seul dans le traitement des tumeurs neuroendocrines intestinales inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes qui devra être confirmée par les résultats de l'étude NETTER-1.

Place dans la stratégie thérapeutique	La radiothérapie interne vectorisée avec LUTATHERA est un traitement de 2^{ème} intention, après progression de la maladie avec octréotide (cf. critères d'inclusions de l'étude NETTER-1 et recommandations du TNCD) dans les TNE intestinales métastatiques, progressives, bien différenciées (G1, G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine. Faute de données comparatives, la place de la radiothérapie interne vectorisée (RIV) par rapport à l'évérolimus n'est pas connue.
Études demandées	Résultats actualisés de l'étude NETTER-1 notamment concernant la survie globale et la tolérance

8. Analyse des données disponibles

L'examen initial (avis CT du 11 juillet 2018²) de la spécialité LUTATHERA (¹⁷⁷Lutécium oxodotréotide) dans le traitement des patients adultes atteints de TNE-GEP inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine, avait principalement reposé sur une étude de phase III (NETTER-1), randomisée en ouvert, ayant comparé LUTATHERA associé à l'octréotide LP 30 mg, par rapport à l'octréotide LP à double dose.

Au total, 229 patients ont été inclus (population ITT), atteints de TNE de l'intestin moyen inopérable, progressive, bien différenciée et surexprimant les récepteurs à la somatostatine.

Lors de la seconde analyse intermédiaire non prévue au protocole mais demandée par les autorités EMA et FDA, respectivement 117 et 114 patients ont été randomisés dans les groupes LUTATHERA et Octréotide LP 60 mg, soit 231 patients.

Les principaux résultats de cette étude déjà examinés dans l'avis du 11/07/2018² sont rappelés ci-après.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont :

- les résultats actualisés de l'étude NETTER-1 ;
- de nouvelles données de qualité de vie issues de l'étude NETTER-1 ;
- l'actualisation des données de tolérance issues du PSUR.

8.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 11/07/2018)

« A la date du 24 juillet 2015, après un suivi médian de 10,5 mois dans le groupe LUTATHERA et de 6,7 mois dans le groupe comparateur, la supériorité de LUTATHERA, en association à l'octréotide LP 30 mg par rapport à l'octréotide LP 60 mg a été démontrée sur la médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) : médiane de la PFS non atteinte dans le groupe LUTATHERA versus 8,5 mois dans le groupe comparateur (HR= 0,177 (IC 95 % = [0,108 ; 0,289], p<0,0001).

Lors de cette analyse du critère de jugement principal, une analyse intermédiaire prévue au protocole a été réalisée sur les critères de jugement secondaires hiérarchisée suivant et a montré :

- une différence significative entre les 2 groupes sur le pourcentage de réponse objective en faveur du groupe LUTATHERA avec 14,7 % (15/102 patients) versus 4 % (4/100 patients) dans le groupe comparateur ($p = 0,0167$) ;
- une absence de différence sur la survie globale (OS), lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole, avec une médiane de survie non atteinte dans le groupe LUTATHERA versus 27,4 mois dans le groupe comparateur ($HR = 0,459$; $IC\ 95\ \% = [0,254 ; 0,830]$, $p = 0,0083$ au seuil de significativité prédéfini au protocole selon une analyse statistique conservatrice à savoir 0,000085).

En date du 30 juin 2016, lors de la seconde analyse intermédiaire non prévue au protocole, mais réalisée à la demande de la FDA et de l'EMA, avec un suivi médian de 22,4 mois dans le groupe LUTATHERA et 18,4 mois dans le groupe comparateur, il n'a pas été observé de différence significative sur l'OS entre les 2 groupes. La médiane de l'OS n'a pas été atteinte dans le groupe LUTATHERA avec 28 décès rapportés versus 43 décès et une OS médiane de 27,4 mois dans le groupe comparateur. »

8.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

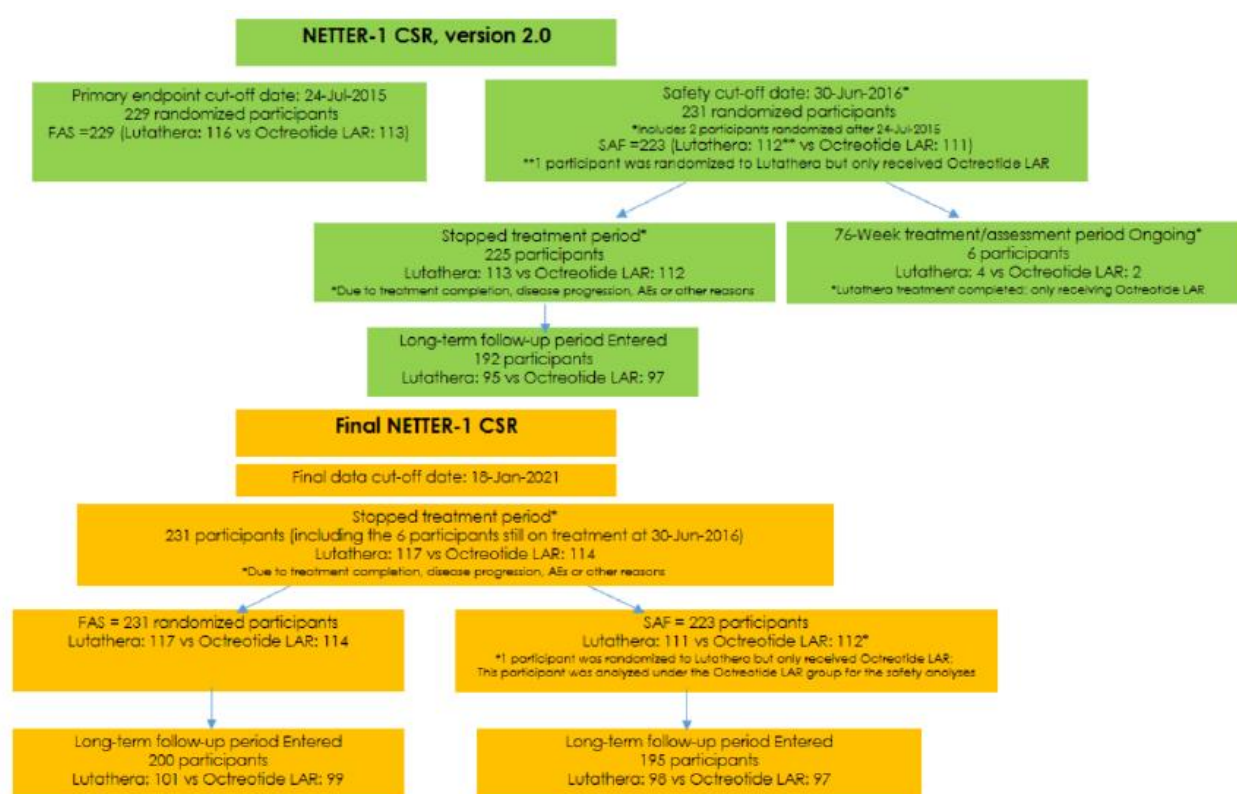


Figure 1 : Flow-chart de l'étude NETTER-1

L'analyse finale de la survie globale (OS), critère de jugement secondaire hiérarchisé, était attendue soit 5 ans après l'inclusion du dernier patient (janvier 2021), soit après la survenue de 158 décès (138 décès à cette date).

A la date du 18 janvier 2021, le suivi médian des patients était de 76,3 mois dans le groupe LUTATHERA ($n = 117$), et 76,5 mois dans le groupe octréotide LP 60mg ($n = 114$).

Deux cents (200) patients ont intégré la période de suivi au long terme (101 dans le groupe LUTATHERA et 99 dans le groupe octréotide).

Pour rappel, le cross-over de patients du groupe OCTREOTIDE LP vers le groupe LUTATHERA n'était pas autorisé durant la phase de traitement (72 semaines).

A partir de la 76^{ème} semaine, les patients pouvaient entrer dans une phase de suivi au long cours de 5 ans durant laquelle ceux du groupe Octréotide pouvaient recevoir un traitement par un radioligand, à la discrétion de l'investigateur. De même, les patients du groupe LUTATHERA pouvaient être traités de nouveau par un radioligand.

Résultats :

→ Effectifs

A la date du cut-off final le 18 janvier 2021, la population FAS (*Full Analysis Set*) était constituée de :

- 117 patients dans le groupe LUTATHERA (dont 101 soit 86,3 % qui ont intégré la période de suivi au long cours) ;
- 114 patients dans le groupe OCTREOTIDE LP (dont 99 soit 86,8 % qui ont intégré la période de suivi au long cours).

→ Principales caractéristiques des patients (analyse finale)

Les principales caractéristiques des patients au cut-off final du 18 janvier 2021 sont présentées dans le tableau ci-dessous. L'âge moyen est de 63,4 ans dans le groupe LUTATHERA, et 64,0 ans dans le groupe OCTREOTIDE LP.

Durant la période de suivi, 37,7 % (n=43) des patients du groupe OCTREOTIDE LP ont été traité par un radioligand, majoritairement par LUTATHERA (n=36, 83,7 %). Dans le groupe LUTATHERA, 15,4 % des patients (n=18) ont été retraité par un radioligand.

Tableau 1 : principales caractéristiques des patients au cut-off final (étude NETTER-1)

	Groupe LUTATHERA + OCTREOTIDE LP (N = 117)	Groupe OCTREOTIDE LP (N = 114)	Total (N = 231)
Age (ans)			
Médian	64,0	64,5	64,0
Moyen (écart-type)	63,4 (9,34)	64,0 (9,80)	63,7 (9,55)
Min-Max	28-84	34-87	28-87
Nombre de patients entrant dans le suivi long terme			
n (%)	101 (86,3)	99 (86,6)	200 (86,6)
Traitements antitumoraux reçus durant la période de suivi : n (%)			
Hormones hypothalamiques (dont analogues de la somatostatine)	58 (49,6)	74 (64,9)	-
Radioligand	18 (15,4)	43 (37,7)	-
Dont LUTATHERA	8 (44,4)	36 (83,7)	-
Agent antinéoplasique*	25 (21,4)	30 (26,3)	-
Traitements antitumoraux reçus après la 1^{ère} progression locale durant la période de suivi			
n (%)	45 (38,5)	53 (46,5)	-
Dont radiopharmaceutiques	16 (13,7)	33 (28,9)	-

* Inclus les inhibiteurs de tyrosine kinase, analogues pyrimidiques, autres agents alkylants.

→ Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses

La survie globale (OS) était un critère de jugement secondaire hiérarchisé, en deuxième position après le taux de réponse globale.

Lors de l'analyse finale, dans la population ITT, la médiane de survie globale a été respectivement de 48 mois dans le groupe LUTATHERA (IC_{95%} : [37,4 ; 55,2]) versus 36,3 mois dans le groupe OCTREOTIDE LP (IC_{95%} : [25,9 ; 51,7]) avec une limite supérieure du HR dépassant le 1, HR=0,84 (IC_{95%} : [0,6 ; 1,17]). Par conséquent, aucune différence sur l'OS n'est donc démontrée entre les deux traitements.

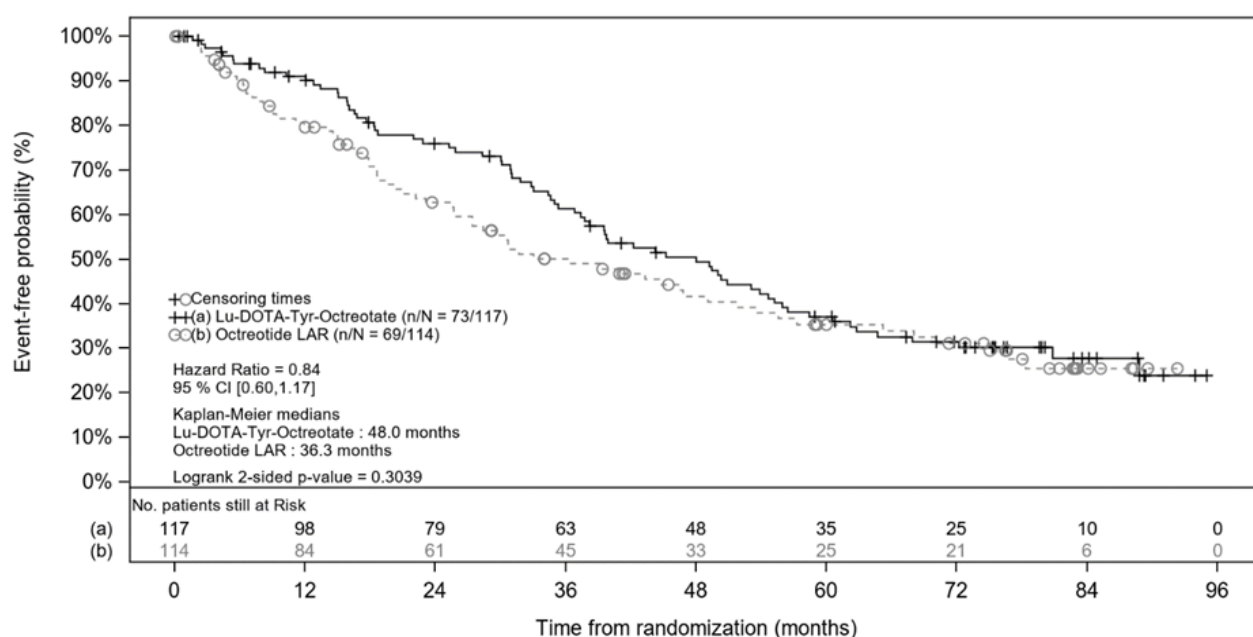


Figure 2. Courbes de survie globale (Kaplan-Meier)

→ Critères de jugement secondaires exploratoires

Le temps médian jusqu'à la seconde progression (SSP2) est un critère secondaire exploratoire dont les résultats sont indiqués à titre informatif.

Au total, 61 patients (52,1 %) dans le groupe LUTATHERA et 64 patients (56,1 %) dans le groupe OCTREOTIDE LP ont connu une seconde progression de la maladie ou sont décédés.

Le SSP2 suggéré par cette analyse était de 45 mois dans le groupe LUTATHERA (IC_{95%} : [39,6 ; 50,4]) et de 23,2 mois dans le groupe OCTREOTIDE LP (IC_{95%} : [18,5 ; 28,4]).

8.2 Qualité de vie

La qualité de vie était un critère de jugement secondaire de l'étude NETTER-1 mesurée avec les questionnaires de qualité de vie de l'EORTC : QLQ-C30 et QLQ G.I.NET21.

Compte tenu du caractère ouvert de cette étude, les données disponibles ne permettent pas de retenir une conclusion fiable sur l'évaluation de la qualité de vie.

8.3 Tolérance

8.3.1 Rappel des données de tolérance précédemment examinées par la Commission (avis du 11/07/2018)

« En date du 30 juin 2016, sur les 231 patients inclus, 6 patients n'ont pas terminé la phase de traitement. Sur les 225 patients pouvant être inclus dans la phase de suivi sur le long terme, seuls 192/225 (85,3 %) ont été inclus. Un total de 18 patients du groupe LUTATHERA n'est pas entré dans la phase de suivi au long terme, 4 sont décédés, 7 ont retirés leur consentement, 2 ont été perdus de vue et pour 5 patients, il s'agissait d'autres raisons. Un total de 15 patients du groupe comparateur n'est pas entré dans la phase de suivi au long terme, 5 sont décédés, 9 ont retirés leur consentement, et 1 a été perdu de vue.

Au cours du suivi au long terme, 101/192 patients (52,6 %) sont allés jusqu'au bout du suivi et 21/192 patients (10,9 %) sont encore en cours de suivi. Un total de 70/192 patients (36,5 %) ont arrêté l'étude :

- 44 étaient dans le groupe comparateur, dont 38/44 patients sont décédés, 2/44 ont retirés leur consentement, et 4/44 ont été perdus de vue.
- 26 étaient dans le groupe LUTATHERA, dont 24/26 sont décédés, et 2/26 ont été perdus de vue.

A la date d'analyse intermédiaire sur l'efficacité du 30 juin 2016, non prévue au protocole, mais réalisée à la demande de la FDA et de l'EMA, 225/231 patients (97,4 %) avaient arrêté le traitement, 113/117 patients (96,6%) dans le groupe LUTATHERA et 112/114 patients (98,2 %) dans le groupe comparateur. La principale cause de l'arrêt du traitement dans le groupe comparateur a été la progression de la maladie avec 64/114 patients (56,1 %) (dans le groupe LUTATHERA : 19/117 patients, 16,2 %), et dans le groupe LUTATHERA la principale cause de l'arrêt du traitement a été la fin prévue de la phase de traitement, chez 46/117 patients (39,3 %) (dans le groupe comparateur: 11/114 patients, 9,6 %).

Dans la population SAF (n = 223), la tolérance a été analysée à partir des données obtenues au 30 juin 2016. Dans le groupe LUTATHERA, 79,3 % (88/112) des patients ont été exposés à plus de 22,2 GBq (> 600mCi). La plupart des patients (84/112 ; 75,7 %) ont reçu 4 administrations de LUTATHERA, amenant à une exposition à une dose moyenne de 29,1 GBq.

Dans le groupe LUTATHERA, 10 patients ont reçu une dose de traitement plus faible pour cause de toxicité, pour 3 patients, la dose a dû être repoussée pour cause de toxicité, et enfin pour 14 patients le traitement a dû être arrêté définitivement.

Les événements indésirables survenus fréquemment chez les patients du groupe LUTATHERA ont été, comparativement au groupe comparateur :

- les nausées : 72/112 patients (64,3 %) versus 13/111 (11,7 %)
- les vomissements : 59/112 patients (52,7 %) versus 11/111 (9,9 %).
- les douleurs abdominales : 29/112 patients (25,9 %) versus 21/111 (18,9 %)
- les diarrhées : 29/112 patients (25,9 %) versus 20/111 (18,0 %).

Plusieurs événements indésirables ont été imputés à l'administration de la solution d'acide aminés, notamment 96 cas de nausées survenus chez 48/112 patients (42,9 %) et 87 cas de vomissement survenus chez 43/112 patients (38,4 %).

Plusieurs patients du groupe LUTATHERA ont présentés une anémie (18/112 ; 16,1 %), une lymphopénie (20/112 ; 17,9 %) et une thrombocytopénie (16/112 ; 14,3 %) tandis que dans le groupe comparateur seul des cas d'anémies ont été rapportées (9/111 ; 8,11 %).

Dans le groupe LUTATHERA, parmi les événements indésirables d'intérêt particulier, des cas d'hématotoxicité (56/112 patients ; 50,0 %), de néphrotoxicité (51/112 patients ; 45,5 %) et de cardiotoxicité (37/112 ; 33,0 %), de cancer secondaire (3/112 patients ; 2,7 %), ont été rapportés.

Ces effets étaient attendus de par le mode d'action de LUTATHERA en tant que radiothérapie interne vectorisée. Dans le groupe comparateur la proportion de patients présentant ces événements était plus faible, notamment concernant l'hématotoxicité (7/111 patients ; 6,3 %) ».

8.3.2 Données actualisées de tolérance issues de l'étude NETTER-1

La population de tolérance était constituée de 223 patients (112 dans le groupe LUTATHERA et 111 dans le groupe OCTREOTIDE LP). Respectivement 98 et 97 patients sont entrés dans la période de suivi long terme.

Au total, 110 patients ont été traités par LUTATHERA. Parmi eux, 75,5% ont été exposés à plus de 22,2 GBq (> 600 mCi).

→ Décès

La survenue du décès (période de traitement ou période de suivi) ainsi que les raisons principales sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : décès et principales causes (cut-off 18/01/2021 – étude NETTER-1)

	Groupe LUTATHERA + OCTREOTIDE LP (N = 112)	Groupe OCTREOTIDE LP (N = 111)	Total (N = 223)
Décès n (%)	70 (63,1)	68 (60,7)	138 (61,9)
Progression de la maladie n (%)	55 (78,6)	54 (79,4)	109 (79,0)
Autres n (%)	15 (21,4)*	14 (70,6)**	19 (21,0)
Survenue du décès : n			
Période de traitement	4	5	9
Période de suivi	66	63	129

* Cause inconnue (n=7), insuffisance hépatique, défaillance multi-organe suite à une obstruction intestinale, altération de l'état général, septicémie fongique post-chirurgie du foie, cancer de l'œsophage, pneumonie, syndrome myélodysplasique, colite infectieuse

** cause inconnue (n=8), déclin fonctionnel (n=2), insuffisance rénale et hépatique aiguë, altération de l'état général, hémorragie cérébrale, insuffisance respiratoire.

→ Evènements indésirables lié au traitement

Depuis le précédent cut-off du 30 juin 2016, aucune nouveau EI considéré comme lié au LUTATHERA n'a été mis en évidence. Un patient a présenté un syndrome myélodysplasique de grade 5 considéré comme lié au traitement et comme cause du décès (répertorié comme une cytopénie réfractaire de grade 4 lors du précédent cut-off).

→ Evènements indésirables d'intérêt particulier (EIIP)

Lors de la précédente évaluation du LUTATHERA, des cas d'hématotoxicité, de néphrotoxicité, de cardiotoxicité et de cancer secondaire ont été rapportés. Ces effets étaient attendus de par le mode d'action de LUTATHERA en tant que radiothérapie interne vectorisée.

Il est à noter que seuls les EIIP considérés comme liés au traitement ont été collectés durant la phase de suivi (excepté pour les cancers secondaires), contrairement à la phase de traitement où la collecte était exhaustive. Aucune nouvelle hématotoxicité, hémopathies malignes secondaires, néphrotoxicité ou cardiotoxicité n'a été détectée depuis le précédent cut-off du 30/06/2016.

Concernant les tumeurs solides secondaires, 3 patients du groupe LUTATHERA ont présenté 5 nouvelles tumeurs au total sur la période allant du 30 juin 2016 au 18 janvier 2021 :

- un adénocarcinome oesophagien d'issue fatale,
- un mélanome, un carcinome basocellulaire et un carcinome épidermoïde de la peau considérées de sévérité de grade 2 et résolues pour un patient,
- un carcinome épidermoïde de grade 2 résolu.

8.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) et des PSUR

Le PGR n'a pas été modifié depuis la dernière évaluation de LUTATHERA :

Risques importants identifiés	– Dysfonctionnement rénal (néphropathie radio-induite, insuffisance rénale, détérioration mineure de la fonction rénale, etc...) – Myélosuppression / cytopénies (immédiate hématotoxicité) – Syndrome myélodysplasique (SDM) / leucémie aiguë (LA) (hématotoxicité retardée) – Hypogonadisme, dysfonctionnement sexuel, – Interaction médicamenteuse avec somatostatine et les analogues à la somatostatine
Risques importants potentiels	– Crises hormonales résultant de la lyse des cellules tumorales – Hépatotoxicité – Radiotoxicité incluant l'exposition du personnel médical et l'exposition accidentelle.
Informations manquantes	– Exposition aux rayonnements durant l'allaitement, – Exposition aux rayonnements de patients insuffisants rénaux, – Exposition aux rayonnements des patients insuffisants hépatiques sévères, – Malignités secondaires (tumeurs solides) – Tolérance sur le long terme

Le dernier PSUR couvrant la période du 20 juin 2020 au 19 décembre 2020 n'a pas mis en évidence de nouveaux signaux de tolérance.

Concernant le risque de survenue de cancers secondaires, une étude PASS (étude SALUS) est actuellement en cours de recrutement. Il s'agit d'un registre international dont l'objectif est le suivi jusqu'à 7 ans de patients atteints de PNE intestinales bien différenciées exposés à LUTATHERA. Les résultats sont attendus pour 2026.

8.4 Résumé & discussion

Il s'agit d'une réévaluation, à la demande du laboratoire, de LUTATHERA (¹⁷⁷Lutécium oxodotréotide), solution à diluer pour perfusion, dans le traitement des tumeurs neuroendocrines (TNE) intestinales inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes.

La Commission avait demandé à réévaluer LUTATHERA aussitôt que les résultats actualisés de l'étude NETTER-1 seraient disponibles, notamment concernant la survie globale et la tolérance, afin de confirmer l'ASMR attribuée.

La demande repose donc sur les données actualisées de l'étude NETTER-1 de survie globale et de tolérance à la date du 18 janvier 2021.

→ Efficacité

Lors de l'analyse finale, dans la population ITT, aucune différence n'a été observée sur la médiane de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) entre les deux groupes : 48 mois dans le groupe LUTATHERA (IC_{95%} : [37,4 ; 55,2]) versus 36,3 mois dans le groupe OCTREOTIDE LP (IC_{95%} : [25,9 ; 51,7]), HR=0,84 (IC_{95%} : [0,6 ; 1,17]).

→ Tolérance

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence depuis la précédente évaluation de LUTATHERA en 2018. Le PGR est toujours en cours.

→ Discussion

Les résultats obtenus dans l'étude comparative NETTER-1 ont démontré la supériorité d'efficacité de LUTATHERA associé à l'octréotide LP 30 mg par rapport à l'octréotide LP 60 mg uniquement en termes de survie sans progression, dans une étude réalisée en ouvert. Aucune différence sur la survie globale n'a été démontrée, même sur les données finales. Il est à noter que la majorité des patients du groupe Octréotide ont bénéficié d'un traitement par radioligand, principalement par LUTATHERA, durant la période de suivi.

Les TNE sont généralement d'évolution lente, et une amélioration importante de la survie sans progression est considéré comme un critère cliniquement pertinent.

Les données complémentaires de tolérance n'ont pas mis en évidence de nouveau signal. Le risque de cancers secondaires, inhérent au mécanisme d'action de LUTATHERA, continue à être surveillé au travers du PGR et de l'étude post-inscription SALUS.

En conséquence, LUTATHERA contribue à apporter une réponse au besoin médical partiellement couvert dans les TNE intestinales inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine.

Par ailleurs, il est attendu un impact sur l'organisation des soins, par rapport aux alternatives disponibles étant donné les contraintes de radioprotection liées aux caractéristiques du médicament radiopharmaceutique ainsi que la co-administration d'une perfusion hyperosmolaire d'acides aminés.

8.5 Programme d'études

8.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
SALUS (PASS)	Registre international ayant pour objectif d'évaluer la sécurité au long-terme de LUTATHERA utilisé dans le traitement des TNE-GEP non ré-sécables ou métastatiques positives aux récepteurs de la somatostatine ainsi que le risque d'incidence de malignité secondaire. Ce registre longitudinal permet une observation des patients sur une durée maximale de 7 ans	2026

8.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
NETTER-2	Etude de Phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert	2024

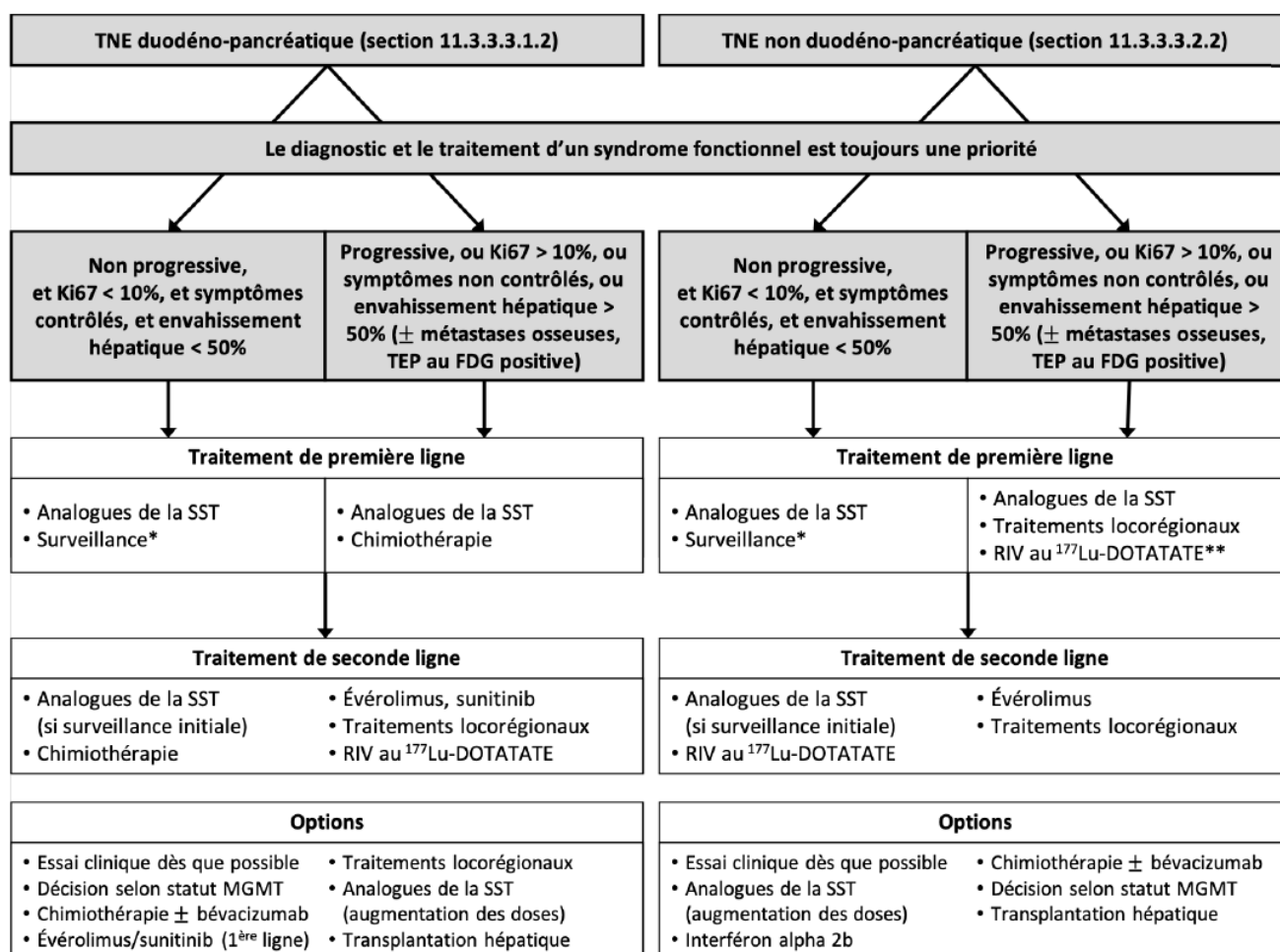
Evaluer l'efficacité et la tolérance de LUTATHERA en association avec octréotide LP 30 mg à haute dose (60 mg) **en première ligne dans le traitement des TNE GEP agressives de grades G2 et G3 par rapport à un traitement par octréotide LP 60 mg.**

Les patients naïfs de tout traitement par analogue de la somatostatine (AS) comme ceux préalablement traités avant progression peuvent entrer dans l'étude.

9. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de première intention de ces tumeurs réside dans la chirurgie. Lorsque celle-ci est impossible (stade avancé ou métastatique), la prise en charge diffère selon l'origine et les caractéristiques de la tumeur.

Lorsque la tumeur devient progressive et fonctionnelle, un traitement est systématiquement instauré après discussion en RCP spécialisée (réseau national spécifique RENATEN, labellisé par l'INCa), notamment en cas de métastases en progression, ou d'hypersécrétion hormonale non contrôlée malgré un traitement symptomatique, ou d'un volume tumoral élevé⁸.



* 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

Figure 3 : Algorithme de prise en charge des TNE digestives

➔ TNE duodéno-pancréatiques métastatiques, inopérables⁴

Les traitements de 1^{ère} ligne recommandés dans le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) de 2020 sont :

- les analogues de la somatostatine [ASST] (octréotide LP, lanréotide) pour la gestion du syndrome sécrétoire et celle du volume tumoral lorsque celui-ci n'est pas trop élevé ;
- un protocole de chimiothérapie (en cas de progression rapide et/ou métastases symptomatiques malgré un traitement bien conduit, ou en vue d'une réduction tumorale pour une chirurgie secondaire) notamment par streptozocine⁹ + 5-fluorouracile, dacarbazine (DETICENE) + 5-fluorouracile ou témozolomide (TEMODAL) + capécitabine¹⁰.

En 2^{ème} ligne et plus :

- la chimiothérapie est à réenvisager au cas par cas ;
- une thérapie ciblée avec sunitinib ou évérolimus ;
- la chimio-embolisation intra-artérielle hépatique (CEIAH) est envisagée si la maladie est prédominante au niveau hépatique
- la RIV (Radiothérapie Interne Vectorisée)

Les ASST à des doses augmentées ou à des intervalles réduits peuvent être utilisés chez les patients progressant après une stabilisation prolongée sous ASST en première ligne (option thérapeutique). Les protocoles de chimiothérapie tels que FOLFOX, FOLFIRI ou GEMOX sont également des options thérapeutiques. La transplantation hépatique peut être envisagée dans des cas spécifiques où les métastases hépatiques sont diffuses, non résécables, non ou très lentement évolutives, avec un Ki bas et chez des patients jeunes.

➔ TNE iléales métastatiques, inopérables⁴

Dans le cas d'une maladie minime ou non mesurable, chez des patients asymptomatiques ayant un envahissement hépatique < 50%, et si le risque évolutif est évalué comme faible, la surveillance est envisagée.

En 1^{ère} ligne, en cas de progression et/ou métastases symptomatiques malgré un traitement bien conduit, et/ou d'envahissement hépatique > 50% et/ou Ki67 > 10% :

- les ASST sont recommandés en cas de progression lente (grade B de recommandation) ;
- la CEIAH est envisageable si la maladie est principalement hépatique (grade C) ;
- *la RIV dans des situations particulières et relativement rares dans lesquelles le volume tumoral est très important, et/ou les symptômes ne sont pas contrôlés, en association avec les ASST (grade : accord d'experts)*

En 2^{ème} ligne et plus :

- la RIV est recommandée (grade A) ;
- la thérapie ciblée à base d'évérolimus, dont l'activité antitumorale a été suggérée dans les TNE intestinales fonctionnelles.
- Les protocoles de chimiothérapie, recommandés en 1^{ère} ligne dans les TNE pancréatiques notamment, est une option thérapeutique d'après le TNCD 2020 en cas de contre-indication ou d'échec des autres modalités de traitement, notamment en cas de progression rapide avec un indice Ki67 élevé (grade C). La chimio-sensibilité des TNE de l'intestin grêle reste faible .
- L'interféron alpha est à envisager en cas de contre-indication ou d'échec des autres traitements (notamment en cas de syndrome sécrétoire persistant malgré les ASST).
- Le bévacizumab est également cité comme option (grade C), mais les résultats n'ont pas été confirmés.

Place de LUTATHERA dans la stratégie thérapeutique :

La Commission rappelle que la mise en place du traitement par LUTATHERA (¹⁷⁷Lutécium oxodotréotide) doit être discutée dans le cadre des réunions de concertations pluridisciplinaires régionales dans le cadre du réseau national spécifique aux TNE, RENATEN, labellisé par l'INCa.

La prise en charge des TNE intestinales consiste en la gestion du syndrome tumoral, mais également en celle du syndrome sécrétoire possiblement associé, qui impacte de façon importante la qualité de vie et la morbidité des patients.

Compte-tenu des données actualisées de l'étude NETTER-1, qui ne montrent pas de nouveau signal de tolérance préoccupant, et malgré l'absence de bénéfice démontrée sur la survie globale, la radiothérapie interne vectorisée avec LUTATHERA reste un traitement de 2^{ème} ligne, après progression de la maladie avec octréotide. Cette thérapie est envisagée en 1^{ère} ligne de traitement après discussion en RCP dans des cas particuliers de patients présentant des tumeurs d'emblée progressives ou avec une masse tumorale hépatique importante (> 50 %).

Faute de données comparatives, la place de la RIV par rapport à l'évérolimus n'est pas connue.

LUTATHERA doit être coadministré avec une solution hyperosmolaire d'acides aminés. En raison de la sécrétion prolongée de sérotonine issue des TNE, susceptible d'altérer les valves cardiaques (rétrécissement des valves du cœur droit), la co-administration de cette solution peut entraîner une surcharge hydrosodée brutale pouvant amener à une décompensation aigue sur ce cœur altéré. Lors du bilan pré-thérapeutique initial des TNE digestives, le TNCD recommande la réalisation d'une échographie cardiaque chez les patients présentant un syndrome carcinoïde ou une élévation des taux urinaires de 5HIAA (acide 5-hydroxyindolacétique, catabolite principal de la sérotonine) afin d'analyser l'état des valves cardiaques.

Il est rappelé que LUTATHERA est un médicament radiopharmaceutique qui nécessite le respect des règles de radioprotection.

10. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

10.1 Service Médical Rendu

- ➔ Les tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques, en particulier intestinales et lorsqu'elles sont métastatiques, sont des maladies graves pouvant engager le pronostic vital.
- ➔ La spécialité LUTATHERA (¹⁷⁷Lutécium oxodotréotide) est un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de première ou deuxième ligne dans les TNE intestinales métastatiques, progressives, bien différenciées (G1, G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques,
- l'incidence des TNE-GEP d'environ 1,1/100 000 chez l'homme et 0,9/100 000 chez la femme,
- du besoin médical de disposer de médicaments démontrant leur supériorité sur les thérapies conventionnelles en termes de survie globale et de qualité de vie chez ces patients,

- l'impact démontré de LUTATHERA en termes de survie sans progression par rapport à octréotide LP 60 mg et donc de la réponse apportée au besoin médical partiellement couvert,
- l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie et sur la mortalité,
- l'impact sur l'organisation des soins par rapport aux alternatives disponibles étant donné les contraintes de radioprotection liées aux caractéristiques du médicament radiopharmaceutique ainsi que la co-administration d'une perfusion hyperosmolaire d'acides aminés,

LUTATHERA ($^{177}\text{Lutécium}$ oxodotrétotide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LUTATHERA ($^{177}\text{Lutécium}$ oxodotrétotide) reste important dans le traitement des tumeurs neuroendocrines intestinales inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes.

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité sur la survie sans progression de LUTATHERA, en association à l'octréotide LP 30 mg, par rapport à l'octréotide LP 60 mg seul, comparateur cliniquement pertinent (médiane non atteinte dans le groupe LUTATHERA, en association à l'octréotide LP 30 mg et de 8,5 mois dans le groupe comparateur ; HR = 0,18 ; IC_{95%} = [0,11 ; 0,29] ; p<0,0001),
- le contexte de ces pathologies qui regroupe notamment des formes à évolution lente, et dont la survie sans progression peut être considérée comme un critère cliniquement pertinent eu égard à la quantité d'effet notée dans l'étude NETTER-1,
- la survie prolongée, le maintien de la qualité de vie est un objectif thérapeutique important et le contrôle de la maladie, syndrome tumoral et sécrétoire, est susceptible d'y contribuer ;
- et malgré l'absence de différence en termes de survie globale entre les 2 groupes de traitement dans le cadre de l'analyse finale (médiane de survie globale de 48 mois dans le groupe LUTATHERA (IC_{95%} : [37,4 ; 55,2]) versus 36,3 mois dans le groupe octréotide (IC_{95%} : [25,9 ; 51,7]), HR=0,84 (IC_{95%} : [0,6 ; 1,17]),
- les données complémentaires de tolérance ne mettant pas en évidence de nouveau signal préoccupant,
- du besoin médical à disposer d'alternatives efficaces, et bien tolérées,

la Commission considère que LUTATHERA ($^{177}\text{Lutécium}$ oxodotrétotide) conserve une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'octréotide LP 60 mg administré seul, dans le traitement des tumeurs neuroendocrines intestinales inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes.

10.3 Population cible

La population cible de LUTATHERA ($^{177}\text{Lutécium}$ oxodotrétotide) est celle des adultes atteints de tumeurs neuroendocrines intestinales inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine.

D'après les données du registre épidémiologique nord-américain SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) repris dans l'article de Dasari A. et al¹¹, l'incidence des TNE-GEP est d'environ 3,56/100 000 et celle des TNE intestinales est estimée à 1,6/100 000. Après extrapolation à partir des données démographiques de la population française au 1er janvier 2022¹², cela représente environ 1 085 nouveaux cas par an.

Il n'existe pas de donnée sur les caractéristiques spécifiques des TNE intestinales, néanmoins, celles-ci peuvent être approchées avec les données portant sur l'ensemble des TNE : environ la moitié des TNE sont métastatiques ou non résécables au moment du diagnostic et environ 85 % sont bien différenciées^{26,27}. Sur ces bases, il y aurait environ 460 patients avec une TNE intestinale inopérable ou métastatique et bien différenciée (G1 et G2).

Il n'est pas possible d'estimer précisément parmi ces 460 patients, ceux qui auraient des tumeurs progressives et exprimant des récepteurs à la somatostatine, il s'agit donc d'une surestimation.

Au total, la population cible de LUTATHERA (¹⁷⁷Lutécium oxodotréotide) serait au maximum de **460 patients**.

11. Autres Recommandations de la Commission

La Commission recommande que la mise en place du traitement par LUTATHERA (¹⁷⁷Lutécium oxodotréotide) soit discutée dans le cadre des réunions de concertations pluridisciplinaires régionales dans le cadre du réseau national spécifique aux TNE, RENATEN, labellisé par l'INCa.

¹¹ Dasari A. et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncology* 2017;3(10):1335-1342.

¹² Données INSEE au 1^{er} janvier 2022.

12. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 26 juillet 2021. Date d'examen et d'adoption : 29 juin 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'utilisateurs)	Oui
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion Boîte de 1 flacon de 20,5 à 25 mL (CIP : 34009550443 3 8)
Demandeur	ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	26/09/2017 (procédure centralisée) Date des rectificatifs et teneur : – 25/03/2019 : inclusion d l'analyse de qualité de vie dans le RCP – 21/01/2021 : modifications sections Posologie, Mises en garde spéciales et précaution d'emploi, ... – Août 2021 : CSR final NETTER-1, ajout du syndrome de lyse tumorale dans la section 4.4 PGR, mise en place d'une étude PASS (étude SALUS)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date de désignation : 31/01/2008), Médicament radiopharmaceutique ¹³ réservé à certains spécialistes Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) ATU nominatives octroyées à partir du 26/11/2013 dans tous les types de TNE puis ATU de cohorte du 23/04/2015 à août 2019 uniquement dans les TNE de l'intestin moyen. Examen compagnon: imagerie positive des récepteurs à la somatostatine – Spécialité SOMAKIT TOC (cf. avis de la Commission de la Transparence en date du 19 Juillet 2017), inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.
Code ATC	V10XX04 Lutécium (177 Lu) oxodotréotide

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

¹³ Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être délivrés qu'à des personnes qualifiées. Ils ne peuvent être délivrés qu'à des praticiens ayant obtenu l'autorisation spéciale prévue à l'article R1383-24 du Code de la Santé Publique.