

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
11 juillet 2018**

*Date d'examen par la Commission : 7 février 2018
L'avis de la commission de la Transparence adopté le 21 février 2018
a fait l'objet d'une audition le 20 juin 2018.*

¹⁷⁷ Lutécium oxodotrétotide**LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion****B/1 Flacon en verre de 20,5 à 25 mL (CIP : 34009 550 443 3 8)**Laboratoire **ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS**

Code ATC	V10XX04 (Produits radiopharmaceutiques à usage thérapeutique)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« LUTATHERA est indiqué pour le 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. »

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

SMR	<p><u>TNE intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes</u> : Important</p> <p><u>TNE non intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes</u> : Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.</p>
ASMR	<p><u>TNE intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes</u> :</p> <p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 ; IC95% = [0,11 ; 0,29] ; p<0,0001), - une absence de différence en termes de survie globale entre les 2 groupes de traitement dans le cadre d'une analyse intermédiaire conservatrice (médiane non atteinte dans le groupe LUTATHERA, en association à l'octréotide LP 30 mg et de 27,4 mois dans le groupe comparateur avec HR = 0,46 ; IC95% = [0,25 ; 0,83] et un p = 0,0083 > au seuil de significativité prédéfini au protocole), - les incertitudes sur la tolérance au long cours de la RIV avec LUTATHERA (notamment sur la myélotoxicité) et un profil de tolérance de l'évérolimus qui semble plus défavorable, - du besoin médical à disposer d'alternatives efficaces, <p>la Commission attribue à la radiothérapie interne vectorisée avec LUTATHERA 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 somatostatine chez les adultes qui devra être confirmée par les résultats de l'étude NETTER-1.</p> <p><u>TNE non intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes</u> :</p> <p>Sans objet.</p>
ISP	LUTATHERA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><u>TNE intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes</u> :</p> <p>Compte tenu des données de l'étude NETTER-1, la radiothérapie interne vectorisée avec LUTATHERA est un traitement de 2ème 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 somatostatine. Par ailleurs, la Commission recommande que pour les patients présentant des tumeurs d'emblée progressives ou avec une masse tumorale hépatique importante (> 50 %), l'utilisation de LUTATHERA, sans avoir reçu de l'octréotide au préalable, pourra être discuté lors des RCP du réseau RENATEN.</p> <p>L'étude NETTER-1 a été réalisée en association à l'octréotide 30 mg LP, néanmoins, d'après avis d'experts, et conformément à son AMM, LUTATHERA peut être utilisé en monothérapie ou en association.</p> <p>Malgré les incertitudes sur la tolérance au long cours de la RIV avec LUTATHERA (notamment sur la myélotoxicité), le profil de l'évérolimus</p>

	<p>semble plus défavorable. Par ailleurs, lorsque les tumeurs sont définies comme ayant une expression homogène des récepteurs à la somatostatine, LUTATHERA pourrait être préféré par rapport à l'évérolimus.</p> <p>Faute de données comparatives, la place de la radiothérapie interne vectorisée (RIV) par rapport à l'évérolimus n'est pas connue.</p> <p>LUTATHERA doit être co-administré avec une solution hyper-osmolaire d'acides aminés qui dispose d'un statut de préparation hospitalière. 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 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 afin d'analyser l'état des valves cardiaques.</p> <p>Il est rappelé que LUTATHERA est un médicament radiopharmaceutique qui nécessite le respect des règles de radioprotection.</p> <p><u>TNE non intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes</u> :</p> <p>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.</p> <p>► Demande de données</p> <p>Afin de confirmer l'ASMR reconnue, la Commission réévaluera LUTATHERA aussitôt que les résultats actualisés de l'étude NETTER-1 seront disponibles, et au plus tard en 2021, notamment concernant la survie globale et la tolérance.</p> <p>► Autres recommandations</p> <p>La Commission recommande que la mise en place du traitement par LUTATHERA soit discutée dans le cadre des réunions de concertations pluridisciplinaires dans le cadre du réseau national spécifique aux TNE, RENATEN, labellisé par l'INCa.</p>
Recommandations	

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	26/09/2017 (procédure centralisée) Un Plan de Gestion des Risques accompagne cette AMM (Cf. chapitre 8.3.5) L'EMA a demandé la mise en place d'une étude PASS sous forme de registre international pour évaluer la sécurité à long-terme et le risque de cancers secondaires (tumeurs solides).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date de désignation : 31/01/2008) Médicament radiopharmaceutique ¹ Médicament réservé à l'usage hospitalier. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Examen compagnon : imagerie positive des récepteurs à la somatostatine. ATU nominatives octroyées le 26/11/2013 dans tous les types de TNE puis ATU de cohorte octroyée le 23/04/2015 dans les TNE de l'intestin moyen. En Europe : usage compassionnel ("Patient Named Program") ayant débuté entre 2012 et 2015 dans 9 pays. EAP « Expanded Access Program » aux Etats-Unis depuis le 26/02/2016.
Classification ATC	2018 V Divers V10 Radiopharmaceutiques à usage thérapeutique V10X Autres radiopharmaceutiques à usage thérapeutique V10XX Divers radiopharmaceutiques à usage thérapeutique V10XX04 Lutécium (¹⁷⁷ Lu) oxodotréotide

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Cette spécialité est indiquée dans le traitement des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatique (TNE-GEP) exprimant les récepteurs à la somatostatine et agit par radiothérapie interne vectorisée. LUTATHERA se lie 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 saines².

L'administration de LUTATHERA est associée à un acte d'irradiation interne inscrit sur la liste des actes et prestations de la CCAM³. Toute instauration de traitement par LUTATHERA doit être précédée d'une imagerie (TEP, tomographie par émission de positons ou scintigraphie par TEMP, tomographie par émission monophotonique) afin de confirmer l'expression de récepteurs à la somatostatine sur la surface de la tumeur. Dans la stratégie thérapeutique, cette imagerie est l'examen diagnostique de 1^{ère} intention des TNE gastroentéropancréatiques bien différenciées⁴.

¹ 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.

² Résumé des Caractéristiques Produits de LUTATHERA « 5.1 Propriétés pharmacodynamiques »

³ Code ZZNL016 : Irradiation interne par injection intraveineuse transcutanée d'un agent pharmacologique radioisotopique.

⁴ La mise à jour du 12/10/2017 du Thésaurus National de Cancérologie Digestive portant sur les tumeurs neuroendocrines digestives a apporté une modification impactant l'appellation « bien différenciée » des TNE. Précédemment seuls les stades G1 et G2 étaient considérés dans la catégorie « bien différenciée », désormais, certains stades G3 (50 % > Ki 67 > 20 %) peuvent être inclus dans cette catégorie.

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

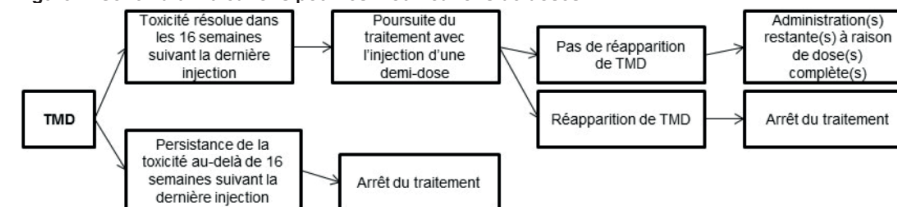
03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Lutathera est indiqué pour le 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. »

04 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 et il peut être étendu jusqu'à 16 semaines en cas de toxicité modifiant la dose (TMD) (Figure 1). 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. [...]

Figure 1: Schéma d'indications pour les modifications de doses



Se référer au RCP, section 4.2 Posologie et mode d'administration pour le détail du suivi de traitement et les critères de modification de traitement.

05 BESOIN MEDICAL

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

La plupart des TNE sont bien différenciées, de stade G1 et G2⁵, les carcinomes neuroendocrines peu différenciés représentant moins de 20% des TNE digestives⁶.

⁵ Stade G1 : indice mitotique <2 et indice de prolifération Ki 67<3. Stade G2 : 2 ≤ indice mitotique ≤ 20 et indice de prolifération 3 ≤ Ki 67 ≤ 20. 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 Walter T, Scoazec JY, Lepage C. Epidémiologie des tumeurs neuroendocrines digestives : la situation en France. Hepato Gastro 2013; 20: 160-166. D'après les données du registre français qualifié des cancers digestifs, unité INSERM U866, Bourgoigne.

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. En France, l'incidence des TNE digestives malignes est estimée à 1,1/100 000 chez l'homme et 0,9/100 000 chez la femme⁶. Aux Etats-Unis, l'incidence des TNE-GEP est d'environ 3,56/100 000. L'incidence des TNE a été multipliée par 6 entre 1973 et 2012⁷.

Plus de la moitié des TNE sont diagnostiquées au stade métastatique, principalement au niveau hépatique. La survie globale des malades ayant une TNE bien différenciée se situe autour de 50% à 5 ans et 40% à 10 ans, contre 4,5% à 5 ans pour les tumeurs peu différenciées.

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 métastases⁸.

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'INCa⁹.

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. Les formes « fonctionnelles », responsables de symptômes cliniques (très variés selon l'origine de la tumeur), sont à distinguer des tumeurs « non fonctionnelles ».

Si la tumeur est non progressive et non fonctionnelle (60 à 80% des cas), une simple surveillance est préconisée dans les recommandations ENETS tandis que le thésaurus national de Cancérologie Digestive propose soit la surveillance, soit l'administration d'analogues de la somatostatine^{8,10}.

En revanche, lorsque la tumeur devient progressive et fonctionnelle, un traitement est systématiquement instauré.

Pour les TNE duodéno-pancréatique sont recommandés⁸:

- en première ligne
 - les analogues de la somatostatine ;
 - la chimiothérapie de référence, en vue d'une réduction tumorale pour une chirurgie secondaire notamment par dacarbazine (DETICENE) ou témozolomide (TEMODAL)¹¹ ;
 - la thérapie ciblée avec évérolimus (AFINITOR) ou sunitinib (SUTENT)¹².
- en seconde ligne
 - la chimiothérapie de référence ;
 - la thérapie ciblée ;
 - la chimioembolisation.
- autres options
 - d'autres chimiothérapies ;
 - les analogues de la somatostatine ;
 - l'embolisation ;
 - radiothérapie interne vectorisée ;

⁷ Dasari A et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017; 3:1335–1342.

⁸ Thésaurus National de Cancérologie Digestive, chapitre 11 : Tumeurs neuroendocrines digestives. Mise à jour du 12/10/2017. Disponible en ligne : <http://www.tncd.org/>.

⁹ SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie 11. Tumeurs Neuroendocrines digestives mis à jour le 10/03/2016. [Internet] Disponible sur <http://www.snfge.org/content/11-tumeurs-neuroendocrines-digestives#anc3294>

¹⁰ 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

¹¹ 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.

¹² Sunitinib (SUTENT) a l'AMM dans les TNE pancréatique, mais pas dans les TNE gastriques.

- transplantation hépatique après exérèse du primitif.

Pour les TNE non pancréatiques et pour les TNE iléales, après résection de la tumeur primitive sont recommandés⁸:

- en traitement de référence
 - les analogues de la somatostatine ;
 - la chimioembolisation/embolisation ;
 - la thérapie ciblée avec évérolimus (AFINITOR) ;
 - la radiothérapie interne vectorisée.
- Autres options
 - interférons (pégylé) ;
 - chimiothérapie ;
 - transplantation hépatique après exérèse du primitif.

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.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents sont tous les médicaments recommandés dans le traitement des TNE-GEP inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes⁸ :

- les analogues de la somatostatine,
- les thérapies ciblées,
- les chimiothérapies.

06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Analogues de la somatostatine					
SANDOSTATINE LP 30 mg (octéotide) Novartis Pharma	Traitement des patients atteints de TNE avancées de l'intestin moyen ou de localisation primitive inconnue lorsque les sites primitifs ne correspondent pas à l'intestin moyen ont été exclus.	07/09/2016	- Important uniquement dans le traitement des patients atteints de TNE avancées, non progressives et avec un index Ki 67 \leq 10 %, ayant pour origine l'intestin moyen ou de localisation primitive inconnue lorsque les sites primitifs ne correspondent pas à l'intestin moyen ont été exclus ;	Dans le traitement des TNE avancées non progressives et avec un index Ki 67 \leq 10 % : la Commission considère que SANDOSTATINE LP 30 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (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 correspondent pas à l'intestin moyen ont été exclus.	Oui
SOMATULINE LP 120 mg (lanréotide) Ipsen Pharma	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.	Dans le traitement des TNE avancées progressives : Sans objet. Considérant le bénéfice démontré en termes de survie sans progression mais l'absence de gain en survie globale à un stade de la maladie où l'abstention thérapeutique peut être préconisée, la Commission considère que SOMATULINE LP 120 mg n'apporte pas d'amélioration sur service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints de TNE GEP non résécables et non progressives, localement	Oui

			par la solidarité nationale dans les TNE progressives.	avancées ou métastatiques. Dans le traitement des TNE avancées progressives : Sans objet.	
Inhibiteurs de protéine kinase (thérapies ciblées)					
AFINITOR (évérolimus) Novartis Pharma	TNE d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire : Afinitor est indiqué dans le 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. Afinitor est indiqué dans le traitement de TNE d'origine pancréatique non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte.	05/07/2017 (pour les TNE d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire)	Important	La Commission considère que AFINITOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (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
SUTENT (sunitinib) Pfizer	Traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte. L'expérience du traitement par SUTENT en première ligne est limitée.	28/03/2012 (pour les TNE d'origine pancréatique) 21/09/2011 (et renouvellement d'inscription le 16 décembre 2015)	Important Modéré	AFINITOR apporte une ASMR mineure (niveau IV) en termes d'efficacité dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées d'origine pancréatique. La commission de la Transparence considère que SUTENT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau 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

*TNE : tumeurs neuroendocrines ; GEP : gastro entiero pancréatique

Pour information, les spécialités SOMATULINE LP 60 mg, 90 mg et 120 mg ont obtenu une extension d'indication dans les TNE GEP mais seul le dosage à 120 mg, adapté à la posologie recommandée, a été inscrit au remboursement.

Des traitements par chimiothérapie sont également utilisés dans les TNE, mais ne disposent pas d'AMM⁸. Il s'agit notamment de DETICENE (decabazine) du Laboratoire Medac et TEMODAL (témozolomide) du laboratoire Schering-Plough.

06.2 Comparateurs non médicamenteux⁸

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

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

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

► Conclusion

Les comparateurs médicamenteux cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

En Europe, le médicament a eu l'AMM en 2017. Une évaluation est en cours au Royaume-Uni mais le niveau de prise en charge n'a pas encore été décidé.

Une AMM a été octroyée aux Etats-Unis en 2018.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de la demande d'inscription de LUTATHERA, le laboratoire a fourni les données suivantes :

- l'étude NETTER-1, comparative, de phase III, randomisée, en ouvert ayant comparé l'efficacité de l'association LUTATHERA + octréotide 30 mg LP à l'octréotide 60 mg LP chez des patients présentant des TNE bien différenciées de l'intestin moyen et surexprimant les récepteurs à la somatostatine.

- 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). Compte-tenu du caractère non comparatif de cette étude et de l'hétérogénéité des patients inclus, cette étude sera présentée succinctement notamment pour documenter les résultats dans la population de l'AMM non comprises dans l'étude NETTER-1. Cette étude a fait l'objet d'une publication de Brabander et al¹³.

- les données d'ATU en Europe et d'un EAP (Expanded Access Program) aux Etats-Unis.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude comparative de phase III chez les patients ayant une TNE de l'intestin moyen (NETTER-1)

Etude comparative, de phase III (NETTER-1)	
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance du Lutécium (¹⁷⁷ Lu) oxodotrétotide (LUTATHERA) associé à de l'octréotide LP 30 mg (considéré comme soin de support) par rapport à l'octréotide LP à double dose (60 mg), chez des patients présentant une TNE de l'intestin moyen inopérable, progressive, bien différenciée et surexprimant les récepteurs à la somatostatine.
Méthode	Etude comparative versus traitement de support, randomisée, en ouvert, en parallèle.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur carcinoïde intestinale présentant des métastases ou localement avancée, inopérable au moment de l'inclusion, histologiquement prouvée et confirmée centralement, • Ki67 ≤ à 20% (confirmé centralement)¹⁴, • Traitement par octréotide LP à dose fixe de 20 à 30 mg, toutes les 3 à 4 semaines depuis au moins 12 semaines avant la randomisation, • Age ≥ 18 ans, • Progression de la maladie selon les critères RECIST, recevant un traitement ininterrompu par octréotide LP à dose fixe de 20 à 30 mg, toutes les 3 à 4 semaines (progression confirmée centralement), • Présence de récepteurs à la somatostatine au niveau de toutes les lésions tumorales, documentée par un examen d'imagerie positif à l'OCTREOSCAN obtenu dans les 24 semaines avant la randomisation dans l'étude et confirmée par une lecture centralisée indépendante, • Captation tumorale observée au niveau de chaque lésion ≥ à celle observée par scintigraphie planaire au niveau du tissu hépatique (confirmé centralement). • Indice de performance de Karnofsky ≥ 60, • Présence d'au moins un site mesurable de la maladie.
Parmi les critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement par octréotide LP à haute dose, > 30 mg / toutes les 3 à 4 semaines dans les 12 semaines avant la date de randomisation, • Traitement préalable par Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV), ainsi que interféron alfa, évérolimus, ou tout autre traitement systémique dans les quatre semaines avant randomisation, • Chirurgie, radio-embolisation, chimio-embolisation, chimiothérapie, ou ablation par radiofréquence dans les 12 semaines avant randomisation dans l'essai, • Métastases cérébrales connues, à moins que ces métastases n'aient été traitées et stabilisées dans les 24 semaines avant l'inclusion dans l'étude, • Insuffisance cardiaque non contrôlée de stade II à IV selon la classification NYHA, • Traitement par octréotide à action immédiate ne pouvant être interrompu dans les 24 heures avant ou après l'administration de LUTATHERA ou traitement par octréotide LP ne pouvant être interrompu au moins 6 semaines avant l'administration de LUTATHERA (à moins que la captation tumorale des lésions observée sous OCTREOSCAN soit ≥ captation hépatique normale sous scintigraphie planaire).
Groupes de traitement	<p>Randomisation selon un ratio 1 : 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Groupe LUTATHERA</u> : Au total 4 perfusions de LUTATHERA étaient administrées pour chaque patient. A chaque cycle, toutes les 8 ± 1 semaines, les patients recevaient une perfusion de 7,4 GBq (200 mCi) de LUTATHERA. Le délai entre 2 cycles pouvait être augmenté jusqu'à 16 semaines en cas de toxicité. <p>Co administration avec de l'octréotide LP 30 mg par voie intramusculaire toutes les 4</p>

¹³ Brabander T, Van der Zwan WA et al. Long-term efficacy, survival, and safety of [177Lu-DOTA0,Tyr3] octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors. Clin Cancer Res. 2017; 23:4617-4624.

¹⁴ L'antigène Ki67 est un marqueur de prolifération. Plus le pourcentage de Ki67 est grand, plus les cellules tumorales se divisent fréquemment et prolifèrent.

	<p>semaines (± 3 jours) pour contrôler les symptômes jusqu'à la date d'analyse de la PFS (sauf en cas de progression de la maladie ou décès). Par ailleurs l'octréotide LP ne devait pas être administré dans les 6 semaines précédant le traitement par LUTATHERA, et était remplacé par de l'octréotide à courte durée d'action (voie sous-cutanée). Dans les 24h précédant l'administration de LUTATHERA, l'octréotide à courte durée d'action ne devait pas être administré. L'octréotide, qu'il s'agisse de la forme LP ou de courte durée d'action, ne pouvait être réadministré que 4 heures après l'administration de LUTATHERA. Après l'analyse finale de la PFS, les patients recevaient 30 mg LP pendant une durée n'excédant pas 72 semaines, puis étaient suivis au long terme sur la survie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Groupe comparateur : Administration d'octréotide LP à la dose de 60 mg toutes les 4 semaines (± 3 jours) par injection intramusculaire jusqu'à l'analyse finale de la PFS (sauf en cas de progression de la maladie ou décès). Après l'analyse finale de la PFS, les patients du groupe comparateur recevaient 60 mg toutes les 4 semaines pendant une durée n'excédant pas 72 semaines, puis étaient suivis au long terme sur la survie. <p>Une stratification de la population de patients était effectuée avant randomisation sur deux critères :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le score de Krenning (grades 2, 3 et 4 de fixation de l'OCTREOSCAN par la tumeur) - et la durée de traitement par la dose la plus stable et la plus récente d'octréotide (\leq à 6 mois ou $>$ à 6 mois).
Déroulement de l'étude	<p>Les patients du groupe LUTATHERA ont reçu leurs 4 doses de 7,4 GBq (200 mCi) toutes les 8 semaines (le délai entre 2 cycles pouvait être augmenté jusqu'à 16 semaines en cas de toxicité). Les patients ont poursuivi le traitement jusqu'à :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicité inacceptable • Progression de la maladie selon les critères RECIST (confirmé centralement) • Incapacité ou refus du patient de se soumettre aux procédures de l'étude <p>La durée prévue de traitement et de suivi des patients dans l'étude était de 18 mois.</p> <p>Aucun cross over des patients du groupe comparateur vers le groupe LUTATHERA n'était autorisé. Après progression, pour des raisons éthiques, les patients pouvaient recevoir un autre traitement antitumoral (dont LUTATHERA éventuellement). Les données de Survie Globale étaient alors censurées.</p>
Traitements associés	<p>Les patients du groupe LUTATHERA recevaient une solution d'acides aminés en perfusion I.V. devant débiter 30 minutes avant l'administration de LUTATHERA afin de protéger la fonction rénale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - VAMINE 18 (22,6 g d'arginine, 18 g de lysine dans 2 L) en Europe - AMINOSYN II 10% (20,4 g d'arginine, 21 g de lysine dans 2 L) aux Etats-Unis. <p>La perfusion d'acides aminés était réalisée sur une durée de 4 heures.</p> <p>Les patients des 2 groupes qui avaient des symptômes cliniques tels que des diarrhées, et flushes liés aux sécrétions tumorales de sérotonine (syndrome carcinoïde), pouvaient recevoir des administrations supplémentaires d'octréotide par voie sous-cutanée (traitement de secours).</p>
Critère de jugement principal	<p>Survie sans progression (PFS), définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de progression de la maladie (confirmée centralement par un centre indépendant, selon les critères RECIST) ou de décès (toute cause).</p>
Parmi les critères de jugement secondaires hiérarchisés et exploratoires	<p>Critères de jugement secondaire hiérarchisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taux de réponse globale (ORR), défini comme la proportion de patients avec une réponse RECIST partielle (PR) ou complète (CR), mesuré toutes les 12 \pm 1 semaines • Survie globale (OS), définie comme la durée entre la date de randomisation du patient et celle de son décès toutes causes confondues ou celle du dernier contact (donnée censurée) au moment de la date d'analyse et durant toute la période de suivi (phase de traitement et phase de suivi au long terme),

	<p>Autres critères de jugement exploratoires</p> <ul style="list-style-type: none"> • Délai avant progression de la tumeur (TTP) défini comme le temps écoulé entre la date de randomisation des patients et celle de leur progression confirmée par une lecture centralisée. Le TTP inclut les patients qui ont dû sortir de l'essai suite à une toxicité mais ne tient pas compte des patients qui sont décédés sans progression mesurée de leur maladie (donnée patient censurée à sa dernière visite de suivi ou à la date de son décès). • Tolérance • Qualité de vie mesurée avec les questionnaires EORTC QLQ-C30¹⁵ et QLQ G.I.NET21¹⁶. Une amélioration ou une détérioration de la qualité de vie étaient définies comme une variation $> \pm 10\%$ par rapport aux valeurs initiales à l'inclusion. • Durée de la réponse (DOR), définie comme le temps écoulé entre la mise en évidence d'une réponse et la progression de la maladie ou comme celui entre la mise en évidence de la réponse et la dernière évaluation tumorale valide si aucune progression de la pathologie n'était observée.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>L'analyse sur la PFS était prévue après la survenue de 74 événements.</p> <p>Le nombre de patients nécessaire était de 124 pour détecter une différence de 16 mois sur la médiane de la PFS entre les deux groupes (30 mois pour LUTATHERA et 14 mois pour le groupe comparateur) avec une puissance $\beta = 90\%$ et un risque $\alpha = 5\%$ en bilatéral. La proportion de patients perdus de vue étant estimé à 20%, il était donc nécessaire de recruter au moins 160 patients.</p> <p>Par ailleurs, pour pouvoir effectuer l'analyse sur la survie globale (OS), hiérarchisée après l'ORR, en considérant la survenue de 158 décès ou au plus tard 5 ans après l'inclusion du dernier patient (en partant du principe que la durée médiane d'OS serait de 50 mois dans le groupe LUTATHERA et 32 mois dans le groupe comparateur) avec une puissance $\beta = 80\%$ et un risque $\alpha = 5\%$, le nombre de patients nécessaire était de 230 patients^{17,18,19,20}.</p>
Analyse statistique	<p>Populations d'analyse définies pour toute la durée de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Population Randomized Analysis Set (RAS) : tous les patients randomisés - Population Full Analysis Set (FAS) : tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement - Population Safety Analysis Set (SAF/PSS) : sous-population de patients de FAS qui ont reçu au moins une dose de traitement et qui ont eu au moins une évaluation de tolérance - Population Per-protocol Set (PPS) : sous-population de patients de FAS sans déviation majeure au protocole <p><u>Critère de jugement principal</u></p> <p>L'analyse principale sur la PFS était prévue dans la population FAS.</p> <p>Des analyses de sensibilité étaient prévues pour valider la robustesse de la PFS, notamment en ignorant certains cas de figures de censure précoce (nouveau traitement anticancéreux mis en place, visite manquées) ou en variant les modalités de calcul des délais jusqu'à la survenue d'événements.</p> <p>Dans les analyses de sensibilité, le modèle de Cox a été utilisé pour évaluer l'impact de 10 covariables (traitement, index de Karnofsky à l'inclusion, masse tumorale, score de Ki67, origine ethnique, sexe, score de captation tumorale maximal déterminée par</p>

¹⁵ Le questionnaire EORTC QLQ-C30 est constitué de 5 échelles fonctionnelles (activité sociale, physique, aspect émotionnel, cognitif, et fonctionnement personnel) 9 échelles symptomatiques (fatigue, nausées, vomissements, douleurs, dyspnée, perte d'appétit, insomnie, constipation- diarrhée et perception de l'impact financier de la maladie) et une échelle de qualité de vie et de mesure de l'état de santé.

¹⁶ Le questionnaire QLQ G.I.NET21 comporte 20 questions spécifiques aux TNE-GEP permettant d'évaluer le ressenti des patients vis-à-vis des symptômes de leur maladie, des effets indésirables du traitement, des inquiétudes en lien avec la maladie, du fonctionnement social, de la communication, la sexualité, et de l'image corporelle.

¹⁷ ERASMUS MC Phase I/II study

¹⁸ Pavel M et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2011 ;378:2005-12.

¹⁹ Kunikowska J et al. Polish experience in peptide receptor radionuclide therapy. Recent Results Cancer Res 2013; 194:467-78.

²⁰ Paganelli G et al.17Lu-Dota-octreotate radionuclide therapy of advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors: results from a phase II study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014; 41:1845-51

OCTREOSCAN, IMC, âge, valeur de la clairance à la créatinine) dans l'estimation du hazard ratio. La p-value a été calculé à partir d'un test logrank stratifié sur la base des facteurs de randomisation et d'autres covariables pouvant influencer la PFS. Les covariables (autres que le traitement) n'atteignant pas un niveau de significativité de 0,05 étaient éliminés.

Critères de jugement secondaires

Pour contrôler l'inflation du risque alpha ($\alpha = 0,05\%$), les critères de jugement secondaires ORR puis OS ont été testés à partir d'une analyse séquentielle hiérarchisée. Le test exact de Fisher était utilisé pour les comparaisons.

Une analyse intermédiaire de l'OS était planifiée en même temps que l'analyse principale prévue au protocole sur la PFS avec le risque α ajusté grâce à la méthode conservative d'O'Brien-Fleming ($\alpha = 0,0085\%$).

L'analyse finale sur l'OS était prévue après la survenue de 158 décès ou au plus tard 5 ans après l'inclusion du dernier patient.

Les analyses des temps jusqu'à l'apparition d'un événement (PFS, OS, délai avant progression de la tumeur, temps jusqu'à la première détérioration documentée) ont été effectuées à partir des courbes de survie de Kaplan Meier en utilisant des tests du logrank non stratifiés.

Le test de Mantel-Haenszel stratifié sur les facteurs de randomisation a été utilisé pour les analyses de sensibilité sur les critères de jugement secondaires.

L'impact des traitements sur la qualité de vie des patients a été analysé en comparant les changements des scores des différentes échelles et dimensions isolées par un test de Wilcoxon non stratifié avec un risque alpha de 5%. Une analyse complémentaire a été effectuée en utilisant la méthode du temps jusqu'à l'apparition d'un événement, l'évènement étant dans cette analyse la détérioration de la qualité de vie du patient. Le « temps jusqu'à la détérioration (TTD1) », était défini comme le temps écoulé entre la date de randomisation et celle de première détérioration.

Amendements au protocole

Des changements, concernant les bases de données cliniques et l'analyse des données soumises, ainsi qu'une analyse intermédiaire supplémentaire de l'OS avec des données actualisées ont été réalisés à la demande de l'EMA et la FDA lors de l'évaluation du médicament.

De nouveaux résultats basés sur les données en date du 30 juin 2016 ont été calculés et présentés dans un but administratif et réglementaire et ne sont pas considérés comme impactant la répartition du risque alpha.

Résultats :

Au moment de l'analyse principale, un total de 229 patients avait été inclus (population ITT) :

- 116 dans le groupe LUTATHERA + octréotide LP 30 mg
- 113 dans le groupe comparateur avec l'octréotide LP 60 mg

L'analyse principale sur le critère de jugement principal, la PFS, et l'analyse intermédiaire sur les critères de jugement secondaires dont l'ORR et l'OS ont été réalisées conformément au protocole, en date du 24 juillet 2015.

Le suivi médian des patients en date du 24 juillet 2015 était de 10,5 mois dans le groupe LUTATHERA, en association à l'octréotide LP 30 mg et de 6,7 mois dans le groupe comparateur.

En date du 30 juin 2016, une nouvelle analyse intermédiaire sur l'efficacité, non prévue au protocole, a été réalisée à la demande de l'EMA et de la FDA. Au moment de cette analyse, 1 patient de plus avait été recruté dans chaque groupe, soit 117 patients dans le groupe LUTATHERA, 114 patients dans le groupe comparateur pour un total de 231 patients.

Des déviations majeures ont été enregistrées pour 56 patients, 28 dans chaque groupe de traitement (non-respect des critères d'inclusion/exclusion, procédure incorrecte, *out of window*).

Données démographiques à l'inclusion

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des patients

		LUTATHERA + Octréotide n = 116	Octréotide LP n = 113	Total ITT n = 229	p (test de Wilcoxon)
Sexe	Homme n (%)	63 (54,3)	53 (46,9)	116 (50,7)	
	Femme n (%)	53 (45,7)	60 (53,1)	113 (49,3)	
Age	moyenne (écart-type)	63,4 (9,38)	64,1 (9,71)	63,7 (9,53)	
	médiane	64	65	64	
Temps écoulé depuis le 1 ^{er} diagnostic de TNE de l'intestin moyen (mois), médiane		45,7	57,8	50,9	p = 0,0869
Temps écoulé entre le diagnostic et la 1 ^{ère} progression de la maladie (mois), Médiane (N manquant*)		20,2 (0)	23,4 (2)	22,1	p = 0,3808
Temps écoulé jusqu'à l'apparition des 1 ^{ères} métastases (mois), Médiane (N manquant*)		42,6 (1)	38,3 (2)	41,5	p = 0,2984

*N manquant : nombre de valeurs manquantes

La localisation des tumeurs et des métastases chez les patients est présentée dans le Tableau 2. La plupart des patients de la population FAS (168/229 ; 73,4 %) avaient leur site primitif de tumeur au niveau de l'iléon. Des métastases étaient présentes dans le foie chez 83,8 % des patients (192/229).

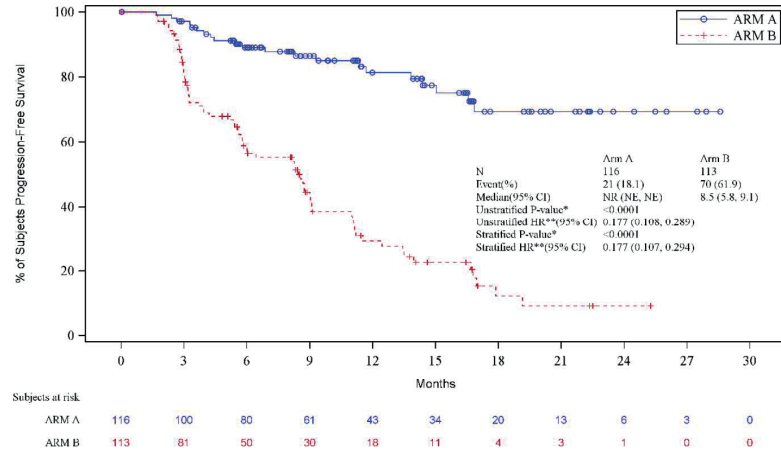
Tableau 2 : Localisation de la tumeur primitive et de métastases à l'inclusion

	LUTATHERA + Octréotide n=116	Octréotide LP n=113	Total ITT n = 229
Site primitif de la tumeur n (%)			
Jejunum	6 (5,2)	9 (8,0)	15 (6,6)
Ileon	86 (74,1)	82 (72,6)	168 (73,4)
Appendice iléo-caecal	1 (0,9)	2 (1,8)	3 (1,3)
Côlon ascendant	3 (2,6)	1 (0,9)	4 (1,7)
Autre	20 (17,2)	19 (16,8)	39 (17,0)
Présence de métastases n (%)			
Oui	116 (100)	111 (98,2)	227 (99,1)
Non	0 (0)	2 (1,8)	2 (0,9)
Localisation des métastases n (%)			
Osseuse	12 (10,3)	12 (10,6)	24 (10,5)
Cérébrale	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hépatique	98 (84,5)	94 (83,2)	192 (83,8)
Pulmonaire	11 (9,5)	5 (4,4)	16 (7)
Ganglionnaire	77 (66,4)	66 (58,4)	143 (62,4)
Autre	40 (34,5)	36 (31,9)	76 (33,2)

► **Critère de jugement principal : Survie sans progression**

En date du 24 juillet 2015, lors de l'analyse principale, le nombre de progression de la maladie ou de décès a été de 21/116 (18 %) dans le groupe LUTATHERA et de 70/113 (62 %) dans le groupe comparateur. La médiane de la PFS dans le groupe LUTATHERA n'a pas été atteinte, et a été de 8,5 mois dans le groupe comparateur (IC 95 % = [5,8 ; 9,1]). La différence sur la PFS entre les 2 groupes a été statistiquement significative en faveur de LUTATHERA ($p < 0,0001$ HR= 0,177 (IC 95 % = [0,108 ; 0,289])).

Figure 1 : Courbe de Kaplan Meier - Survie sans progression au 24 juillet 2015, analyse principale



Toutes les analyses de sensibilité sont concordantes avec le résultat obtenu dans l'analyse principale.

L'analyse intermédiaire du 30 juin 2016, non prévue au protocole et réalisée à la demande des autorités d'enregistrement, avec un suivi médian de 22,4 mois dans le groupe LUTATHERA et 18,4 mois dans le groupe comparateur, a suggéré une médiane de la PFS de 28,4 mois dans le groupe LUTATHERA et de 8,5 mois dans le groupe comparateur.

► **Critères de jugement secondaires hiérarchisés**

- **Pourcentage de réponse objective (ORR)**

Il a été observé 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 comparateur²¹ ($p = 0,0141$).

- **Survie globale (OS)**

Le 24 juillet 2015, lors de l'analyse intermédiaire de la survie globale prévue au protocole, la médiane de survie n'a pas été atteinte dans le groupe LUTATHERA versus 27,4 mois dans le groupe comparateur (HR= 0,459 ; IC 95 % = [0,254 ; 0,830], $p < 0,0083$, NS).

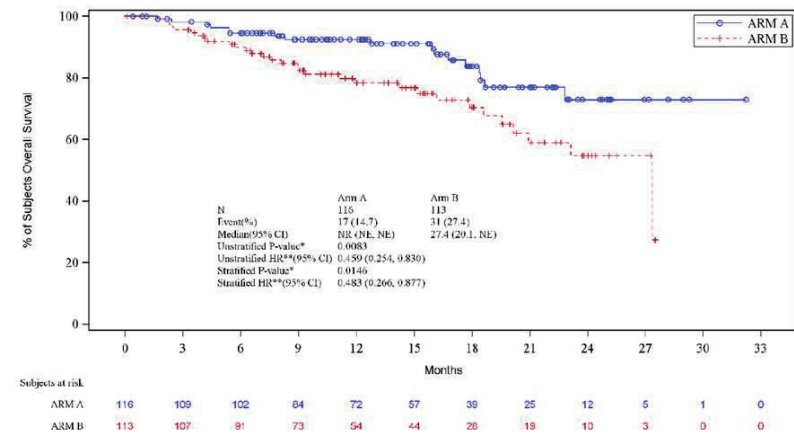
Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les 2 groupes dans la mesure où $p = 0,0083 >$ au seuil de significativité prédéfini au protocole selon une analyse statistique conservatrice (cf. Tableau 3).

²¹ La proportion de patients a été calculée sur la base des données disponibles dans la population FAS. L'imagerie n'avait pas été réalisée chez 14/116 patients dans le groupe LUTATHERA et 13/113 patients dans le groupe comparateur. Ces patients ont été retiré du calcul des pourcentages, le total des patients sans données manquantes était de 202 patients, 102 dans le groupe LUTATHERA et 100 dans le groupe comparateur.

Tableau 3 : Résultats sur la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé)

Etude NETTER-1	Population principale (FAS N = 229)	
	LUTATHERA + octréotide N = 116	Octréotide LP N = 113
Patients avec événement (décès) (%)	17 (14,7)	31 (27,4)
Survie globale (mois)		
Médiane	Non atteinte	27,4
IC _{95%}	-	[20,1 ; non évaluable]
Analyse non stratifiée		
Hazard Ratio	0,459	
IC _{95%}	[0,254 ; 0,830]	
Valeur p	0,0083 (> seuil prédéfini de 0,000085)	

Figure 2 : Courbe de Kaplan Meier - Survie globale au 24 juillet 2015, analyse intermédiaire, prévue au protocole



Le 30 juin 2016, lors de la seconde analyse intermédiaire demandée par la FDA et l'EMA, non prévue au protocole, 28 décès ont été rapportés dans le groupe LUTATHERA avec un suivi médian de 22,4 mois et 43 décès dans le groupe comparateur avec un suivi médian de 18,4 mois. La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe LUTATHERA ; elle a été de 27,4 mois dans le groupe comparateur, HR= 0,536 (IC 95 % = [0,333 ; 0,864], $p < 0,0094$, NS). L'analyse finale sur l'OS n'a pas encore été réalisée et aura lieu soit 5 ans après l'inclusion du dernier patient (en janvier 2021), soit après la survenue de 158 décès. En date du 28 décembre 2017, le nombre de décès était de 103.

► **Autres critères de jugement exploratoires**

Délai avant progression de la tumeur (TTP)

En date du 24 juillet 2015, la différence de TTP a été statistiquement significative entre les 2 groupes, en faveur du groupe LUTATHERA (15 événements pour 116 patients, médiane non atteinte), versus le groupe comparateur (61 événements pour 113 patients, médiane de 8,7 mois), HR= 0,137 (IC 95 % = [0,077 ; 0,242] ; $p < 0,0001$)).

Durée de la réponse (DOR)

Dans la population FAS, la médiane de durée de réponse dans le groupe LUTATHERA n'a pas été atteinte ; elle a été de 1,9 mois dans le groupe comparateur (IC 95 % = [1,9 ; Non évaluable]).

8.1.2 Etude non comparative de phase I/II chez les patients ayant des tumeurs surexprimant les récepteurs à la somatostatine (ERASMUS)

Le laboratoire a également fourni les données de l'étude ERASMUS, 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) oxodotréotide (LUTATHERA) en monothérapie chez les patients ayant différentes localisations de sites primitifs (tumeurs neuro endocrines et non endocrines) surexprimant les récepteurs à la somatostatine.

Données démographiques à l'inclusion

Au total, 1 214 patients ayant une localisation des sites primitifs de tumeur hétérogène et surexprimant les récepteurs à la somatostatine ont été inclus.

La moyenne d'âge des patients était de 58,4 ans avec une médiane à 59 ans.

La tumeur primitive était localisée au niveau de :

- TNE de l'œsophage et de la partie antérieure du tube digestif pour 27 patients (2,2 %) ;
- TNE de l'intestin moyen pour 410 patients (33,8 %) ;
- TNE de l'intestin postérieur pour 34 patients (2,8 %) ;
- TNE pancréatiques pour 331 patients (27,3 %) ;
- TNE bronchiques pour 53 patients (4,4 %) ;
- TNE d'origine inconnue pour 187 patients (15,4 %) ;
- d'autres tumeurs pour 56 patients (4,6 %) ;
- de paragangliomes pour 38 patients (3,1 %) ;
- carcinomes de la thyroïde pour 40 patients (3,3 %) ;
- de tumeurs de type inconnu pour 38 patients (3,1 %).

Critère de jugement principal : Taux de réponse objective tumorale (ORR)

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 4.

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)

08.2 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.

Concernant l'étude ERASMUS, comme il s'agit d'une étude non comparative, les données de qualité de vie ne sont pas retenues.

²² Les autres tumeurs en dehors de l'indication de l'AMM de LUTATHERA ne sont pas présentées.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues de l'étude clinique NETTER-1

Suivi à long terme et arrêt de traitement

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 données de tolérance sont présentées dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Données sur la tolérance dans la population SAF

Nombre de patients ayant eu :	Groupe LUTATHERA n = 112 (%)	Groupe comparateur n = 111 (%)	Total n = 223 (%)
Au moins un événement indésirable	111 (99,1)	105 (94,6)	216 (96,9)
Au moins un effet indésirable considéré comme lié au médicament	102 (91,1)	45 (40,5)	147 (65,9)
Au moins un effet indésirable grave	37 (33,0)	30 (27,0)	67 (30,0)
Au moins un événement indésirable entraînant le décès*	7 (6,3)	9 (8,1)	16 (7,2)

*Aucun décès n'a été considéré comme relié au traitement

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 issues de l'étude ERASMUS

Les 1 214 patients inclus, ont été suivis tous les 6 mois après la dernière dose administrée et jusqu'à soit la progression de la maladie, soit le décès, soit la perte de vue du patient. Les patients ayant reçus au moins 800 mCi de LUTATHERA sont au nombre de 757. Un an après l'inclusion 463 patients étaient toujours dans l'étude, et 5 ans après l'inclusion il y avait 65 patients en cours d'étude.

Les événements indésirables graves n'ont pas été formellement transcrits dans le cahier d'observation par les investigateurs de l'essai : moins de 10 événements indésirables étaient listés et pouvaient être cochés, les autres effets, hors liste, n'étaient pas enregistrés en cours d'étude. Il a donc été effectué une vérification rétrospective basée sur les dossiers médicaux et les données biologiques des patients.

Au moins un événement indésirable grave est survenu sous traitement chez 626/1214 (51,6%) patients, avec 62,6 % (508/811) dans la population néerlandaise et 29,3 % (118/403) dans la population non-néerlandaise, en prenant en compte le fait que le nombre de perdu de vue était important dans la population non néerlandaise.

Les événements indésirables graves les plus fréquemment survenus lors du traitement sont présentés dans le tableau 6

Tableau 6 : Evénements indésirables graves survenues dans l'étude ERASMUS

Evénements indésirables graves	Nombre de patients présentant l'EIG dans la population totale (n=1214) (%)	Nombre de patients présentant l'EIG dans la population néerlandaise (n = 811) (%)
pancytopénies	97 (8 %)	85 (10,5 %)
diarrhées	57 (4,7 %)	52 (6,4 %)
décès*	55 (4,5 %)	41 (5,1 %)
douleurs abdominales	54 (4,4%)	47 (5,8%)
anémies	49 (4,0%)	43 (5,3%)
vomissements	46 (3,8%)	33 (4,1%)
pyrexie	40 (3,3%)	35 (4,3%)
nausées	39 (3,2%)	29 (3,6%)
thrombocytopénies	37 (3,0%)	27 (3,3%)

* parmi les décès, 46 sont considérés non reliés, 3 sont possiblement reliés, 5 sont probablement reliés et pour un patient la causalité n'est pas évaluable.

8.3.3 Données issues du DSUR

L'analyse des données du DSUR 5 couvre la période du 27 janvier 2016 au 26 janvier 2017 n'a pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

8.3.4 Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients recevant le traitement par LUTATHERA étaient les nausées et les vomissements qui se produisaient au début de la perfusion respectivement chez 58,9 % et 45,5 % des patients. La relation de causalité entre les nausées/vomissements et LUTATHERA est difficile à déterminer en raison de l'effet émettant de la perfusion concomitante d'acides aminés administrés pour protéger les reins.

Compte tenu de la toxicité de LUTATHERA sur la moelle osseuse, les effets indésirables les plus probables étaient liés à la toxicité hématologique : thrombopénie (25 %), lymphopénie (22,3 %), anémie (13,4 %), pancytopenie (10,2 %).

D'autres effets indésirables très fréquents rapportés incluent fatigue (27,7 %) et perte d'appétit (13,4 %). »

8.3.5 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Dysfonctionnement rénal Myélosuppression / Cytopénies (hématotoxicité immédiate) Syndromes myélodysplasiques (SMD) / Leucémies aiguës (hématotoxicité retardée) Hypogonadisme, dysfonctionnement sexuel Interaction médicamenteuse avec la somatostatine et les analogues à la somatostatine
Risques potentiels identifiés	Syndrome de lyse tumorale Hépatotoxicité Radiotoxicité incluant l'exposition du personnel médical et l'exposition accidentelle
Informations importantes manquantes	Exposition aux rayonnements pendant la lactation Exposition des patients insuffisants rénaux Exposition des patients insuffisants hépatiques sévères Malignité secondaires (tumeurs solides) Tolérance sur le long terme

8.3.6 Données issues de l'ATU

En France, des ATU nominatives ont été octroyées pour LUTATHERA depuis le 26/11/2013 puis une ATU de cohorte a débuté le 23/04/2015.

Dans le cadre de l'ATU de cohorte, LUTATHERA a été administré uniquement pour les TNE de l'intestin moyen. Dans les ATU nominatives, en France et dans le reste de l'Europe, LUTATHERA a été prescrit pour tout type de TNE.

En France, en date du 31 mai 2017, l'ATU de cohorte a inclus 152 patients, dont 123 ont reçu au moins une dose de LUTATHERA. Les patients étaient âgés de 65 ans en moyenne, avec 52 % d'hommes (79/152) et 48 % de femmes (73/152).

La plupart des patients avaient des métastases hépatiques au moment de l'inclusion (135/152 patients). Les traitements antérieurs des patients comprenaient pour 146/152 (96 %) d'entre eux un traitement par analogue d'action prolongée, et pour 65/152 (43 %) patients, une cure de chimiothérapie. Pour 146 patients sur 152 inclus, le réseau dédié RENATEN a été consulté.

La dose a été réduite de moitié chez 23 patients, et réduite d'un quart chez 10 patients. Pour 7 patients, la raison de la diminution de dose était précisée et il s'agissait pour 6 patients d'une toxicité hématologique.

En pratique, l'intervalle d'injection était d'au moins 10 semaines, sans qu'il y ait systématiquement une justification (délai théorique prévu 8 semaines ±1) et au maximum de 20 semaines (1 cas de fixation diffuse et significative au niveau pulmonaire).

Au total, 68/123 patients (55,3 %) ont reçu un cycle complet de traitement comprenant les 4 injections de LUTATHERA, parmi eux, 3 patients ont reçu des doses réduites environ de moitié

(14,8 GBq au lieu de l'activité totale de 29,6 GBq), et pour 2 autres patients, la dose cumulée ne pouvait pas être calculée en l'absence de données disponibles.

Des fiches de fin de traitement sont disponibles pour 41/68 patients ayant reçu les 4 injections de LUTATHERA, et l'évaluation radiologique de la tumeur était la suivante :

- aucun patient n'avait de réponse complète
- une réponse partielle était obtenue pour 7 patients
- une stabilisation était obtenue pour 28 patients
- une progression était observée chez 2 patients
- un patient était non évaluable
- pour 3 patients l'évaluation n'était pas renseignée sur la fiche de fin de traitement.

Au total, 323 événements indésirables ou situations spéciales ont été rapportés dans le cadre de l'ATU de cohorte, 137/323 événements étaient reliés à LUTATHERA et la majorité étaient des troubles gastro-intestinaux (77/137), avec notamment 28 nausées et 38 vomissements puis venaient les troubles hématologiques (28/137) avec notamment 12 lymphopénies et 10 thrombocytopénies.

Dans l'ATU nominative, 111 événements indésirables ou situations spéciales ont été rapportés dont 37 reliés au LUTATHERA (avec 8 nausées et 11 vomissements) et 74 non reliés au LUTATHERA (avec 19 nausées, 24 vomissements et 15 hypertensions).

LUTATHERA a fait l'objet d'un usage compassionnel ("Patient Named Program") dans 9 autres pays européens (Autriche, Estonie, Finlande, Grèce, Portugal, Espagne, Suisse, Danemark et Pays-Bas). Dans le cadre de cet usage compassionnel, 33 événements indésirables ont été rapportés, 2 sont liés à LUTATHERA (une douleur hépatique et une insuffisance hépatique) et 31 sont non reliés à LUTATHERA (17 nausées, 12 vomissements, un rash généralisé et une imagerie anormale).

8.3.7 Données issues de l'EAP aux Etats-Unis

Ce programme d'accès au médicament (Extended Access Program) a débuté aux Etats-Unis à la fin des inclusions de l'étude NETTER-1 (26 février 2016) et la première dose a été administrée le 6 juillet 2016. Les patients pouvant être inclus dans cet EAP devaient répondre aux mêmes critères d'inclusion que les patients de l'étude NETTER-1.

Au 31 mai 2017, 255 doses de LUTATHERA ont été administrés à 116 patients. Un total de 16 événements graves ont été rapportés, dont 11 étaient reliés à LUTATHERA (1 pneumonie, 1 anémie, 1 thrombocytopénie, 2 cas de douleurs abdominales, 1 colite, 1 obstruction intestinale, 1 obstruction du petit intestin, 1 lésion hépatique, 1 cas de douleur pectorale et 1 œdème généralisé).

Parmi les autres événements indésirables recueillis dans le cadre de cet EAP, 88 % d'entre eux étaient des symptômes digestifs, essentiellement des vomissements et des nausées, considérées comme reliés à la solution d'acides aminés.

08.4 Résumé & discussion

L'évaluation de ¹⁷⁷Lutécium oxodotréotide (LUTATHERA) repose principalement sur une étude de phase III, randomisée, en ouvert, comparative versus octréotide LP 60 mg (étude NETTER-1) réalisée chez 229 patients ayant une TNE de l'intestin moyen inopérable ou métastatique, progressive, bien différenciée (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine.

Dans cette étude, les patients du groupe LUTATHERA ont reçu du ¹⁷⁷Lutécium oxodotréotide (4 perfusions de 7,4 GBq (200 mCi)) co-administré avec de l'octréotide LP 30 mg et une solution d'acide aminé.

Un total de 229 patients a été inclus : 116 dans le groupe LUTATHERA et 113 dans le groupe comparateur. La plupart des patients (168/229 : 73,4 %) avaient leur site primitif de tumeur au niveau de l'iléon. Des métastases étaient présentes dans le foie chez 83,8 % des patients (192/229).

Efficacité

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).

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.

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

S'agissant des TNE gastroentéropancréatiques autres que les TNE de l'intestin moyen, qui disposent également de l'AMM, les seules données disponibles sont issues de l'étude ERASMUS, non comparative, de phase I/II, en ouvert. Cette étude a inclus des patients présentant des TNE intestinales et non intestinales dont les TNE du pancréas (331/1214). Dans la population où les données sur la tumeur étaient disponibles à l'inclusion (578/1214), les taux de réponse globale (critère de jugement principal) ont été de 32,1% (70/218) pour les TNE de l'intestin moyen et 63,9 % (108/169) pour les TNE pancréatiques.

Tolérance

Dans l'étude NETTER-1, les événements indésirables survenus chez plus de la moitié des patients du groupe LUTATHERA ont été les nausées avec 161 événements survenus chez 72/112 patients (64,3 %) et les vomissements avec 127 événements survenus chez 59/112 patients (52,7 %). Dans le groupe comparateur, 17 cas de nausées ont été rapportés chez 13/111 patients (11,7 %) et 14 cas de vomissements chez 11/111 patients (9,9 %).

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 %).

Parmi les effets indésirables survenus chez plus de 5 % des patients du groupe LUTATHERA on trouve notamment des troubles digestifs (nausées, vomissement, diarrhée, troubles abdominaux), la fatigue, des troubles hématologiques (thrombopénies, lymphopénies, anémies, neutropénies), la perte d'appétit, l'alopécie, la dysgueusie et les vertiges. Dans le groupe comparateur, aucun de ces effets n'atteint 5 % des patients.

Les données de l'EAP (Expanded Access Program) aux Etats-Unis depuis février 2016 et de l'ATU en France, mis en place en novembre 2013, n'ont pas mis en évidence la survenue d'autres types d'effets indésirables.

Discussion

- Les données obtenues 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 terme de survie sans progression, dans une étude réalisée en ouvert. Aucune différence sur la survie globale n'a été démontrée, à ce jour, dans l'attente des données finales.
- Les données disponibles dans l'étude comparative NETTER-1 concernent uniquement les patients ayant des TNE de l'intestin moyen alors que l'AMM inclut l'ensemble des TNE gastroentéropancréatiques. Cette étude ne permet pas de s'assurer de la transposabilité des résultats observés dans le TNE de l'intestin moyen aux autres TNE-GEP. Seule l'étude ERASMUS, non comparative, apporte des données descriptives et exploratoires sur l'efficacité de LUTATHERA dans les TNE autres que de l'intestin moyen notamment du pancréas.
- Des données complémentaires de tolérance à moyen et long terme sont nécessaires tout particulièrement car LUTATHERA est une radiothérapie interne vectorisée qui nécessite un acte d'irradiation (4 perfusions de 7,4 GBq (200 mCi)).
- L'administration de LUTATHERA nécessite une prise en charge particulière et adaptée par rapport aux alternatives disponibles dans la mesure où LUTATHERA est le premier radiopharmaceutique obtenant une AMM dans les TNE-GEP et d'autre part car elle nécessite une co-administration avec une perfusion solution d'acide aminé hyperosmolaire qui relève d'une préparation hospitalière.

Chez les patients ayant des TNE de l'intestin, compte tenu des données d'efficacité et de tolérance de l'étude NETTER-1, il est attendu un impact de LUTATHERA en termes de morbidité chez les patients ayant des TNE de l'intestin; l'impact sur la mortalité sera appréciable dès que les résultats finaux de la survie globale seront disponibles. En conséquence, LUTATHERA contribue à apporter une réponse au besoin médical partiellement couvert dans les TNE intestinales inopérable ou métastatique, progressive, bien différenciée (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine.

Chez les patients ayant des TNE non intestinales, au regard des données disponibles issues de l'étude ERASMUS et en l'absence de donnée comparative versus les comparateurs cliniquement pertinents, il n'est pas attendu d'impact de morbi-mortalité de LUTATHERA. En conséquence, et en l'état actuel des données, LUTATHERA n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert dans les TNE non intestinales inopérable ou métastatique, progressive, bien différenciée (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 relevant d'une préparation hospitalière.

08.5 Programme d'études

Les prochaines données attendues sur LUTATHERA, seront issues de :

- la phase de suivi au long cours de l'essai NETTER-1 jusqu'en janvier 2021 au plus tard (durée de 5 ans de suivi pour l'analyse de l'OS) ou de manière anticipé en cas de survenue de 158 décès. Les données sont attendues pour décembre 2021, à la demande de l'EMA. En date du 28 décembre 2017, le nombre de décès était de 103.
- la Post-Authorization Safety Study (PASS) demandée dans le cadre du PGR de LUTATHERA. Il s'agit d'un registre de suivi au long terme (pendant 7 ans) des patients traités par LUTATHERA pour des TNE-GEP. Les résultats sont attendus pour 2025.
- Le PHRC OCCLURANDOM qui a pour objectif de comparer l'efficacité de LUTATHERA par rapport à SUTENT en termes de différence de PFS à 12 mois chez des patients ayant une TNE d'origine pancréatique. Ce PHRC devrait inclure 80 patients (40 patients par groupe) traité pendant 12 mois puis suivi pendant 4 ans. Les résultats de cette étude sont attendus pour 2023.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

Tous les dossiers de malades atteints de TNE sont discutés en RCP régionale, dans le cadre du réseau national spécifique aux TNE, RENATEN, labellisé par l'INCa²³.

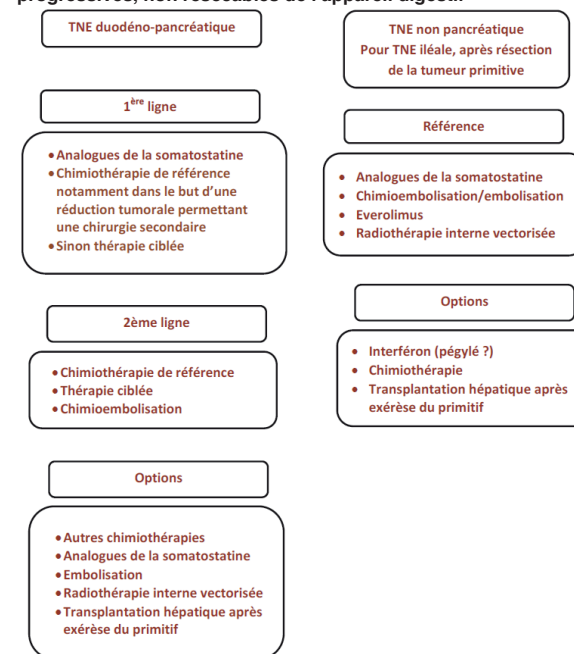
Le traitement de première intention des TNE réside dans la chirurgie.

Lorsque celle-ci est impossible (stade avancé ou métastatique), la prise en charge diffère selon l'origine et les caractéristiques de la tumeur. Les formes « fonctionnelles », responsables de symptômes cliniques (très variés selon l'origine de la tumeur), sont à distinguer des tumeurs « non fonctionnelles ».

Si la tumeur est non progressive et non fonctionnelle (60 à 80% des cas), une simple surveillance est préconisée dans les recommandations ENETS tandis que le thésaurus national de Cancérologie Digestive propose soit la surveillance, soit l'administration d'analogues à la somatostatine^{3,24}.

En revanche, lorsque la tumeur devient progressive et fonctionnelle, un traitement est systématiquement instauré. Les recommandations du TNCD⁵ de 2017 sont présentées dans la Figure 2.

Figure 2 : Algorithme du TNCD pour le traitement des TNE métastatiques bien différenciés (G1, G2), progressifs, non résecables de l'appareil digestif⁸



²³ SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie 11. Tumeurs Neuroendocrines digestives mis à jour le 10/03/2016. [Internet] Disponible sur <http://www.snfge.org/content/11-tumeurs-neuroendocrines-digestives#ancr3294>

²⁴ 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

En conclusion, d'après les recommandations du TNCD de 2017, la radiothérapie interne vectorisée par LUTATHERA est recommandée dans le traitement des TNE métastatiques bien différenciées (G1,G2), progressives, non résecables de l'appareil digestif :

- Dans les TNE de l'intestin en traitement de référence après résection de la tumeur primitive, au même titre que les analogues de la somatostatine, la chimioembolisation/embolisation ou l'évérolimus ;
- Dans les TNE non intestinales, comme une option possible selon le contexte médical.

Place de LUTATHERA dans la stratégie thérapeutique

La Commission considère 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.

TNE intestinales :

Compte tenu des données de l'étude NETTER-1, la radiothérapie interne vectorisée avec LUTATHERA est un traitement de 2ème 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 somatostatine. Par ailleurs, la Commission recommande que pour les patients présentant des tumeurs d'emblée progressives ou avec une masse tumorale hépatique importante (> 50 %), l'utilisation de LUTATHERA, sans avoir reçu de l'octréotide au préalable, pourra être discuté lors des RCP du réseau RENATEN.

L'étude NETTER-1 a été réalisée en association à l'octréotide 30 mg LP, néanmoins, d'après avis d'experts, et conformément à son AMM, LUTATHERA peut être utilisé en monothérapie ou en association.

Malgré les incertitudes sur la tolérance au long cours de la RIV avec LUTATHERA (notamment sur la myélotoxicité), le profil de l'évérolimus semble plus défavorable. Par ailleurs, lorsque les tumeurs sont définies comme ayant une expression homogène des récepteurs à la somatostatine, LUTATHERA pourrait être préféré par rapport à l'évérolimus.

Faute de données comparatives, la place de la radiothérapie interne vectorisée (RIV) par rapport à l'évérolimus n'est pas connue.

LUTATHERA doit être co-administré avec une solution hyper-osmolaire d'acides aminés qui dispose d'un statut de préparation hospitalière. 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 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 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.

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.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 TNE intestinales

- ▮ Les tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatique, en particulier intestinales, sont des maladies graves pouvant engager le pronostic vital.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première intention dans les TNE intestinales métastatiques, progressives, bien différenciées (G1, G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine.

▮ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatique,
 - l'incidence des TNE-GEP d'environ 3,56/100 000⁷,
 - 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 l'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 en l'état actuel des données,
 - 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 relevant d'une préparation hospitalière,
- LUTATHERA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LUTATHERA est important dans le traitement des tumeurs neuroendocrines intestinales « inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes ».

10.1.2 TNE non intestinales

- ▮ Les tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatique sont des maladies graves pouvant engager le pronostic vital.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi en l'absence de donnée robuste d'efficacité, avec uniquement des données descriptives de phase I/II.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ En l'état actuel des données et en l'absence de donnée comparative alors qu'une comparaison aux comparateurs cliniquement pertinents était possible, LUTATHERA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

▮ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatique,
- l'incidence des TNE-GEP d'environ 3,56/100 000⁷,
- 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 ne pouvant pas être évalué, faute de donnée suffisante, sur la mortalité, la morbidité et la qualité de vie,
- 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'acide aminé relevant d'une préparation hospitalière, LUTATHERA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LUTATHERA est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des TNE non intestinales « inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes ».

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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

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 ; IC95% = [0,11 ; 0,29] ; p<0,0001),
 - une absence de différence en termes de survie globale entre les 2 groupes de traitement dans le cadre d'une analyse intermédiaire conservatrice (médiane non atteinte dans le groupe LUTATHERA, en association à l'octréotide LP 30 mg et de 27,4 mois dans le groupe comparateur avec HR = 0,46 ; IC95% = [0,25 ; 0,83] et un p = 0,0083 > au seuil de significativité prédéfini au protocole),
 - les incertitudes sur la tolérance au long cours de la RIV avec LUTATHERA (notamment sur la myélotoxicité) et un profil de tolérance de l'évérolimus qui semble plus défavorable,
 - du besoin médical à disposer d'alternatives efficaces,
- la Commission attribue à la radiothérapie interne vectorisée avec LUTATHERA 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 somatostatine chez les adultes qui devra être confirmée par les résultats de l'étude NETTER-1.

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

Sans objet.

010.3 Population cible

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

L'incidence des TNE-GEP est d'environ 3,56/100 000', soit environ 2 400 nouveaux cas par an en France après extrapolation à partir des données démographiques de la population française au 1^{er} Janvier 2017²⁵.

D'après avis d'expert, les TNE intestinales représentent environ la moitié des TNE-GEP, soit environ 1200 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 510 patients avec une TNE intestinale inopérable ou métastatique et bien différenciée (G1 et G2).

Il n'est pas possible d'estimer précisément parmi ces 510 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 510 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication des tumeurs neuroendocrines intestinales « inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes » et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication des TNE non intestinales « inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes » et aux posologies de l'AMM.

► Demande de données

Afin de confirmer l'ASMR reconnue, la Commission réévaluera LUTATHERA aussitôt que les résultats actualisés de l'étude NETTER-1 seront disponibles, et au plus tard en 2021, notamment concernant la survie globale et la tolérance.

► Autres recommandations

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

²⁵ Données INSEE au 1^{er} janvier 2017

²⁶ Lepage C et al. Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population. Gut 2004; 53:549-553.

²⁷ Walter T et al. Epidémiologie des tumeurs neuroendocrines digestives : la situation en France. Hepato Gastro 2013; 20:160-6.

