

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

177 Lutécium oxodotrétotide

LUTATHERA 370 MBq/mL,

Solution pour perfusion

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 21 septembre 2022

- Tumeurs neuroendocrines
- Secteur : Hôpital

L'essentiel

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

Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à la stratégie thérapeutique.

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 pancréatiques 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 non comparatives issues de l'étude de phase II OCLURANDOM et de l'étude de phase IV NETTER-R suggérant l'efficacité de LUTATHERA ;
- d'un bénéfice en survie sans progression qui reste à confirmer dans une étude randomisée ;
- du recul d'utilisation de cette spécialité dans les TNE intestinales ;
- du profil de tolérance acceptable et connu de cette spécialité,

la Commission considère que LUTATHERA ($^{177}\text{Lutécium}$ oxodotrétotide) est un traitement de 2^{ème} ligne dans le traitement des TNE pancréatiques, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine.

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

Le risque hématotoxique est à surveiller surtout chez les patients ayant préalablement été exposés aux protocoles de chimiothérapies à base d'alkylants.

Recommandations particulières

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

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR, de l'ASMR, à la demande du laboratoire
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"> - 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 somatostatine chez les adultes. » - Périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation¹: Traitement des TNE pancréatiques inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes.
SMR	IMPORTANT dans le traitement des TNE pancréatiques inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes.
ASMR	La Commission de la Transparence considère, qu'en l'état actuel du dossier, LUTATHERA (¹⁷⁷Lutécium oxodotréotide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'une tumeur neuroendocrine pancréatique inopérable ou métastatique, progressive, bien différenciée (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine.
ISP	LUTATHERA (¹⁷⁷ Lutécium oxodotréotide) n'est pas susceptible d'avoir d'impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>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 dans le cadre du réseau national spécifique aux TNE, RENATEN, labellisé par l'INCa.</p> <p>La prise en charge des TNE pancréatiques 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.</p> <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données non comparatives issues de l'étude de phase II OCLURANDOM et de l'étude de phase IV NETTER-R suggérant l'efficacité de LUTATHERA ; - d'un bénéfice en survie sans progression qui reste à confirmer dans une étude randomisée ; - du recul d'utilisation de cette spécialité dans les TNE intestinales ; - du profil de tolérance acceptable et connu de cette spécialité, <p>la Commission considère que LUTATHERA est un traitement de 2^{ème} ligne dans le traitement des TNE pancréatiques, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine.</p> <p>Faute de données comparatives, la place de la RIV n'est pas connue par rapport au sunitinib ou à l'évérolimus.</p> <p>Le risque hématotoxique est à surveiller surtout chez les patients ayant préalablement été exposés aux protocoles de chimiothérapies à base d'alkylants.</p>

¹ Ce périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation correspond au périmètre précédemment non retenu par la commission pour l'octroi d'un avis favorable au remboursement (SMR insuffisant, avis du 11 juillet 2018).

Population cible

Au maximum 230 patients

Sommaire

1. Contexte	6
2. Indications	6
3. Posologie	7
4. Besoin médical	7
5. Comparateurs cliniquement pertinents	9
5.1 Médicaments	9
5.2 Comparateurs non médicamenteux	10
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	11
7. Rappel des précédentes évaluations	11
8. Analyse des données disponibles	12
8.1 Efficacité	12
8.2 Qualité de vie	16
8.3 Tolérance	16
8.4 Résumé & discussion	18
8.5 Programme d'études	19
9. Place dans la stratégie thérapeutique	20
10. Conclusions de la Commission	22
10.1 Service Médical Rendu	22
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	22
10.3 Population cible	23
11. Autres Recommandations de la Commission	23
12. Informations administratives et réglementaires	24

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 – Septembre 2022

1. Contexte

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

Dans son avis d'inscription du 11 juillet 2018², la Commission avait octroyé à LUTATHERA (¹⁷⁷Lutécium oxodotréotide) 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 somatostatine chez les adultes, et un **SMR insuffisant dans les TNE non intestinales, incluant les TNE pancréatiques**.

Cette spécialité agit par radiothérapie interne vectorisée (RIV), en se liant spécifiquement aux récepteurs 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 normale^{Erreur ! Signet non défini.}.

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 somatostatine chez les adultes. »

Périmètre de la réévaluation

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

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

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

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. [...] »

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 (proportions non connues).

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.

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.

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_controle-du-syndrome-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.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

Le périmètre de remboursement de la spécialité LUTATHERA est restreint par rapport à l'AMM, et ne concerne que les **TNE pancréatiques**.

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

- Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les TNE progressives.

Inhibiteurs de tyrosine kinase (thérapies ciblées)

AFINITOR (évérolimus) Novartis Pharma	Non	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 gastrointestinale ou pulmonaire non résécables ou métastatiques, bien différenciées (Grade 1 ou Grade 2), non fonctionnelles, en progression chez l'adulte.	Oui
SUTENT (sunitinib) Pfizer	Non	Traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET) non résécables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie chez l'adulte.	21/09/2011	Modéré	ASMR V dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie 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 pancréatiques. Il s'agit notamment de DETICENE (dacarbazine) du Laboratoire Medac, TEMODAL (témozolomide) du laboratoire Schering-Plough, ZANOSAR (Streptozocine) du laboratoire Keocyt, qui peuvent être associés au 5-fluorouracile.

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 pancréatiques.

Conclusion : Les comparateurs cliniquement pertinents de LUTATHERA 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	Celle de l'AMM
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	Non	Non applicable
Belgique	Oui	Celle de l'AMM (01/09/2022)
Espagne	Oui	Celle de l'AMM
Italie	Oui	Celle de l'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 somatostatine chez les adultes.
SMR	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Important dans les TNE intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de 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

ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	« TNE non intestinales : Compte tenu de l'absence de donnée versus les comparateurs cliniquement pertinents alors que cette comparaison était possible, la radiothérapie interne vectorisée avec LUTATHERA n'a pas de place en l'état actuel des données dans la stratégie thérapeutique. »

8. Analyse des données disponibles

L'examen initial (avis CT du 11 juillet 2018²) de la spécialité LUTATHERA (¹⁷⁷Lutécium oxodotrétotide) dans le traitement des patients adultes atteints de TNE-GEP inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de 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.

Il est à noter que les patients atteints d'une TNE non intestinale, et plus précisément pancréatique n'étaient pas représentés dans l'étude NETTER-1. Les seules données sur ces patients provenaient de l'étude **ERASMUS**, non comparative, de phase I/II ayant évalué l'efficacité et la tolérance de LUTATHERA en monothérapie dans une population hétérogène en termes d'étiologie de la TNE (TNE de l'œsophage et de la partie antérieure du tube digestif, TNE de l'intestin moyen et de l'intestin postérieur, TNE pancréatiques, TNE bronchiques, TNE d'origine inconnue, autres tumeurs, paragangliomes, carcinomes de la thyroïde, tumeurs de type inconnu).

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation dans les **TNE pancréatiques** sont :

- les résultats de l'étude NETTER-R, étude de phase IV non-interventionnelle, rétrospective, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de LUTATHERA chez 110 patients ayant une TNE pancréatique et inclus dans des programmes d'accès compassionnel ou précoce ;
- les données préliminaires de l'étude institutionnelle OCLURANDOM, étude de phase II, non comparative (bras de contrôle interne SUTENT (sunitinib) ayant évalué l'efficacité et la tolérance de LUTATHERA chez des patients ayant une TNE pancréatique bien différenciée, inopérable ou métastatique, et progressive.

8.1 Efficacité

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

Les patients atteints d'une TNE pancréatique n'étaient pas représentés dans l'étude comparative de phase III NETTER-1, mais dans l'étude ERASMUS, dans laquelle ils représentaient 27,3% de l'effectif (n=331).

« L'étude ERASMUS est une étude non comparative, en ouvert, réalisée aux Pays-Bas entre janvier 2000 et décembre 2012 qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du Lutécium (¹⁷⁷Lu) oxodotrétotide (LUTATHERA) en monothérapie chez les patients ayant différentes localisations de sites primitifs (tumeurs neuro endocrines et non endocrines) surexprimant les récepteurs à la somatostatine. »

« Dans la population où les données sur la tumeur étaient disponibles à l'inclusion (578 patients sur 1 214), le taux de réponse objective (ORR) a été de 42,7 % (247/578 patients ; IC 95 % = [38,7 ; 46,9]) avec une durée médiane de réponse de 12,2 mois (IC 95 % = [11,1 ; 16,3]).

Les données d'ORR et les durées médianes de réponse par type de TNE-GEP22, sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4: Taux de réponse objective (ORR) et durées médianes de réponse dans les TNE-GEP, dans la population où les données sur la tumeur étaient disponibles à l'inclusion

Type tumoral	Patients		Taux de réponse objective (ORR**)		
	N	NE*	N	%	95% IC
TNE œsophage et partie antérieure du tube digestif	12	0	7	58,3	27,7 ; 84,8
TNE intestin moyen	218	4	70	32,1	26,0 ; 38,7
TNE intestin postérieur	13	0	6	46,2	19,2 ; 74,9
TNE pancréatiques	169	2	108	63,9	56,2 ; 71,1

*NE : non évaluable, **Taux de réponse objective (ORR) = réponse complète (RC) + réponse partielle (PR)

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

8.1.2.1 Etude OCLURANDOM

→ Descriptif de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II non comparative conduite dans 15 centres en France, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de LUTATHERA chez des patients atteints d'une TNE pancréatique, inopérable ou métastatique, progressive et ayant reçu au moins une première ligne de traitement quelle qu'ait été cette première ligne de traitement (chimiothérapie limitée à une seule ligne de traitement, analogues de la somatostatine, inhibiteur de tyrosine kinase).

La méthodologie de l'étude prévoyait un groupe contrôle interne (groupe sunitinib¹¹) et une randomisation des patients. **Il est à noter qu'aucune comparaison n'était prévue au protocole.** La randomisation permettait de s'assurer de la comparabilité des groupes à l'inclusion. Une stratification selon l'envahissement hépatique (> 25% ou ≤ 25%), l'indice Ki67 (> 10% ou ≤ 10%), le nombre de traitements antérieurs reçus (≥2 ou <2) et le fait d'avoir reçu une chimiothérapie à base de cytotoxiques a également été réalisée.

Le groupe sunitinib a permis de poser une hypothèse d'efficacité minimale : médiane de survie sans progression (SSP) de 8 mois soit un taux de SSP à 12 mois de 35 %. La deuxième hypothèse concernant l'efficacité dans le groupe OCLU [LUTATHERA] était que ce traitement permettrait d'allonger la médiane de SSP à 16 mois (soit un taux de SSP à 12 mois de 60%). De ce fait, 40 patients dans chaque groupe devaient être inclus. Si au moins 19 patients du groupe OCLU ne montraient aucune progression, l'hypothèse d'une efficacité de LUTATHERA serait vérifiée.

Le recrutement des patients a eu lieu entre le 13 février 2015 et le 16 juillet 2020.

L'ensemble des patients recevaient un traitement concomitant à base d'analogues de la somatostatine à doses fixes.

L'analyse du critère de jugement principal (SSP) a été réalisée dans la population ITT. La survie globale était un critère de jugement secondaire non hiérarchisé dont l'analyse sera 5 ans après que soit intervenue l'inclusion du dernier patient soit en juillet 2025.

¹¹ Dose journalière de 37,5 mg, par voie orale en conformité avec sa posologie AMM jusqu'à progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité,

→ Effectifs et caractéristiques des patients

Au total, 84 patients ont été randomisés dans l'étude, 41 dans le groupe OCLU (LUTATHERA) et 43 dans le groupe sunitinib.

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques sont présentées dans le tableau ci-dessous.

La moyenne d'âge des patients inclus était de 61,5 ans, avec une légère majorité de femmes. Plus de la moitié des patients avaient un indice Ki67 $\leq 10\%$, un envahissement hépatique qui ne dépassait pas 25 %, et des métastases hépatiques (plus de 90 %). Un peu moins de la moitié des patients avaient reçu une précédente ligne de traitement à base de chimiothérapie, et plus des deux tiers un traitement par analogues de la somatostatine.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude OCLURANDOM

	Groupe OCLU (N = 41)	Groupe sunitinib (N = 43)	Total (N = 84)
Age, ans			
Moyenne (écart-type)	60,8 (11,1)	62,1 (9,0)	61,5 (10,0)
Médiane	62,5	62,9	62,7
Sexe			
Homme	21 (51,2%)	19 (44,2%)	40 (47,6%)
Femme	20 (48,8%)	24 (55,8%)	44 (52,4%)
Localisation de la tumeur primitive, n (%)			
Tête du pancréas	11 (26,8)	8 (19,5)	19 (23,2)
Corps et/ou queue du pancréas	29 (70,7)	33 (80,5)	62 (75,6)
Inconnue	1 (2,4)	0	1 (1,2)
Temps écoulé entre le diagnostic et la randomisation (n=79)			
Moyenne (écart-type)	4,4 (4,2)	4,5 (3,5)	4,4 (3,8)
Médiane	3,0	3,4	3,3
Indice Ki67			
$\leq 10\%$	26 (63,4)	27 (62,8)	53 (63,1)
$> 10\%$	15 (36,6)	16 (37,2)	31 (36,9)
Envahissement hépatique			
$\leq 25\%$	23 (56,1)	26 (60,5)	49 (58,3)
$> 25\%$	18 (43,9)	17 (39,5)	35 (41,7)
Lignes antérieures de traitement			
Nombre de lignes de traitement systémique			
1	24 (58,5)	24 (55,8)	48 (57,1)
2	14 (34,1)	15 (34,9)	29 (34,5)
3	2 (4,9)	3 (7,0)	5 (6,0)
4	1 (2,4)	1 (2,3)	2 (2,4)
Chimiothérapies, n (%)			
Everolimus (inhibiteur de tyrosine kinase)	6 (14,6)	11 (25,6)	17 (20,2)

→ Critères de jugement principal (lecture centralisée)

A la date du 30 juin 2021, les durées médianes de suivi des patients ont été similaires entre les 2 groupes, s'établissant respectivement à 40,3 mois (IC90%, 31,9 ; 48,0) dans le groupe OCLU et à 38,6 mois (IC90%, 31,6 ; 43,1) dans le groupe sunitinib.

A cette date, le taux de SSP à 12 mois était de 80,5% IC90% : [67,5 ; 89,9] dans le groupe OCLU. Prenant l'hypothèse de départ (si 19 patients ou plus ne montraient aucune progression, LUTATHERA serait alors considéré comme efficace), **les résultats observés valident la poursuite de développement clinique pour une phase III.**

Les résultats finaux de SSP et de survie globale sont attendus pour la seconde partie de l'année 2025.

8.1.2.2 Etude NETTER-R

→ Descriptif de l'étude

L'étude NETTER-R est une étude internationale, multicentrique, non interventionnelle, consistant en la constitution d'un registre rétrospectif de patients européens traités par LUTATHERA conformément à son AMM ou dans le cadre d'un accès compassionnel.

Le recueil des données était issu de dossiers médicaux sous version papier ou électronique relatives à des patients atteints de TNE pancréatiques inopérables ou métastatiques, bien différenciées (grades G1 et G2), surexprimant les récepteurs à la somatostatine, progressives ayant reçu un traitement par LUTATHERA à compter des années 2011- 2012 dans des centres experts français, anglais et espagnols.

L'étude s'est déroulée entre le 31/10/2018 et le 27/10/2020. Les patients devaient tous avoir bénéficié d'une RIV par LUTATHERA et être atteint d'une TNE pancréatique inopérable ou métastatique progressive. La tumeur devait être bien différenciée, exprimer des récepteurs à la somatostatine, et pouvait être fonctionnelle ou non.

→ Effectifs et caractéristiques des patients

Au total, 110 patients ont été inclus dans l'étude rétrospective non interventionnelle, et 84 d'entre eux ont reçu un traitement complet par LUTATHERA. L'âge moyen des patients était de 58 ans.

Trente-trois patients (30%) avaient une TNE pancréatique fonctionnelle (14 données manquantes), 105 patients (95,5%) avaient des métastases hépatiques. En ce qui concerne les traitements antérieurs, 68 patients (61,8%) avaient précédemment reçu un traitement par chimiothérapie, 77 (70%) un traitement par analogues de la somatostatine, et 42 par un inhibiteur de la tyrosine kinase (évérolimus ou sunitinib).

→ Résultats

Au vu de la méthodologie de l'étude (étude rétrospective, non comparative), les résultats sont présentés succinctement, à titre d'information.

Critères de jugement principal

La survie sans progression (SSP) était évaluée par l'investigateur local selon les critères RECIST 1.1. Sur les 62 patients évaluable après inclusion par le critère RECIST 1.1, il a été trouvé 41 évènements (66,1%) dont 32 progressions de la maladie et 9 décès en l'absence de progression confirmée. La médiane de SSP a été établie à 24,8 mois (IC_{95%}: 17,5; 34,5).

8.2 Qualité de vie

La qualité de vie était un critère de jugement secondaire de l'étude NETTER-R et de l'étude OCLURANDOM.

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 Nouvelles données de tolérance

8.3.2.1 Etude OCLURANDOM

Sur les 84 patients inclus, les EI les plus fréquemment observés dans le groupe OCLU étaient l'anémie de grade 1 (40%), des douleurs abdominales de grades 1 et 2 (respectivement 10% et 15% des patients), la fatigue de grades 1 & 2 (respectivement 54 % et 15% des patients), des pertes d'appétit de grade 1 chez 24 % des patients.

Il est à noter que deux cas de cancers secondaires sont survenus (cancer basocellulaire pendant la période de traitement, et thymome diagnostiqué après progression et avant de l'instauration d'un nouveau traitement anticancéreux). Les données fournies par le laboratoire ne précisent pas si ces EI étaient considérés comme liés au traitement ou non.

8.3.2.2 Etude NETTER-R

Les 110 patients ont été exposés pour 72 d'entre eux (65,5%) à plus de 720 mCi. 70 patients ont reçu 4 doses de traitement, comme le préconise l'AMM.

Le recueil des événements indésirables (EI) n'est pas exhaustif du fait du recueil rétrospectif réalisé dans les dossiers des patients. Il est à noter que 71,8% des patients ont connu au moins un EI, et qu'il a été de grades ≥ 3 pour 33 patients.

A la fin de la collecte de données, 55 patients étaient encore en vie, et 55 patients étaient décédés. Dans la majorité des cas, la cause du décès était la progression de la maladie (n=29 ;52,7%). Cinq patients sont décédés suite à un EI, dont un patient pour lequel l'EI a été considéré comme lié au traitement (ascite).

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	<ul style="list-style-type: none">- 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	<ul style="list-style-type: none">- Crises hormonales résultant de la lyse des cellules tumorales- Hépatotoxicité- Radiotoxicité incluant l'exposition du personnel médical et l'exposition accidentelle.
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- 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 TNE intestinales bien différenciées exposés à LUTATHERA. Les résultats sont attendus pour fin 2028.

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 neuro-endocrines (TNE) **pancréatiques** inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes.

La demande repose sur les données de l'étude de phase II OCLURANDOM, et de l'étude de phase IV, non interventionnelle NETTER-R.

→ Efficacité

Les données d'efficacité de LUTATHERA reposent sur deux études non comparatives (OCLURANDOM et NETTER-R).

L'étude OCLURANDOM suggère l'efficacité de LUTATHERA selon un design de Fleming (84 patients randomisés) : le taux de survie sans progression (SSP) à 12 mois a été de 80,5 % IC90% : [67,5 ; 89,9] dans le groupe OCLU. L'hypothèse posée d'allongement de ce taux à 60 % a donc été vérifiée.

Dans l'étude NETTER-R, le taux de SSP à 12 mois a été de 71,1% (IC95% : 57,7 ;81.0) et la médiane de SSP a été établie à 24,8 mois (IC95%: 17,5; 34,5) sur un échantillon de 61 patients évaluable.

→ Tolérance

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence depuis la première évaluation de LUTATHERA en 2018².

→ Discussion

La portée des résultats est limitée par le fait qu'aucune donnée comparative de niveau de preuve acceptable n'est disponible : l'étude OCLURANDOM est une étude de phase II non comparative avec un contrôle interne constitué par le groupe sunitinib, et l'étude NETTER-R qui est non-interventionnelle et non comparative. Cependant, une comparaison directe aux alternatives disponibles était possible.

Cependant, ces données préliminaires suggèrent une efficacité de LUTATHERA dans le traitement des TNE pancréatiques inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine.

Le profil de tolérance de LUTATHERA n'a pas évolué depuis la précédente évaluation en 2018, aucun nouveau signal n'a été détecté.

Par ailleurs, une étude de phase III comparative versus octréotide dans une population hétérogène de patients atteints d'une TNE gastro-entéropancréatiques de grade G2 ou G3 est en cours, et les résultats seront disponibles en 2024.

En conséquence, LUTATHERA ne contribue pas à apporter une réponse au besoin médical partiellement couvert dans les TNE pancréatiques inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de 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 résecables 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	Fin 2028

8.5.2 Dans l'indication ne faisant pas l'objet de la présente demande

Une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert (NETTER-2) est en cours. L'objectif est d'évaluer 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. Les résultats sont attendus pour 2024.

Une étude de phase II est en cours, dans les TNE pulmonaires de grades I et II et le cancer du poumon à petites cellules de stade étendu, évaluant l'association LUTATHERA et OPDIVO (nivolumab).

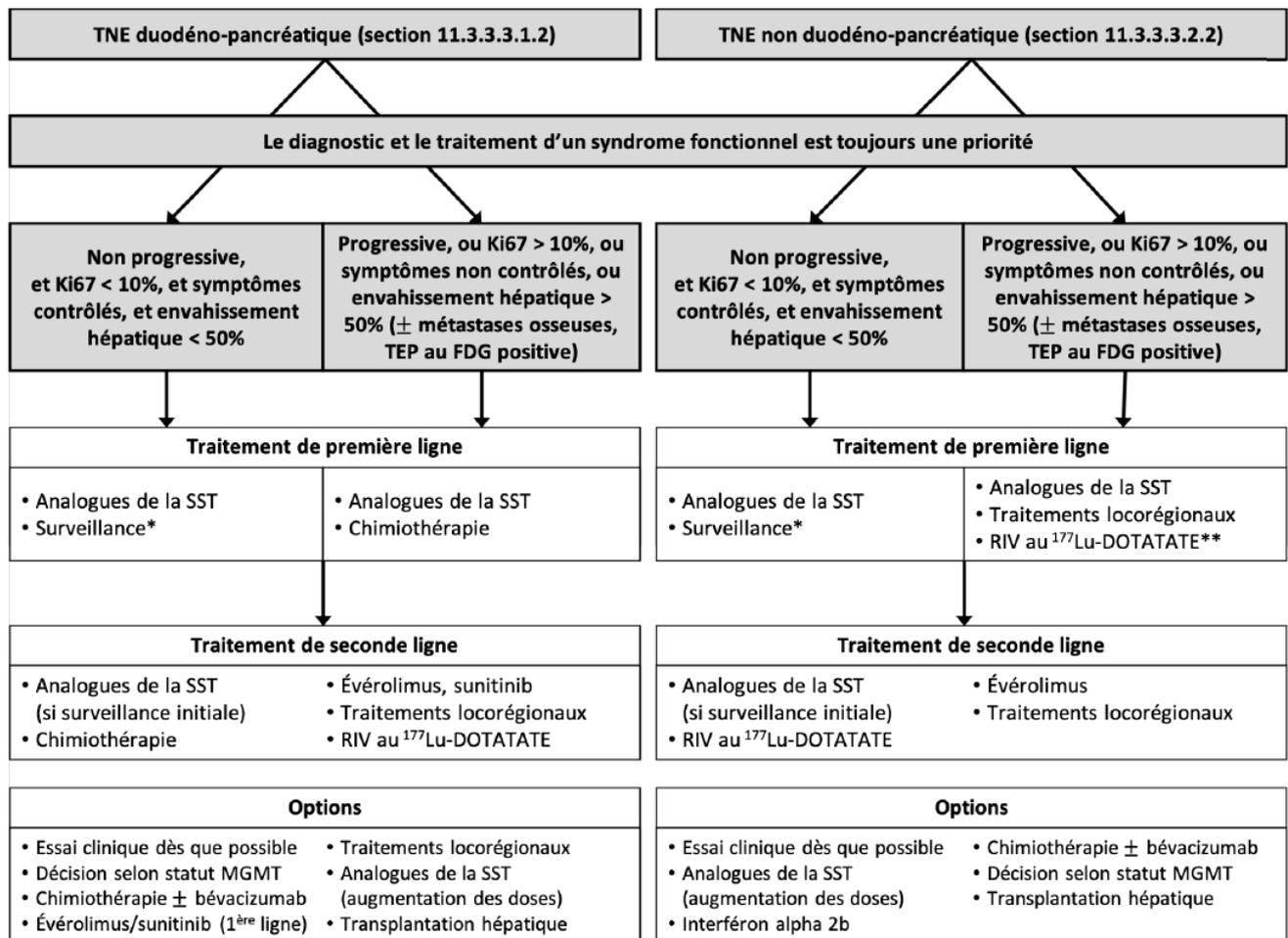
De même, une étude de phase II dans les phéochromocytomes et paragangliomes malins inopérables est en cours, évaluant LUTATHERA en monothérapie.

9. Place dans la stratégie thérapeutique

Il est à noter qu'une grande majorité des TNE expriment les récepteurs de la somatostatine.

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.



* 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 1 : 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.

Place de LUTATHERA dans la stratégie thérapeutique :

La Commission rappelle que la mise en place du traitement par LUTATHERA 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 pancréatiques 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 non comparatives issues de l'étude de phase II OCLURANDOM et de l'étude de phase IV NETTER-R suggérant l'efficacité de LUTATHERA ;
- d'un bénéfice en survie sans progression qui reste à confirmer dans une étude randomisée ;
- du recul d'utilisation de cette spécialité dans les TNE intestinales ;
- du profil de tolérance acceptable et connu de cette spécialité,

la Commission considère que LUTATHERA (¹⁷⁷Lutécium oxodotréotide) est un traitement de 2^{ème} ligne dans le traitement des TNE pancréatiques, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine.

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

Le risque hématotoxique est à surveiller surtout chez les patients ayant préalablement été exposés aux protocoles de chimiothérapies à base d'alkylants.

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 pancréatiques et lorsqu'elles sont métastatiques, sont des maladies graves pouvant engager le pronostic vital.
- La spécialité LUTATHERA (¹⁷⁷Lutécium oxodotrétotide) 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 deuxième ligne dans les TNE pancréatiques métastatiques, progressives, bien différenciées (G1, G2) et exprimant des récepteurs de 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'absence de données comparatives de l'efficacité de LUTATHERA dans les TNE pancréatiques,
- 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 (¹⁷⁷Lutécium 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 (¹⁷⁷Lutécium oxodotrétotide) est important dans le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes.

Taux de remboursement proposé : 100 %

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la qualité peu robuste de la démonstration de l'efficacité de LUTATHERA fondée sur les données d'une étude de phase II non comparative, alors qu'une comparaison était possible vis-à-vis des alternatives déjà disponibles. Une (randomisation avec un groupe de contrôle interne de patients traités par sunitinib a été réalisée, sans possibilité de comparaison formelle à ce groupe ;
- l'absence de données issues d'une comparaison externe avec une méthodologie adaptée ;
- l'absence de démonstration d'un impact sur la survie globale ;
- le besoin médical partiellement couvert ;

la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel du dossier, LUTATHERA (¹⁷⁷Lutécium oxodotrétotide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'une tumeur neuroendocrine pancréatique inopérable ou métastatique, progressive, bien différenciée (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine.

10.3 Population cible

La population cible de LUTATHERA (¹⁷⁷Lutécium oxodotrétotide) est celle des adultes atteints de tumeurs neuroendocrines pancréatiques inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine.

D'après les données du registre épidémiologique nord-américain SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) repris dans l'article de Dasari A. et al¹², l'incidence des TNE-GEP est d'environ 3,56/100 000 et celle des TNE pancréatiques est estimée à 0,8 cas /100 000/an. Après extrapolation à partir des données démographiques de la population française au 1^{er} janvier 2022¹³, cela représente environ 540 nouveaux cas par an.

Il n'existe pas de donnée sur les caractéristiques spécifiques des TNE pancréatiques, 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^{14,15}. Sur ces bases, il y aurait environ 230 patients avec une TNE pancréatique inopérable ou métastatique et bien différenciée (G1 et G2). Il n'est pas possible d'estimer précisément parmi ces 230 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 serait au maximum de 230 patients.

11. Autres Recommandations de la Commission

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

12 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.

13 Données INSEE au 1er janvier 2022.

14 Lepage C et al. Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population. *Gut* 2004; 53:549-553.

15 Walter T et al. Epidémiologie des tumeurs neuroendocrines digestives : la situation en France. *Hepato Gastro* 2013; 20:160-6.

12. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 31 janvier 2022. Date d'examen : 29 juin 2022. Date d'audition du laboratoire : 21 septembre 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui
Expertise externe	Non
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 ¹⁶ 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) oxodotrétotide

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

¹⁶ Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des personnes qualifiées. Ils ne peuvent être délivrés qu'à des praticiens ayant obtenu l'autorisation spéciale prévue à l'article R1333-24 du Code de la Santé Publique.

LUTATHERA 370 MBq/mL, 21 septembre 2022
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr