



## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### LUTATHERA (<sup>177</sup>Lutécium oxodotrétotide), radiopharmaceutique

-  **Intérêt clinique important dans les tumeurs neuroendocrines intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes et progrès thérapeutique modéré par rapport à l'octréotide LP 60 mg administré seul.**
-  **Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans les tumeurs neuroendocrines non intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine.**

### L'essentiel

- ▶ LUTATHERA 370 MBq/mL a l'AMM dans le traitement des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE-GEP) inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes.
- ▶ Dans les TNE intestinales, la supériorité sur la survie sans progression de LUTATHERA, en association à l'octréotide LP 30 mg a été démontrée par rapport à l'octréotide LP 60 mg seul : la médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte dans le groupe LUTATHERA en association à l'octréotide LP 30 mg et a été de 8,5 mois dans le groupe comparateur. Une analyse intermédiaire conservatrice d'une étude en cours n'a pas mis en évidence de différence de la survie globale entre les 2 groupes de traitement.
- ▶ Dans les TNE non intestinales, les données avec LUTATHERA sont insuffisantes.

### Stratégie thérapeutique

Les traitements de TNE sont discutés en RCP régionale, dans le cadre du réseau national spécifique aux TNE, RENATEN, labellisé par l'INCa. La prise en charge des malades est fonction de l'origine et des caractéristiques de la tumeur.

- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
- **TNE intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes :**  
Compte tenu des données de l'étude NETTER-1, la radiothérapie interne vectorisée avec LUTATHERA est un traitement de 2<sup>ème</sup> intention, après progression de la maladie avec octréotide dans les TNE intestinales métastatiques, progressives, bien différenciées (G1, G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine. LUTATHERA peut être utilisé en monothérapie ou en association. Malgré les incertitudes sur la tolérance au long cours du traitement par LUTATHERA, notamment de sa myélotoxicité, le profil de l'évérolimus semble plus défavorable. Lorsque les tumeurs sont définies comme ayant une expression homogène des récepteurs à la somatostatine, LUTATHERA pourrait être préféré à l'évérolimus. Faute de donnée comparative, la place de LUTATHERA par rapport à l'évérolimus n'est pas connue.
- **TNE non intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes :**  
Compte tenu de l'absence de donnée versus les comparateurs cliniquement pertinents alors que cette comparaison était possible, LUTATHERA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.



## Données cliniques

- L'évaluation de <sup>177</sup>Lutécium oxodotréotide repose principalement sur une étude de phase III, randomisée, en ouvert, 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.  
La supériorité de <sup>177</sup>Lutécium oxodotréotide associé à l'octréotide LP 30 mg par rapport à l'octréotide LP 60 mg a été démontré en termes de survie sans progression : médiane non atteinte dans le groupe <sup>177</sup>Lutécium oxodotréotide, pour un suivi médian de 10,5 versus 8,5 mois dans le groupe comparateur pour un suivi médian de 6,7 mois (HR= 0,177 (IC 95 % = [0,108 ; 0,289], p<0,0001). Aucune différence sur la survie globale n'a été démontrée à ce jour.
- Les données disponibles dans cette étude 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. Les résultats d'une autre étude, non comparative, apporte des données descriptives et exploratoires sur l'efficacité de <sup>177</sup>Lutécium oxodotréotide dans les TNE autres que de l'intestin moyen, notamment du pancréas.  
Parmi les effets indésirables survenus chez plus de 5 % des patients du groupe <sup>177</sup>Lutécium oxodotréotide, sont rapportés 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'a concerné 5 % des patients. A noter que plusieurs événements indésirables ont été imputés à l'administration de la solution d'acide aminés associée à LUTATHERA, notamment des nausées et vomissements.

## Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier, nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
- Médicament radiopharmaceutique.
- Nécessité de réaliser un examen compagnon : imagerie positive des récepteurs à la somatostatine.
- LUTATHERA doit être co-administré avec une solution hyper-osmolaire d'acides aminés qui dispose d'un statut de préparation hospitalière.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par LUTATHERA est :
  - important dans les **TNE intestinales**, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes
  - insuffisant dans les **TNE non intestinales**, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes
- LUTATHERA apporte une amélioration du service médical rendu\*\* (ASMR III, modérée) par rapport à l'octréotide LP 60 mg administré seul dans le traitement des **TNE intestinales** 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 à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 11 juillet 2018 (CT-16606) disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »