

Symposium AAA

a Novartis Company

XXXVI^{ème} réunion du Club Français du Pancréas
21 et 22 septembre 2022

Radiothérapie interne vectorisée dans les TNE pancréatiques : résultats de l'étude Oclurandom

Dr Eric Baudin

Institut Gustave Roussy

Liens d'intérêt

Intérêts financiers personnels

- Board d'expert : Ipsen, Novartis, AAA, Pfizer, Hutchinson Pharma

Intérêts financiers institutionnels

- Bourse de recherche : Novartis, HRA
- Investigateur principale : Ipsen, Enterome
- Médicament : Pfizer, AAA

Intérêts non financiers ,Rôle de leader

- Ancien président du Groupe français d'études des Tumeurs Endocrines (GTE)
- Coordinateur du réseau français ENDOCAN (TUTHYREF, COMETE, RENATEN)
- Conseils consultatifs/**EC** of ENSAT/ENETS

Background

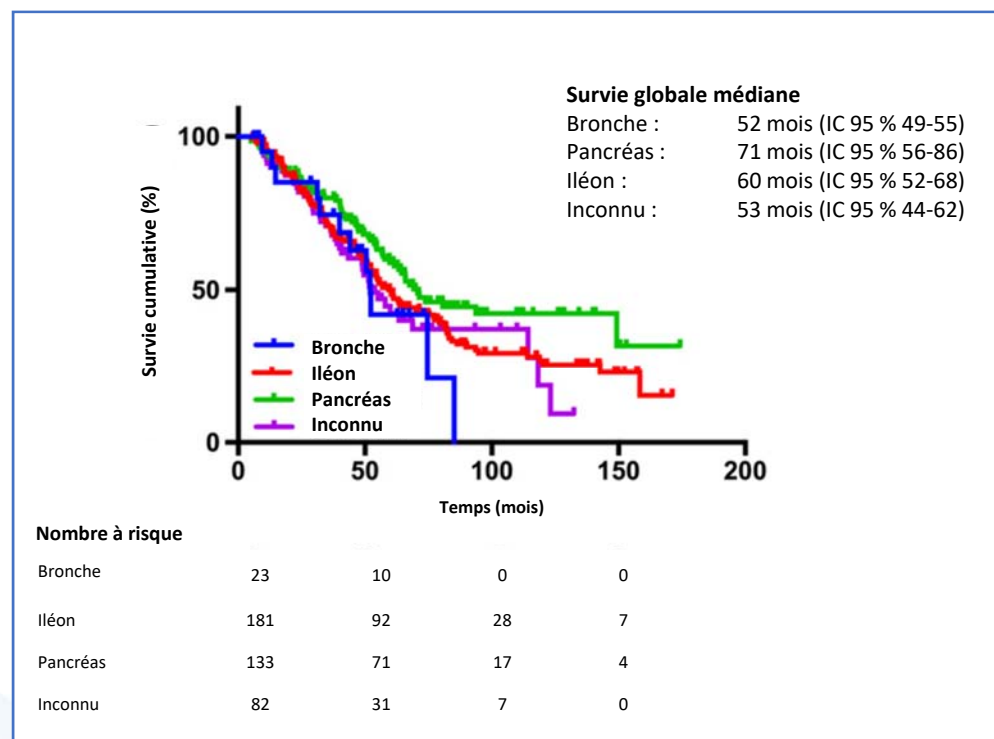
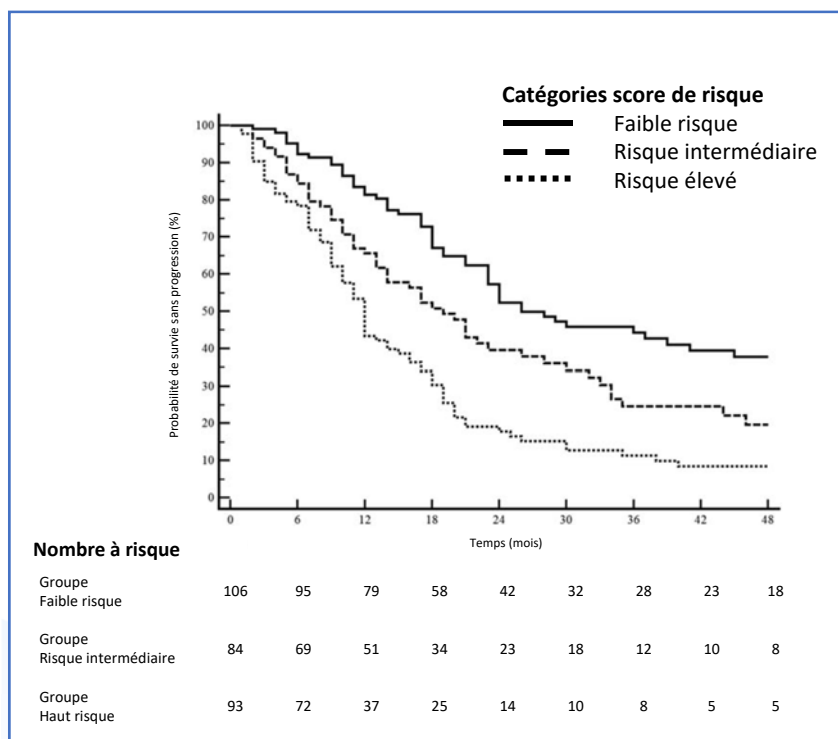


- Cinq options systémiques actuellement approuvées dans les TNEp avancés : CT à base de streptozotocine, évérolimus, sunitinib, lanréotide, radiothérapie interne vectorisée (RIV) au ^{177}Lu Lutétium-DOTA-Octreotate (^{177}Lu -DOTATATE)
- Des études rétrospectives préliminaires et des essais de phase II ont rapporté des réponses partielles avec la RIV chez des patients atteints de TNEp avancés positifs à l'imagerie des récepteurs de la somatostatine.
- Aucun essai randomisé publié évaluant l'efficacité de la RIV chez les patients atteints de TNEp avancés

→ **Premier essai randomisé dans le domaine de la RIV dans les tumeurs neuroendocrines pancréatiques sporadiques, avancées et progressives (incidence < 1/100 000 habitants)**

Pavel M et al Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm ESMO guidelines, Ann Oncol 2020 - Brabander T et al CCR 2017 - Ramage J et al Sem Oncol 2018

TNE métastatique : le signal d'efficacité au sein du concept theraGnostique



Panzuto et al Oncologist 2017 : 283 stage IV GEP NEN : score de progression sur 3 paramètres AUC 0.70 - Brabander CCR 2017

Essai académique de phase II randomisé progressif avancé (bien différencié)

Inclusion entre février 2015 – juillet 2020 dans 10 centres experts français (GTE-RENATEN)

* Stratification :

- Envahissement hépatique > 25 %
- Ki-67 > 10 %
- Lignes traitements antérieurs > 2
- Chimiothérapie antérieure

Principaux critères d'inclusion

- Tumeur métastatique IRS positive
- Patient pré-traité
- Evaluable selon critères RECIST 1.1
- En progression, 12 mois – RECIST 1.1

Patient avec TNEpan maligne non résécable progressive

Critères principaux d'exclusion

- > 1 ligne de chimiothérapie cytotoxique
- Fonctions cardiaques ou rénales anormales
- Traitements antérieurs par TKI ou RIV

R*
1:1

¹⁷⁷Lutétium-octréotate (¹⁷⁷Lu-DOTATATE)

4 infusions de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (7,4 GBq chacune) à 8±1 sem. d'intervalle

Sunitinib (SUN)

37,7 mg/j jusqu'à progression ou intolérance

Evaluation de l'efficacité toutes les 12 sem.

Evaluation du critère principal à 12 mois

RECIST 1.1/12 sem. revue centrale indépendante en temps réel

Critères et statistiques

Objectifs et critères

- **Critère primaire** : efficacité de la RIV au ¹⁷⁷Lu-DOTATATE sur le taux de SSP à 12 mois, évaluée en temps réel et en aveugle par un comité de revue central indépendant (RECIST 1.1)
- **Critères secondaires** :
 - SSP
 - Délai jusqu'à progression
 - Meilleure réponse globale
 - Tolérance
 - Qualité de vie
 - Survie globale
- **Analyse de la population en ITT**

Taille de l'échantillon

- Phase II randomisée non comparative avec un design de Fleming single stage (α : 5 % - puissance : 95 %)
- **Hypothèse** : 25 % \nearrow taux de SSP à 12 mois (de 35 % à 60 %)
- **N = 40 patients à inclure dans le bras ¹⁷⁷Lu-DOTATATE**
- Nombre de patients sans progression à 12 mois nécessaire pour considérer le ¹⁷⁷Lu-DOTATATE **comme efficace (conclusion du design Fleming) : au moins 19 sur 40 patients**
- **Bras SUN** : contrôle interne pour valider l'hypothèse
- **Si 35 % est inclus dans l'intervalle de confiance (IC) à 90 % du taux de SSP-12 mois du bras SUN**, la conclusion finale sera celle du design Fleming

OCLURANDOM

Des incertitudes au schéma statistique



Caractéristiques d'inclusion

84 patients inclus en 5 ans (1,4 patients/mois)

	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (n = 41)	SUN (n = 43)
OMS G2-3, n (%)	33 (81)	35 (81)
Ki-67 > 10 %, n (%)	15 (37)	16 (37)
Foie > 25 %, n (%)	18 (44)	17 (40)
Syndrome Fonctionnel, n (%)	8 (20)	9 (21)
≥ 2 lignes, n (%)	17 (42)	19 (44)
Chimiothérapie antérieure, n (%)	23 (56)	25 (58)

→ Le suivi médian était de 40 mois (IC 95 % 35-43)

Critère principal

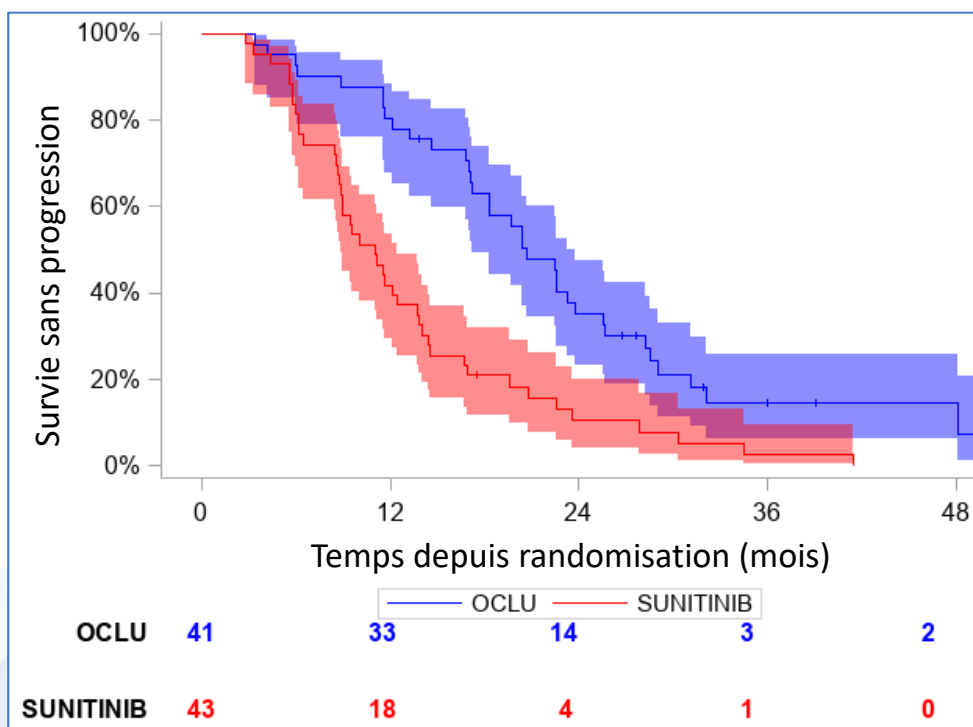
Taux de SSP à 12 mois par revue centrale indépendante

Patients du bras ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE :	N (N _{TOTAL} = 41)	%
Pas de progression à 12 mois	33	80
Progression ou décès à 12 mois	8	20

- **Le taux de SSP à 12 mois estimé sur les 43 patients du groupe sunitinib est de 42 % (IC à 90 % : 29-56)**
- **Comme 35 % est inclus dans l'IC à 90 %, la conclusion finale est la conclusion du design Fleming**
- **Nous pouvons conclure que la phase II est positive et que le 177Lu-DOTATATE est prometteur**

Survie sans progression

Revue centrale indépendante en temps réel (RECIST 1.1)



	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (n = 41)	SUNITINIB (n = 43)
N évènements	34	42
Médiane, mois (IC 90%)	20,7 (17,2-23,7)	11,0 (8,8-12,4)

Sécurité et tolérance

Parmi les 84 patients, 45 (53 %) patients ont été concernés par un évènement indésirable de grade 3/4 : 18 (44 %) dans le bras ¹⁷⁷Lu-DOTATATE et 27 (63 %) dans le bras SUN

Grade 3/4	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (n = 41)	SUN (n = 43)
Hémato, n (%)	5 (12)	10 (23)
Digestive, n (%)	5 (12)	9 (21)
Fatigue, n (%)	3 (7)	5 (12)
Hypertension, n (%)	5 (12)	8 (19)
Sortie d'étude pour cause d'effets indésirables, n (%)	2 (5)	9 (21)

Cancer diagnostiqué après l'inclusion :

- **Dans le bras OCLU** : 1 thymome, 1 carcinome basocellulaire, 1 syndrome myélodysplasique (chez un patient précédemment traité par CT-RT pour un lymphome hodgkinien)
- **Dans le bras SUN** : 1 GIST, (1 syndrome myélodysplasique mais anomalies hématologiques avant initiation du sunitinib)

Conclusion

Premier essai randomisé évaluant le traitement par RIV au ^{177}Lu -DOTATATE chez des patients atteints de TNEp bien différenciées, avancées, progressives et positives à l'IRS

- **Essai positif** : Le ^{177}Lu -DOTATATE est associé à 80 % de SSP à 12 mois dans une population TNEp avancée agressive (sunitinib, 42 % de SSP à 12 m) ; aucune nouvelle toxicité n'a été identifiée.
- Plus haut niveau de preuve du rôle anti-tumoral du ^{177}Lu -DOTATATE jamais atteint dans ce cancer très rare
- **Pourrait changer la pratique** : ^{177}Lu -DOTATATE avant le sunitinib chez les patients TNEp avancés progressifs avec IRS positive
- Les essais randomisés en cours, incluant des TNEp avancés, aideront à confirmer le rôle de la RIV chez les patients TNEp ainsi qu'un meilleur séquençage : COMPETE (NCT03049189), COMPOSE (NCT04919226), NETTER-02 (NCT03972488).
- Résultats importants en attente : effets indésirables à long terme, meilleure réponse, efficacité anti-tumorale des deux agents après cross-over, survie globale

TNE métastatique : niveau de preuve

Phase III dédiée > phase III sous-groupes = Phase II dédiée

	Iléon	Pancréas	Bronche
Chimiothérapie	-	Moertel Ph III- dédiée	-
Évérolimus	Radiant 4 -Sous-groupe Radiant 2-Sous-groupe	Radiant 3-dédiée	Radiant 4, Ph III sous-groupe Radiant 2, Ph III sous-groupe Luna, Ph II dédiée
Sunitinib	SANET-ePan Ph 3 –sous-groupes	Sun Ph 3-dédiée SANET-Pan Ph 3 - dédiée	SANET-ePan Ph 3 –sous-groupes
SSA	Promid-dédié Clarinet-Sous-groupe	Clarinet -Sous-groupe	Luna, Ph II dédiée SPINET Ph III dédiée
RIV	Netter 01-dédiée	OCLURANDOM Ph II, dédiée	



Sponsor Unit

D. Vuillier
T. Motreff
M. Moreau
S. Cosse
S. Laghouati
G. Genzitalp

Département d'imagerie
M Attard et al

Département de statistique
S Foulon
N Cheurfa

Patients et Familles

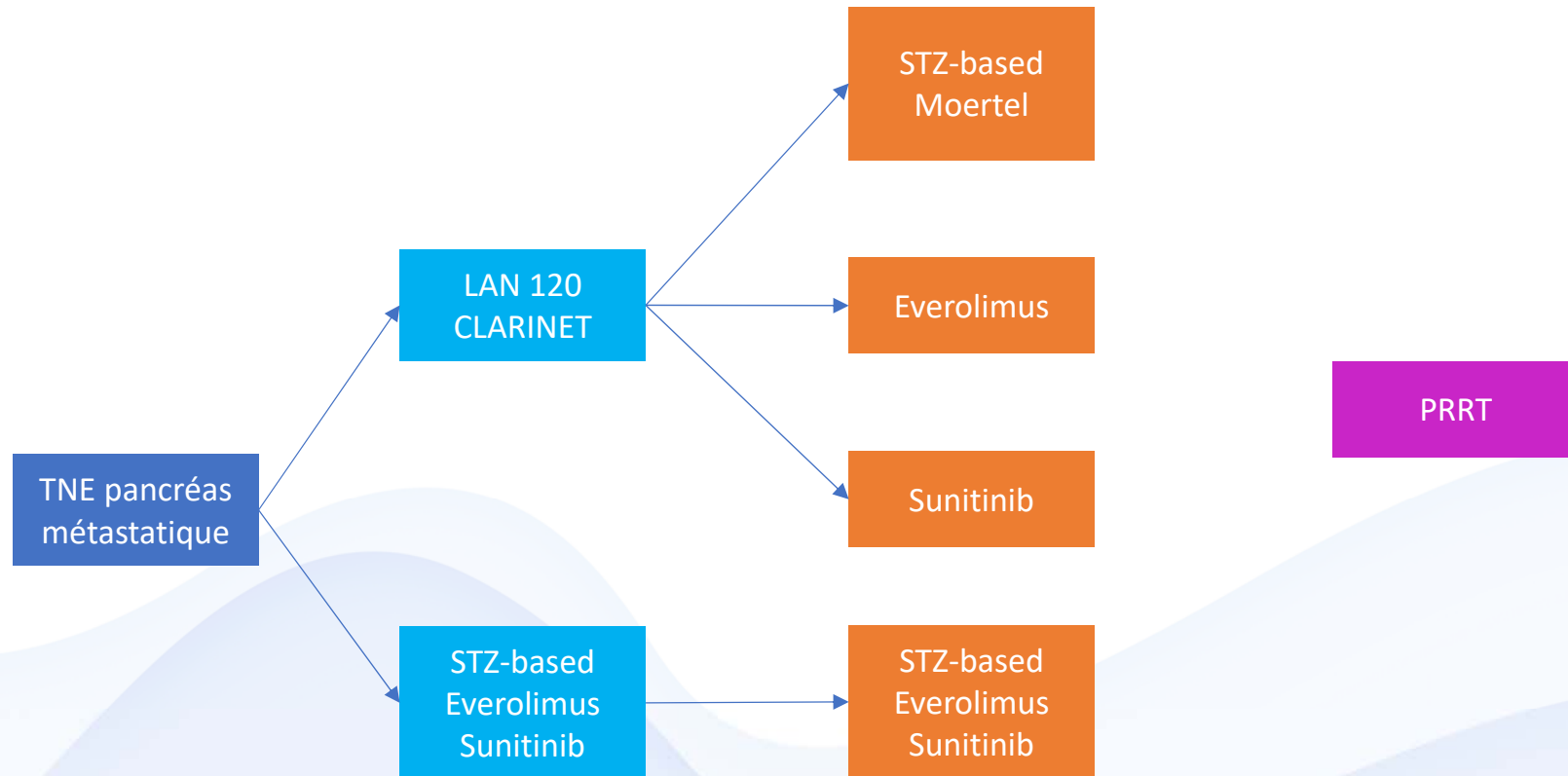
Walter T
Beron A
Smith D
Moreau-Triby C
Taieb D
Ansquer C
Dierickx L
De Mestier L
Deshayes E ,
Quak E
Dahan L
Gimbaud R
Touchefeu Y
Haissaguerre M
Docao C
Lombard-Bohas C
Hadoux J
Lamartina L
Leboulleux S
Ducreux M

PHRC-K grant

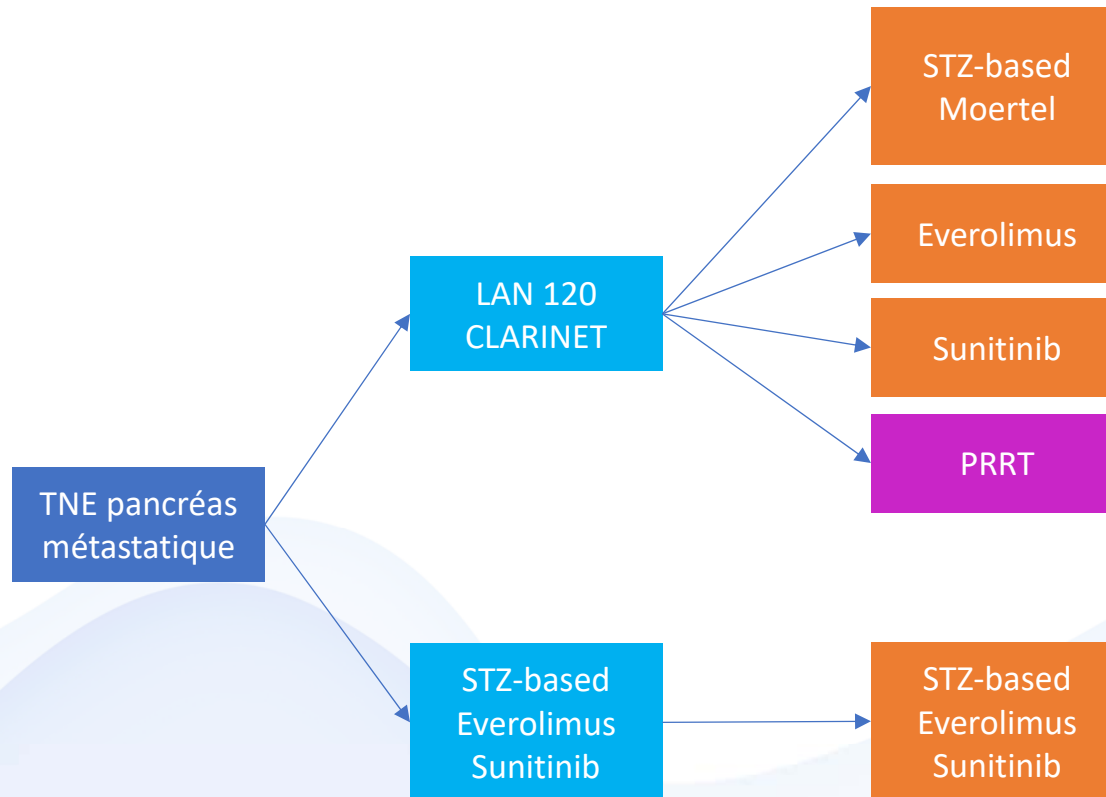


Merci pour votre attention

Recommandations et AMM



Recommandations et AMM

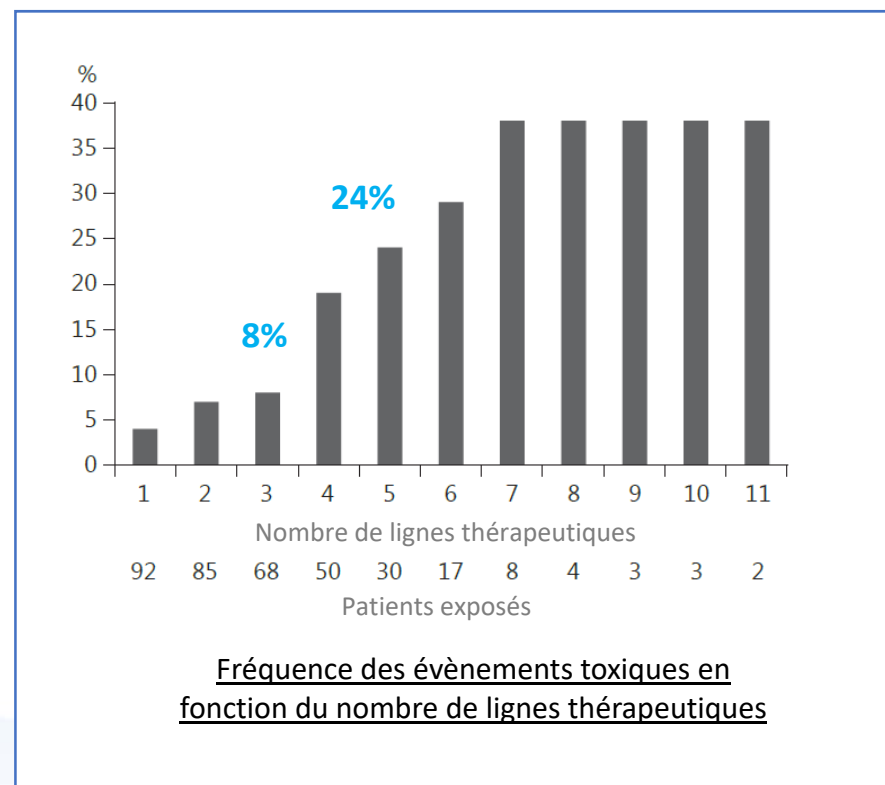
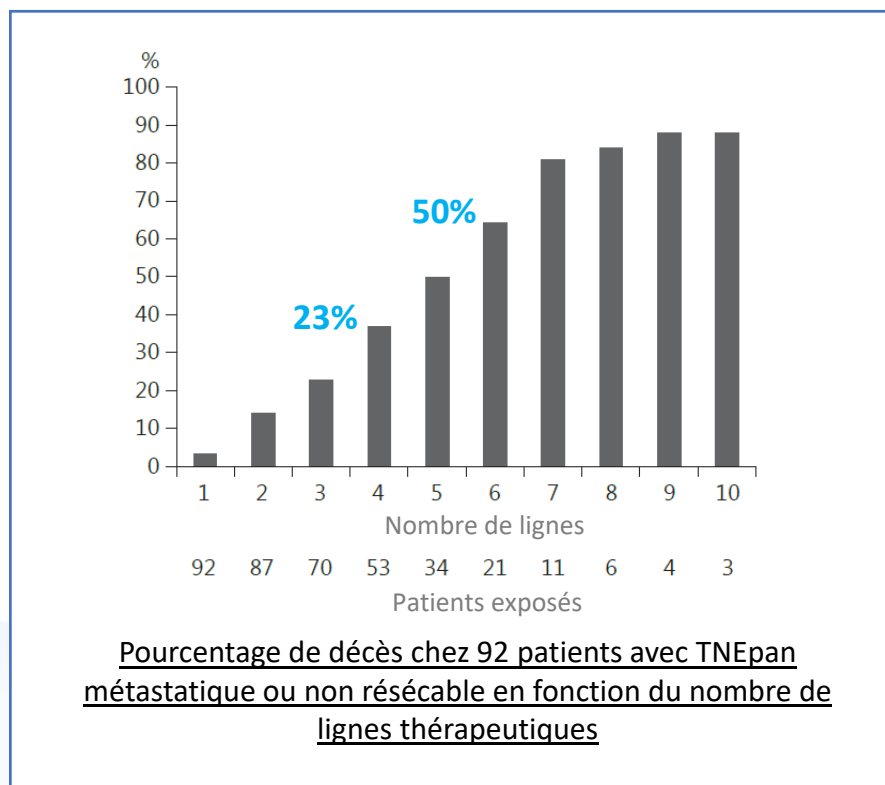


Phase III randomisée

	Agents	Critère primaire	Critères d'inclusion	Agenda
COMPETE	¹⁷⁷ Lu- Edotrétotide/DOTATOC vs Evérolimus : 2:1 SSA autorisé si tumeurs fonctionnelles	SSP centrale selon RECIST 1.1 tous les 3 mois Jugé si discordance	<ul style="list-style-type: none"> - IRS positif cible 90-100 % - Progression RECIST-36 mois. - Avancé - TNE digestive non fonctionnelle (Pa., GEP) ou fonctionnelle (Pa. seulement) - G1-G2 - Ligne ≥ 1 - SSA autorisé 	Terminée 300 patients HR = X ; puissance 80 %, 2-sided p = 5 %
NETTER 2	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE + OC 30 mg vs OC 60 mg : 2:1	SSP centrale selon RECIST 1.1 à la sem. 16, 24 et ensuite tous les 3 mois	<ul style="list-style-type: none"> - IRS positive 100 % cibles > Foie - Stable/UK, diagnostic dans les 6 mois - TNE GEP avancée - Ki-67 10-55 % (G2- 3) - Ligne 0 ou 1 post-SSA 	Etude ouverte 222 patients Cible HR = 0,5 ; puissance 90 %, 1-sided α = 2,5 %
COMPOSE	¹⁷⁷ Lu- Edotrétotide/DOTATOC vs Chemo-Evérolimus : 1:1 SSA autorisé si tumeurs fonctionnelles	SSP centrale selon RECIST 1.1 tous les 3 mois		

TNE du pancréas avancée : le chaînon manquant

Effets secondaires cumulés



Berdelou A et al Neuroendocrinologie , 2016 92 pNET patients, 5 % toxic deaths