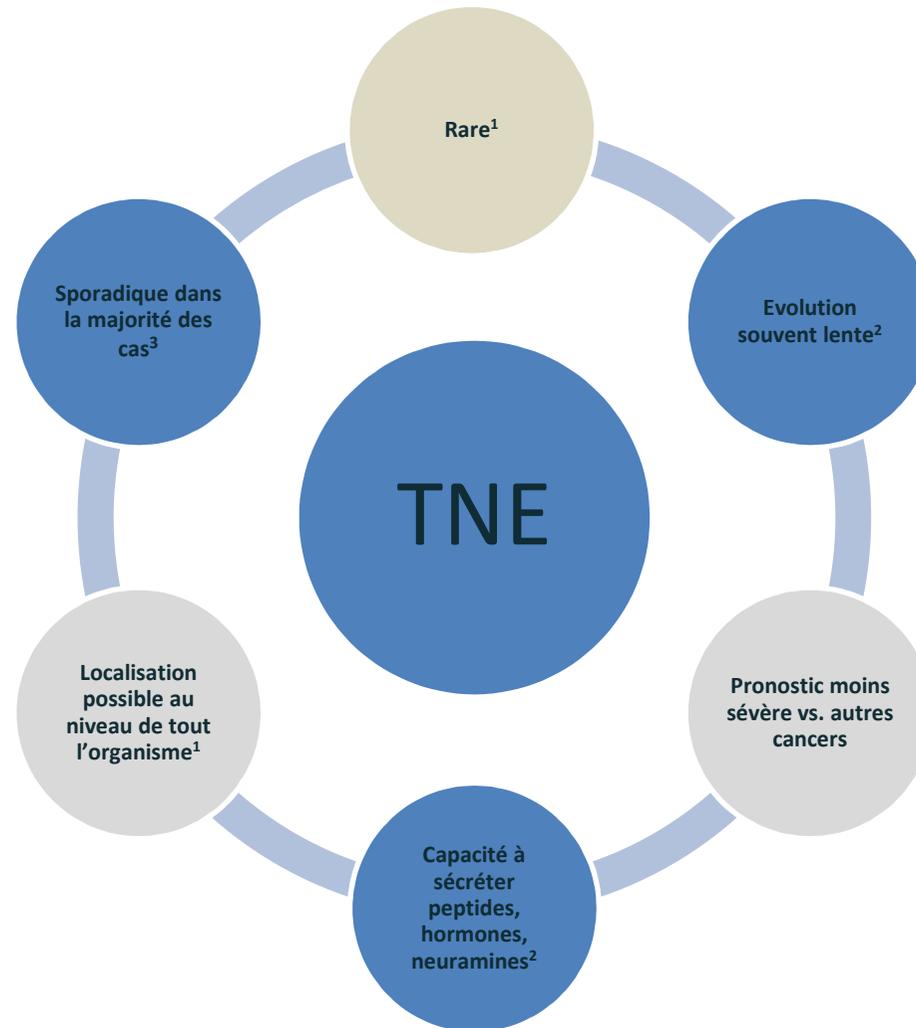


Tumeurs neuroendocrines:

Les tumeurs neuro-endocrines (TNE) constituent un groupe de tumeurs susceptibles de naître en tout point de l'organisme et caractérisées par leur capacité à sécréter des hormones*. Ces tumeurs sont rares ; on estime que l'incidence* annuelle de cette maladie est de 2 à 5 nouveaux cas par an pour 100 000 personnes, l'âge de survenue se situant, le plus souvent, entre 40 et 60 ans.

Caractéristiques des tumeurs neuroendocrines (TNE)



1. Klimstra DS, et al. *Pancreas*. 2010; 39(6):707-712.

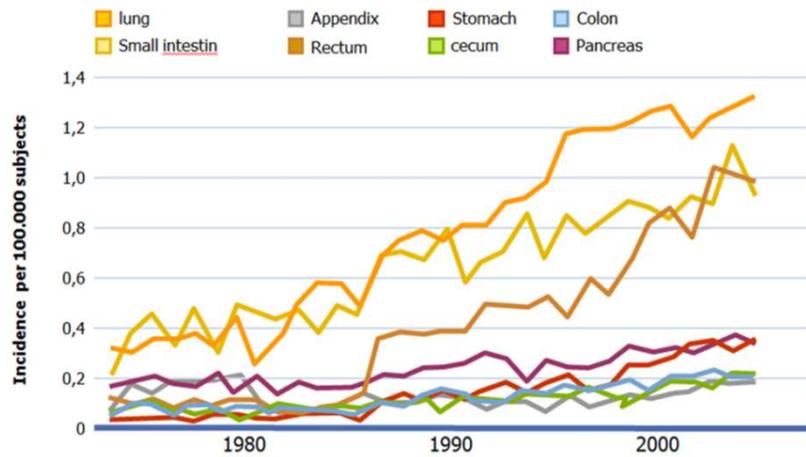
2. Vinik AI, et al. *Pancreas*. 2010;39(6):713-734.

3. National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Guidelines® for Neuroendocrine Tumors v2.2014

Données épidémiologiques des TNE

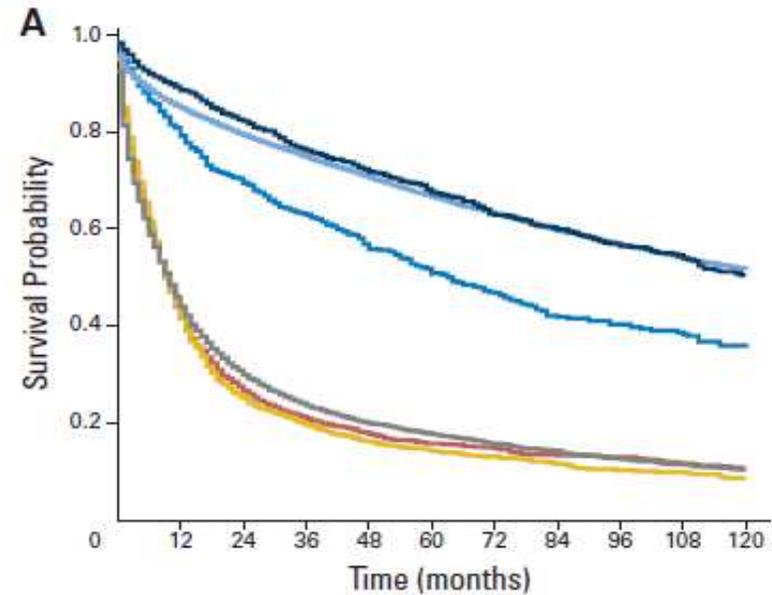
INCIDENCE ET PRONOSTIC DES TNE

- Incidence annuelle \approx 5 pour 100.000
- Sur la base des données de différentes sources, l'incidence et la prévalence des TNE sont en augmentation



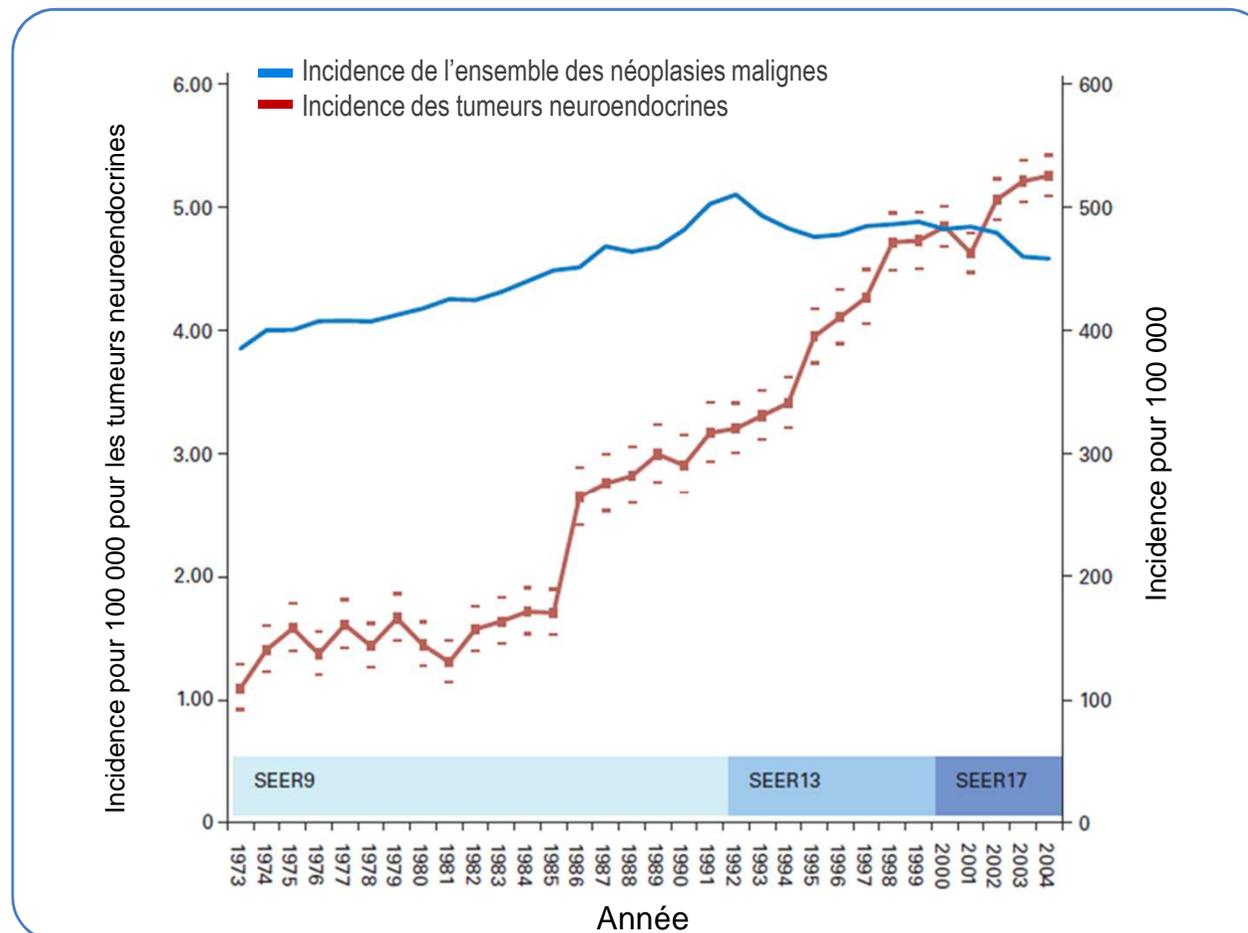
Adapted from Yao JC, et al. J Clin Oncol 2008; 26(18): 3063.

SEER = Surveillance, Epidemiology and End Results.



	Median Survival	
	Months	95%CI
— Carcinoid/islet cell: well-differentiated	124	101 to 147
— Carcinoid/islet cell: unspecified grade	129	124 to 134
— Carcinoid/islet cell: moderately differentiated	64	56 to 72
— Neuroendocrine: poorly differentiated	10	9 to 11
— Neuroendocrine: anaplastic	10	9 to 11
— Neuroendocrine: unspecified grade	10	9 to 11

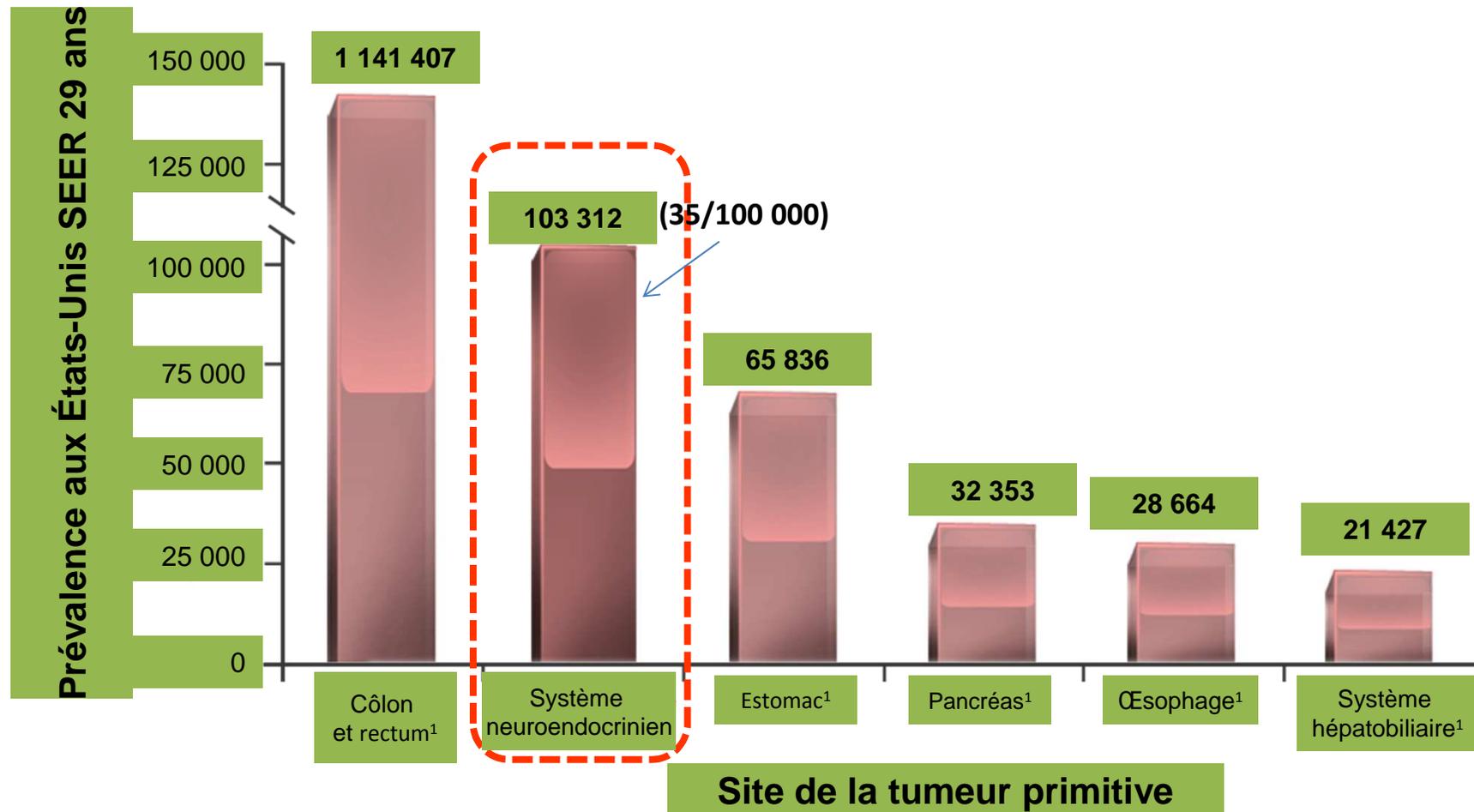
Augmentation de l'incidence des TNE par rapport à celle de l'ensemble des néoplasies malignes*



TNE, tumeurs neuroendocrines ; SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results.

Les TNE sont les deuxièmes tumeurs gastrointestinales les plus fréquentes

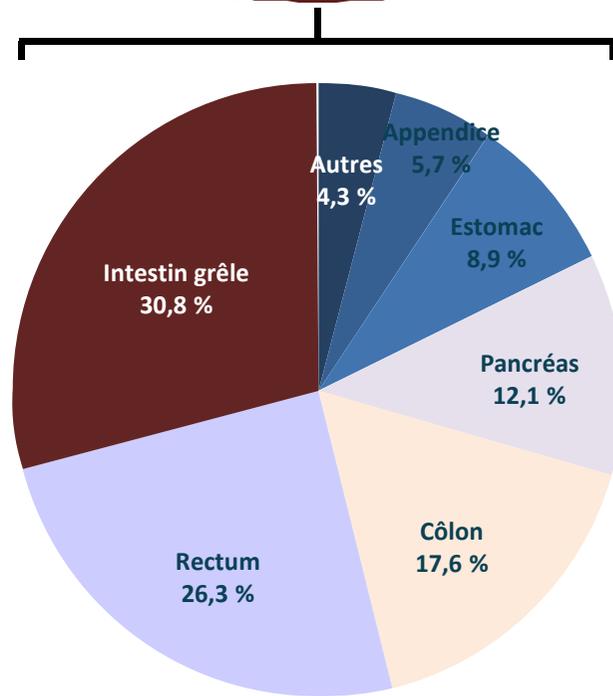
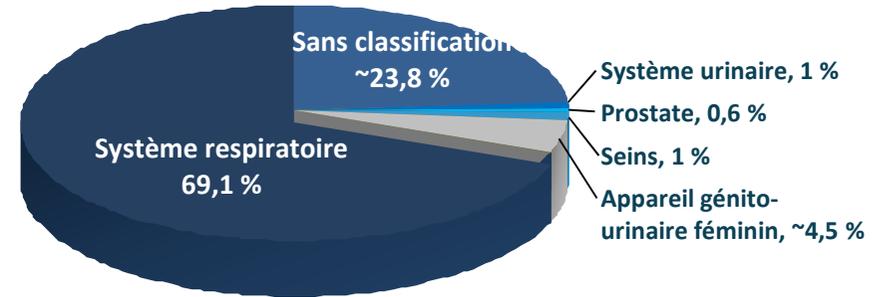
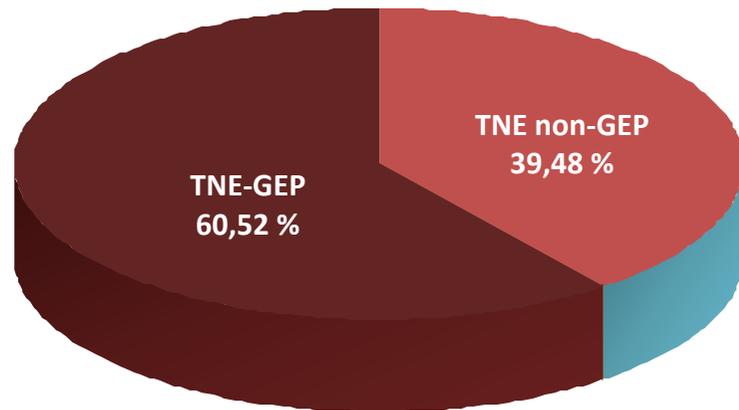
Prévalence des TNE aux États-Unis en 2004



National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review 1975-2004. Complete and Limited-Duration Cancer Prevalence Estimates. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/topic_prevalence.pdf. Accessed 28 March 2011.

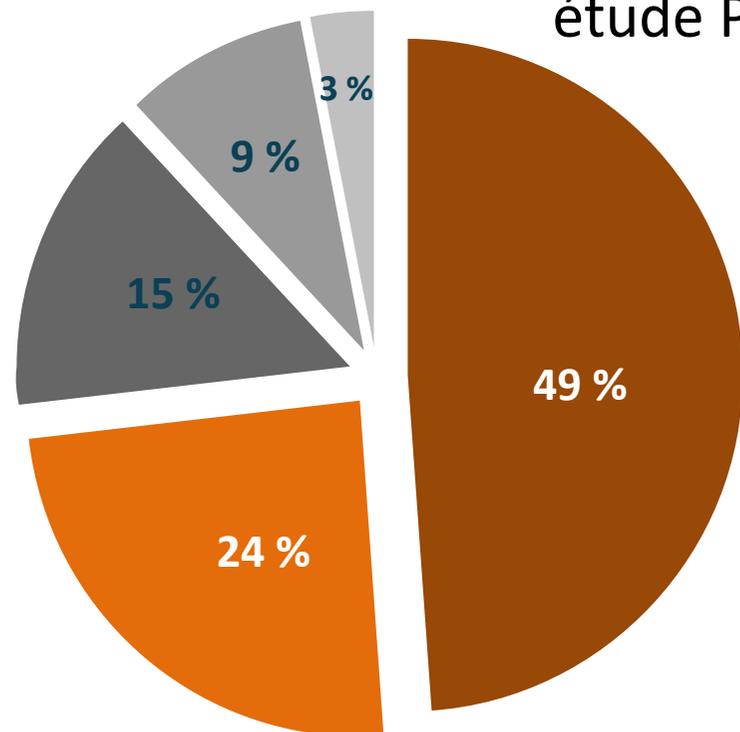
Adapté de Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. J Clin Oncol. 2008;26:3063-3072.

Incidence et distribution des TNE

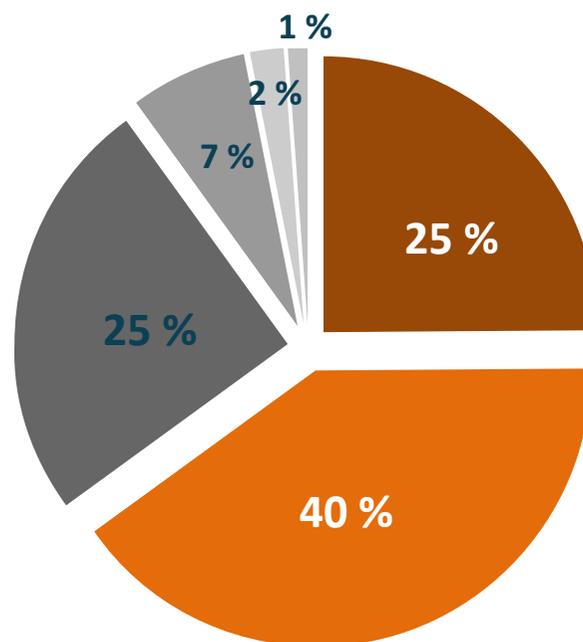


- Origine digestive dans 60 % des cas
- Intestin grêle = le plus fréquent

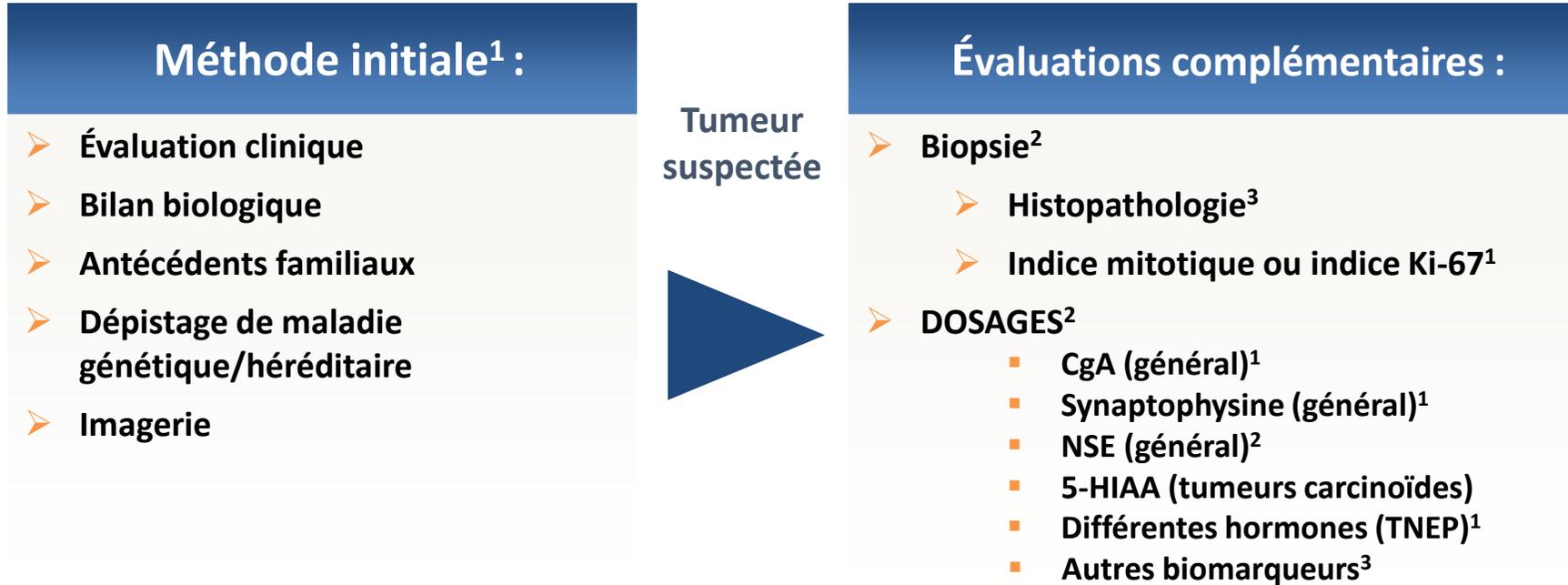
Épidémiologie des TNE en France : étude PRONET 2010-2011



- 1 340 nouveaux cas inclus 2010-2011
- 778 (58%) patients ayant une TNE GEP
 - Dont 646 (83 %) ayant une TNE bien différenciée
 - Dont 62 (9,6 %) ayant une TNE sécrétante



Méthodes de diagnostic

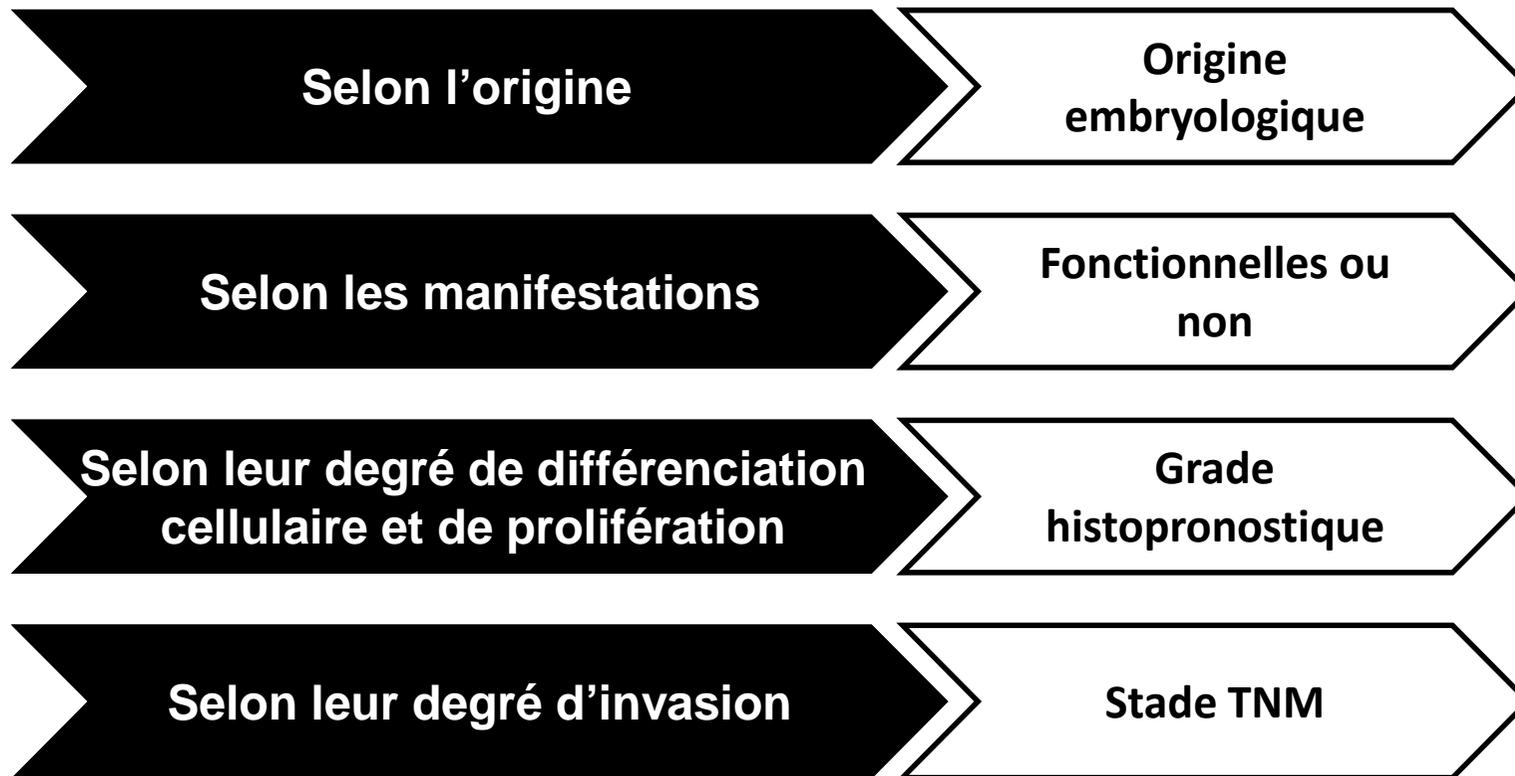


5-HIAA, acide 5-hydroxy-indol-acétique ; CgA, chromogranine A ; NSE, émolase spécifique aux neurones ; TNEP, tumeurs neuroendocrines pancréatiques.

1. Vinik AI, et al. *Pancreas*. 2010; 39 (6): 713-734. 2. Jensen RT, et al. *Neuroendocrinology*. 2012; 95(2): 98-119.
3. Öberg K. *Semin Oncol*. 2010; 37(6): 594-618..

Systemes de classification

TNE GEP (Gastrointestinales et pancréatiques) CLASSIFICATIONS :

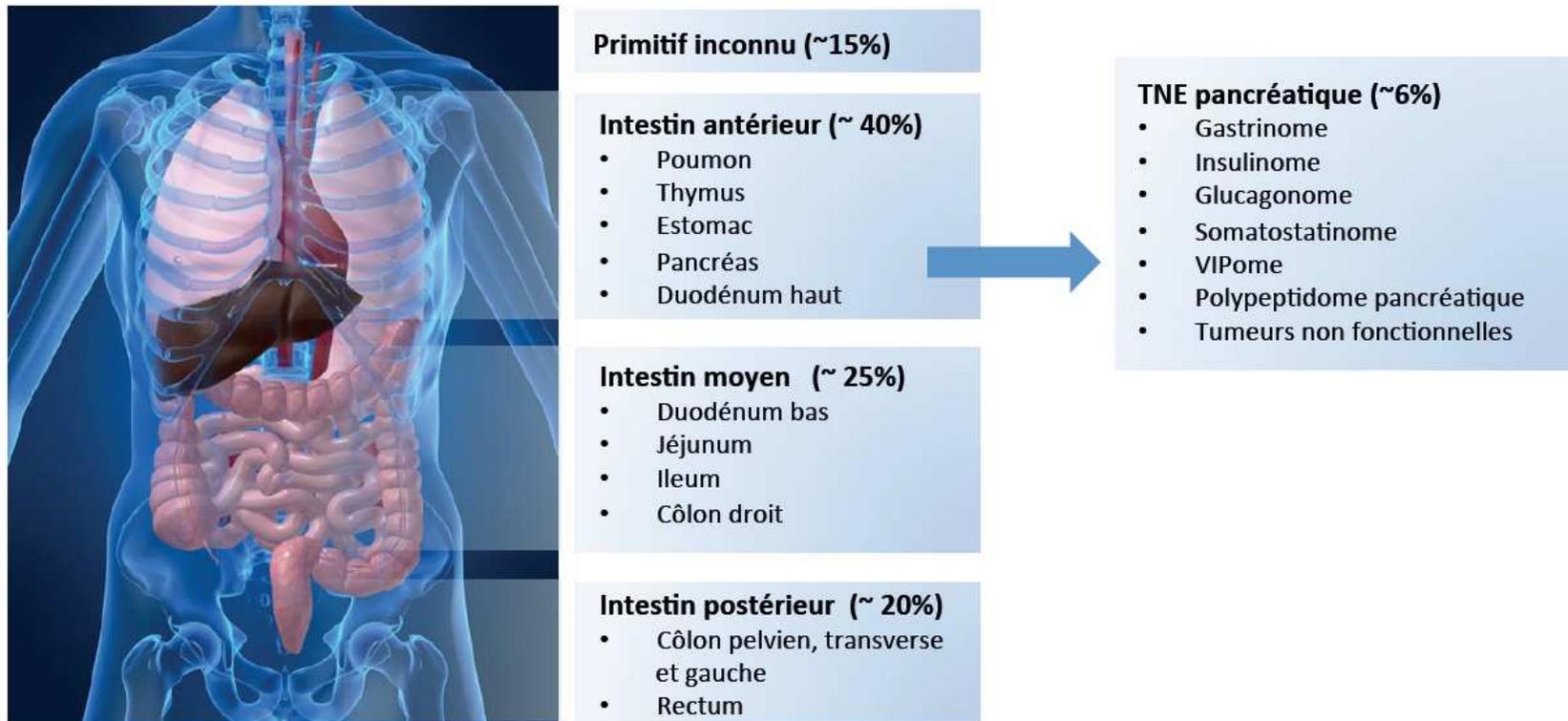


1. Lawrence B, et al. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(1):1-18.

2. Vinik AI, et al. *Pancreas.* 2010;39(6):713-734.

TNE : CLASSIFICATION SELON L'ORIGINE EMBRYOLOGIQUE

- Localisation de la tumeur primitive : intestin grêle, côlon, appendice, pancréas, estomac, poumon
- Ou origine embryologique (ex: intestin antérieur, intestin moyen, intestin postérieur) et 15% d'origine inconnue



Comparaison entre les TNE fonctionnelles et non fonctionnelles

TNE fonctionnelles

- **Sécrètent des hormones/des facteurs de croissance/des neurotransmetteurs induisant des symptômes cliniques typiques:**

- Diarrhée, flushs (syndrome carcinoïde)
- Sd de Zollinger-Ellison
- Hypoglycémie/hyperglycémie
- Sd de Werner-Morrison

TNE non fonctionnelles

- De plus en plus, découverte fortuite +++
- Peuvent être sécrétantes (>50 % sécrètent des peptides ou des amines utilisés comme marqueurs tumoraux)
- Pas de symptômes cliniques typiques
- Symptômes souvent liés à la progression/invasion tumorale (diagnostic tardif) :
 - Douleur abdominale (78%)
 - Ictère (50%)
 - Perte de poids (50%)
 - Masse palpable (40%)
 - Anorexie, nausée
 - Sd obstructif, obstruction intestinale

70 à 80 % de
l'ensemble des TNE

Retard diagnostique (environ 5 à 7 ans)

Quelle est l'importance de l'invasion ou de l'atteinte ?

Critères de détermination du grade et du stade Tumeur, ganglion, métastase (TNM)

- T**
 - Taille de la tumeur primitive
 - Atteinte de vaisseaux majeurs ou d'autres organes
- N**
 - Atteinte des ganglions lymphatiques
- M**
 - Présence de métastases distantes

Classification AJCC-TNM des TNE

Tumeur primitive (T)

- TX** Tumeur primitive non évaluable
- T0** Pas de tumeur primitive identifiable
- Tis** Carcinome in situ
- T1** Tumeur limitée au pancréas, ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
- T2** Tumeur limitée au pancréas, ≥ 2 cm dans sa plus grande dimension
- T3** Tumeur étendue au-delà du pancréas mais sans atteinte du tronc coeliaque ou de l'artère mésentérique supérieure
- T4** Tumeur atteignant le tronc coeliaque ou l'artère mésentérique supérieure (tumeur primitive non résécable)

Ganglions lymphatiques régionaux (N)

- NX** Ganglions lymphatiques régionaux non évaluables
- N0** Absence de métastases ganglionnaires
- N1** Présence de métastases ganglionnaires

Métastases distantes (M)

- M0** Absence de métastases distantes
- M1** Présence de métastases distantes

CLASSIFICATION OMS 2010 ^{1,2}

Pronostic des patients atteints de TNE

	Bon		Mauvais
Tube digestif et pancréas	Tumeur neuroendocrine	Tumeur neuroendocrine	Carcinome neuroendocrine
Différenciation cellulaire	Bien différenciée	Bien à modérément différenciée	Peu différencié
Grade	G1 (bas grade)	G2 (grade intermédiaire)	G3 (haut grade)
Index mitotique (mitoses/10 HPF*)	<2	2-20	>20
Index de prolifération Ki-67 %	<3	3-20	>20

OMS: organisation mondiale de la santé

*HPF, high power field ou champs à fort grossissement

1. Klimstra DS, et al. *Pancreas*. 2010;39(6):707-712.

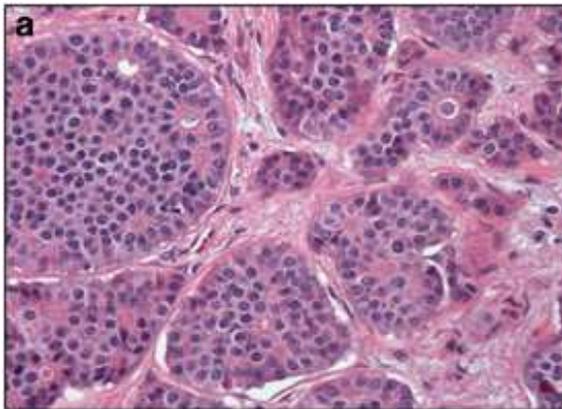
2. Lawrence B, et al. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(1):1-18.

DIFFÉRENCIATION CELLULAIRE

Histopathologie^{1,2}

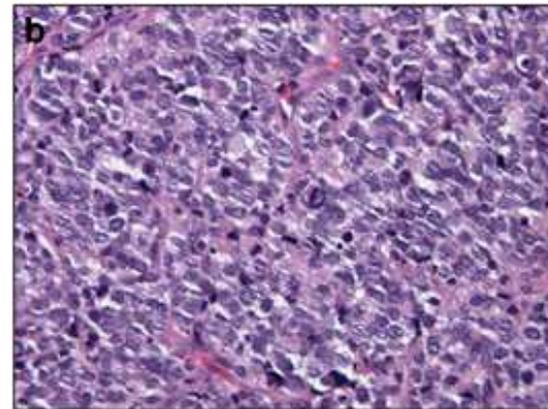
Bien différenciée

- Grade bas à intermédiaire
- Cellules uniformes
- Tissu tumoral et cellules tumorales proches du tissu normal et des cellules normales
- Granules abondants



Peu différenciée

- Haut grade
- Anomalies cellulaires
- Peu de ressemblance avec le tissu normal
- Noyaux cellulaires irréguliers
- Moins de granules

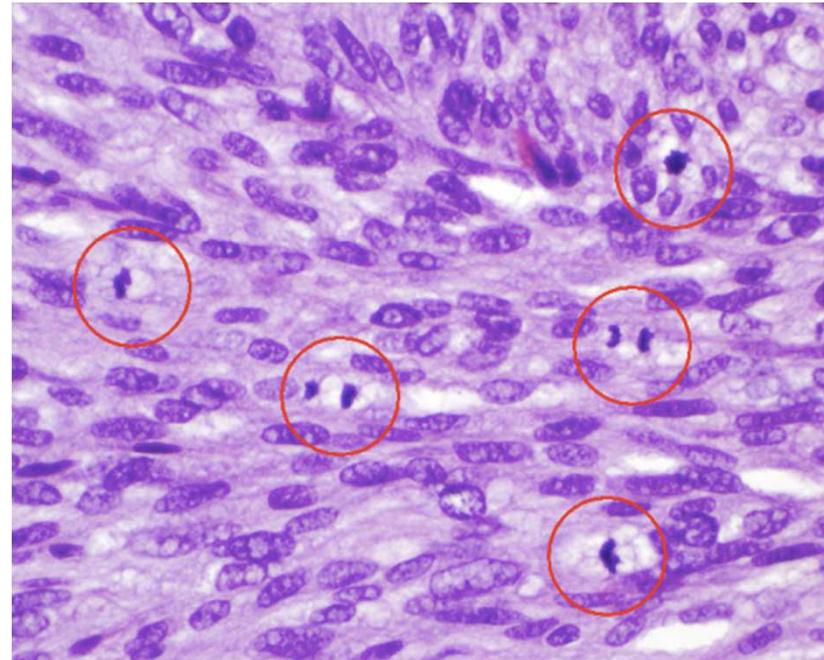


1. NCI. Tumor grade fact sheet. www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/tumor-grade, Consulté en fev, 2015.
2. Klimstra DS, et al. *Pancreas*. 2010;39(6):707-712.

Pathologie : index mitotique

Index mitotique

- Utilisé pour définir le grade de la tumeur¹
- Vitesse de prolifération des cellules tumorales²
- Nombre de mitoses par 10 champs à fort grossissement dans les zones de plus forte activité mitotique de la tumeur²
- Si la quantité de tissu est limitée, une coloration Ki-67 peut être utile²



Histologie de cellules tumorales GI avec mitoses entourées.

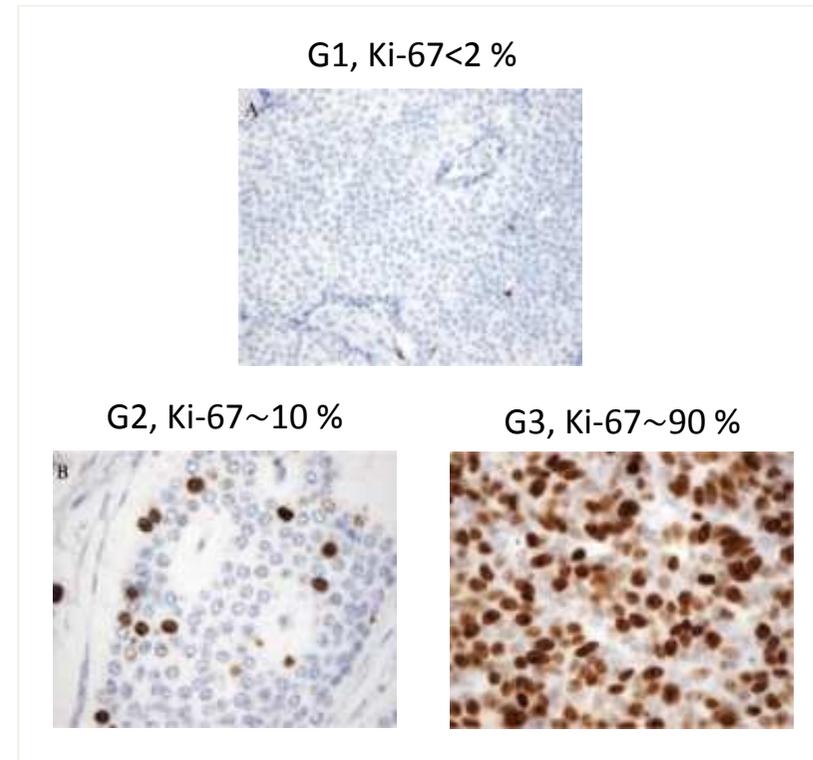
GI, gastrointestinal.

1. National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Guidelines® for Neuroendocrine Tumors v1. 2015.
2. Klimstra DS, et al. *Pancreas*. 2010;39(6):707-712.

Pathologie : indice Ki-67

Indice Ki-67

- Test immunohistochimique pour mesurer l'antigène Ki-67, protéine nucléaire associée à la prolifération cellulaire¹
- Alternative à l'indice mitotique¹
- Pourcentage de cellules tumorales positives dans la zone de plus fort marquage nucléaire²
- La différenciation et le grade tumoraux sont souvent corrélés à l'indice Ki-67²



Indice de prolifération cellulaire (Ki-67) et grade tumoral³

1. Klimstra DS, et al. *Pancreas*. 2010;39(6):707-712.

2. National Comprehensive Cancer Network®. *NCCN Guidelines® for Neuroendocrine Tumors v1*. 2015.

3. Estrozi B, Bacchi CE. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(10):1671-1675.

Grade tumoral en fonction du potentiel prolifératif (ENETS 2006/OMS 2010)

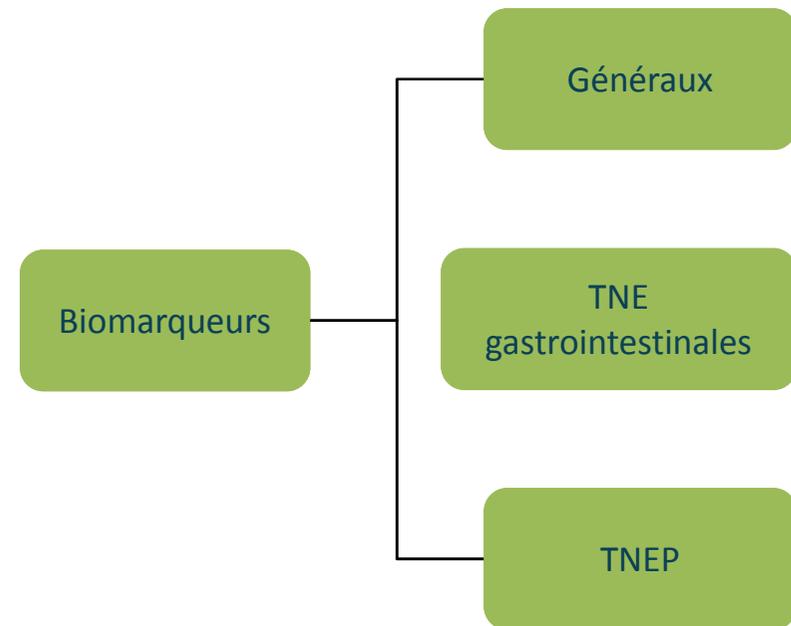
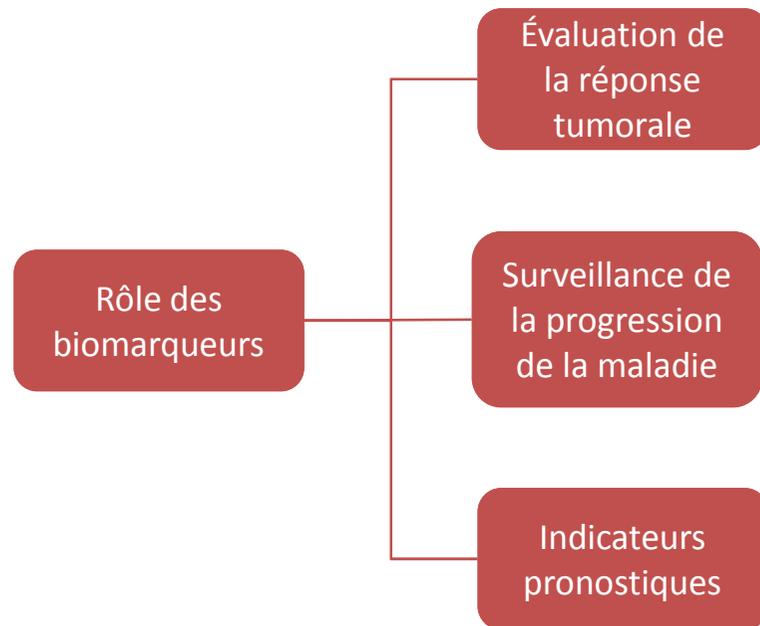
Grade	Index mitotique (pour 10 CFG)* = nbre de mitoses pour 10 CFG	Index de prolifération Ki-67 (%)
G1	< 2	≤ 2 %
G2	2-20	3-20 %
G3	> 20	> 20 %

* CFG : champ au fort grossissement (G X 400)

Le grade tumoral (G1, G2, G3) caractérise le potentiel prolifératif de la tumeur exprimé par l'indice mitotique ou le % de Ki67

Biomarqueurs des TNE

Biomarqueurs des TNE



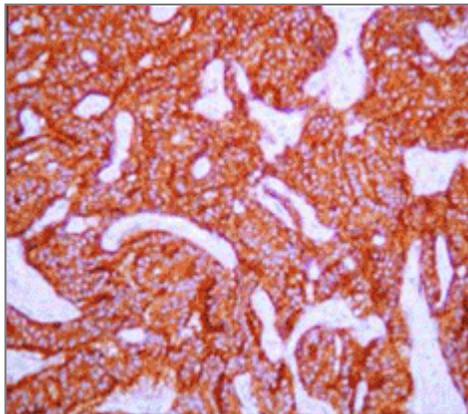
1. TNE, tumeurs neuroendocrines ; TNEP, TNE pancréatiques.
2. Ardill JES, O'Dorisio TM. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39:777-790.
3. Kim DY, et al. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(10):2698-2709.
4. Kulke MH, et al. *Pancreas.* 2010;39(6):735-752.

Biomarqueurs généraux : chromogranine A (CgA)

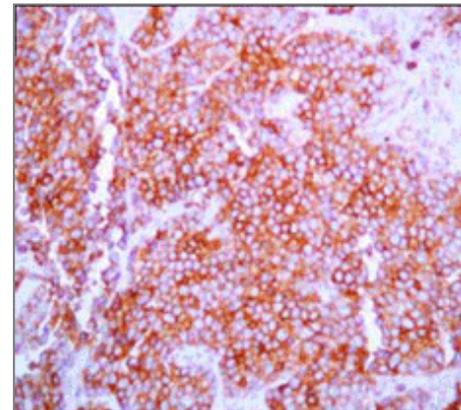
CgA

- Stockée dans les granules de sécrétion des cellules NE et libérée par ceux-ci
- Marqueur sensible mais non spécifique des TNE
- Taux élevé chez 60 à 80 % des patients atteints de TNE-GEP (TNE gastroentéro-pancréatiques)
- Utilisée pour le pronostic, le suivi, la prise en charge et la surveillance des TNE

Bien différenciées



Peu différenciées



Coloration positive diffuse et marquée à la chromogranine A

Autres biomarqueurs généraux

NSE¹

- Enzyme spécifique aux systèmes neural et endocrinien
- Présente dans :
 - Le système neuroendocrinien diffus
 - Les tumeurs neuroendocrines :
 - TNE pancréas
 - Phéochromocytomes
 - Carcinomes thyroïdiens médullaires
- Permet de **différencier les néoplasies endocriniennes des néoplasies non endocriniennes**

Synaptophysine²

- Glycoprotéine présente dans les vésicules présynaptiques des neurones et de la médullosurrénale
- Présente dans :
 - Les cellules épithéliales neuroendocrines
 - Les TNE :
 - Phéochromocytomes
 - Paragangliomes
 - Adénomes et carcinomes des cellules des îlots pancréatiques
 - Carcinomes neuroendocrines des tractus GI et bronchique
 - Carcinomes médullaires de la thyroïde

*GI, gastrointestinal ; TNE, tumeurs neuroendocrines ;
NSE, émolase spécifique aux neurones.*

Tapia FJ, et al. Lancet. 1981;1(8224):808-811.

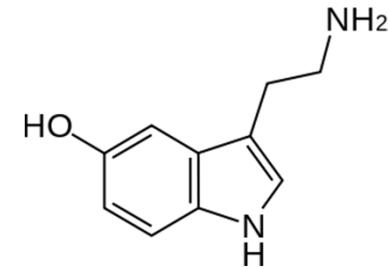
Wiedenmann B, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 1986;83(10):3500-3504.

Biomarqueurs carcinoïdes : sérotonine et 5-HIAA

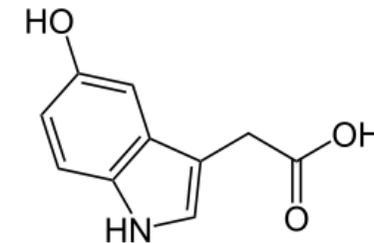
Sérotonine et 5-HIAA

- Le 5-HIAA est un métabolite de la sérotonine¹
- La mesure du taux de 5-HIAA dans un recueil des urines sur 24 heures est la méthode privilégiée pour déterminer le taux de sérotonine¹
- Surveillance des taux après traitement²
- Le patient peut être symptomatique même si les taux de 5-HIAA sont normaux²
- Il convient d'éviter la consommation d'aliments riches en sérotonine et en tryptophane dans les 24 heures précédant le recueil d'urines et pendant la durée de celui-ci.¹

Molécule sérotonine



Molécule 5-HIAA



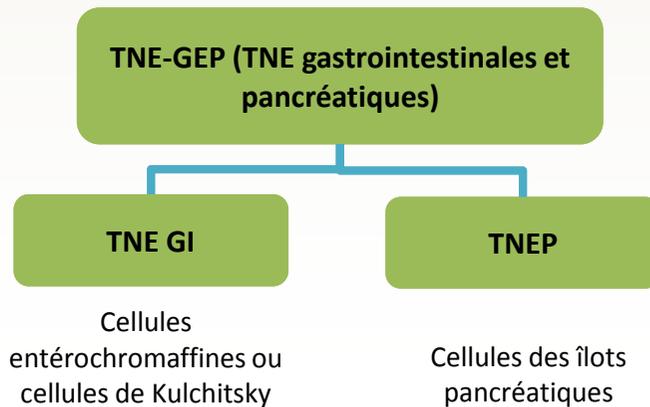
5-HIAA, acide 5-hydroxy-indol-acétique.

1. Ardill JES, O'Dorisio TM. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39:777-790.
2. National Comprehensive Cancer Network®. *NCCN Guidelines® for Neuroendocrine Tumors v1.* 2015.

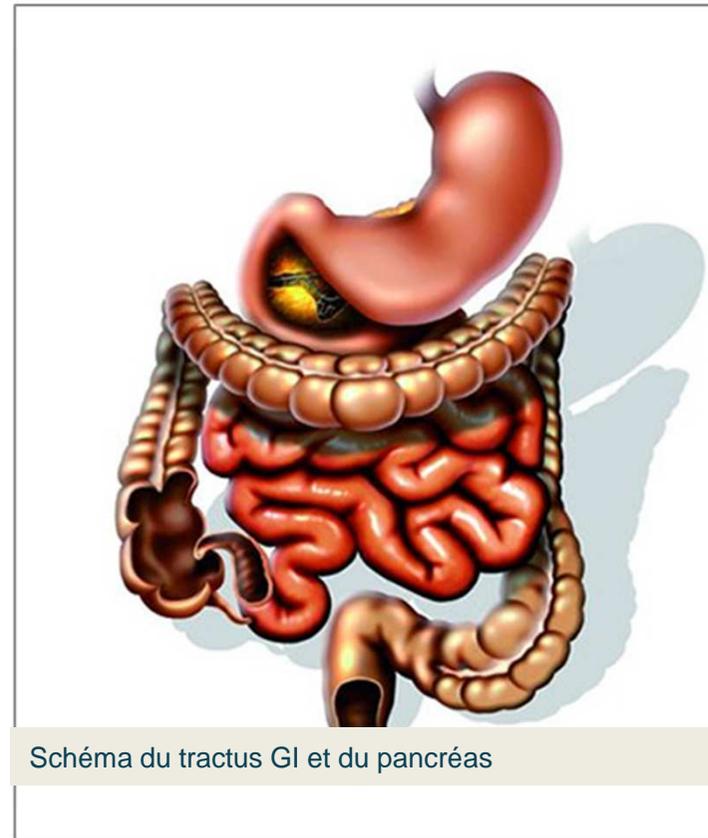
Caractéristiques des TNE-GEP

TNE-GEP (TNE gastrointestinales et pancréatiques)

- Proviennent du système endocrinien diffus dans le tractus GI et/ou dans le pancréas
- Forme la plus courante de TNE
- Réparties en plusieurs groupes :



REMARQUE : les TNE peuvent apparaître dans d'autres zones corporelles que le tractus GI, notamment les poumons, les bronches et le thymus²

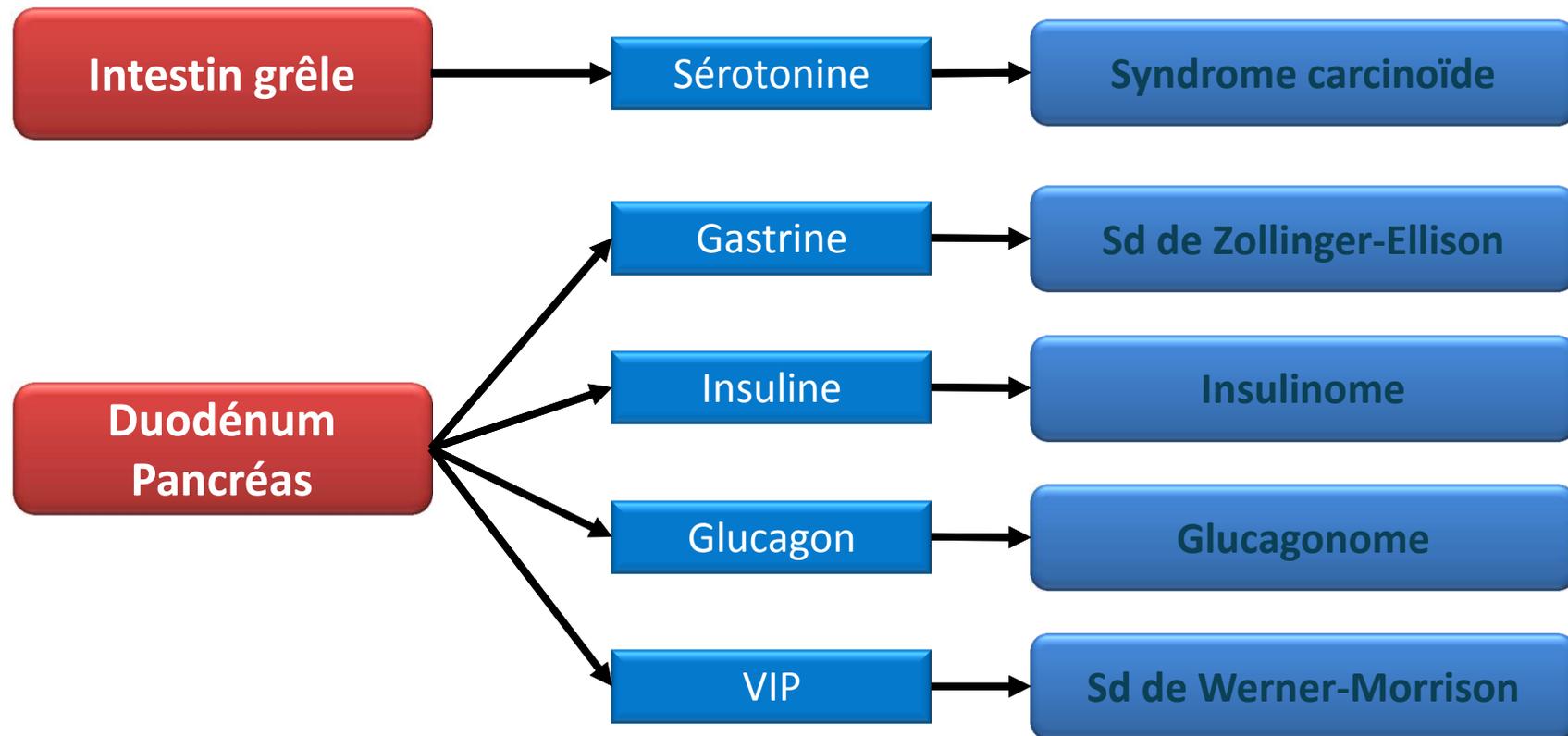


Schematic of GI tract and pancreas.

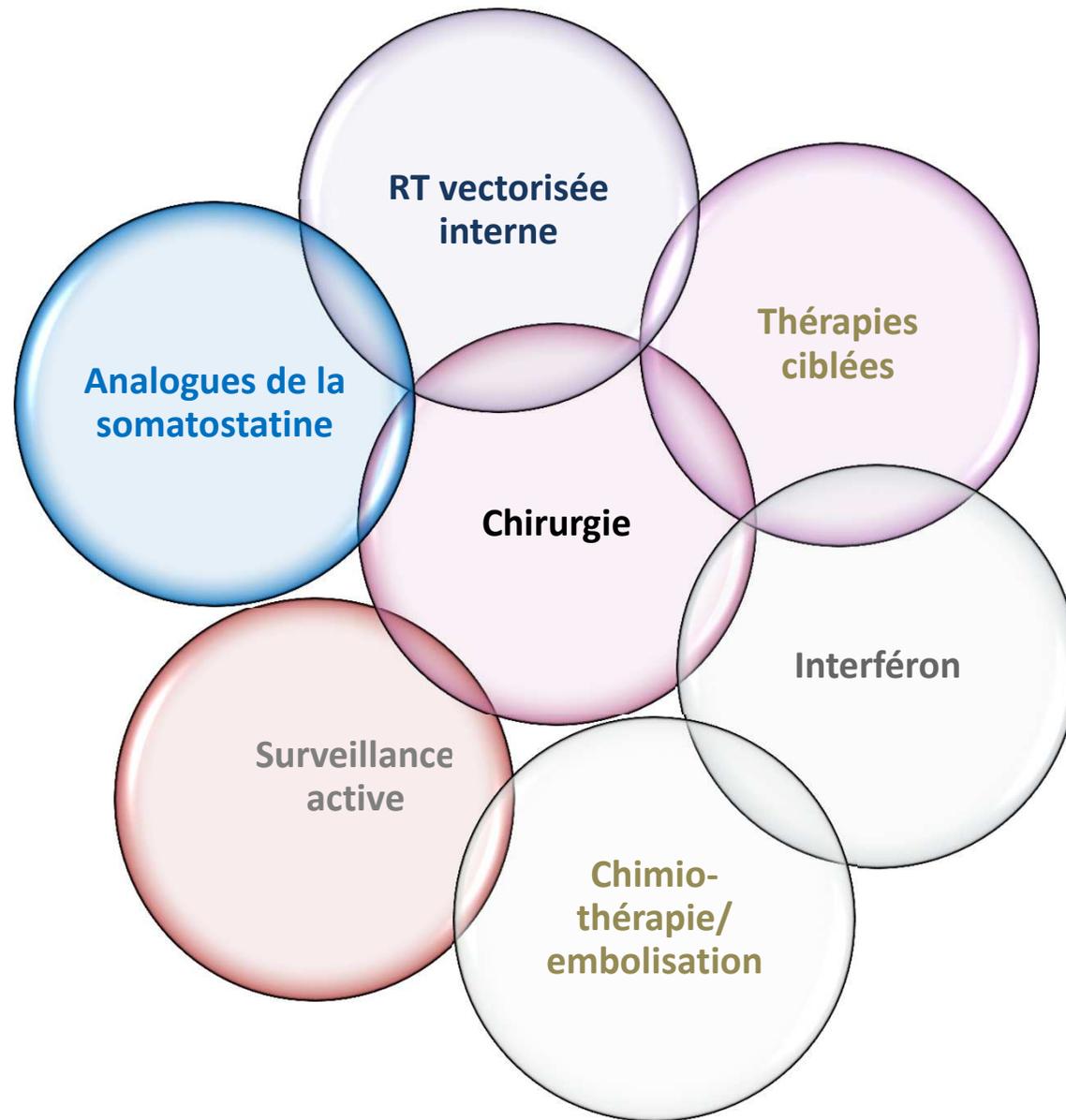
TNE fonctionnelles

Symptômes liés à une hyperproduction tumorale de peptides ou d'amines

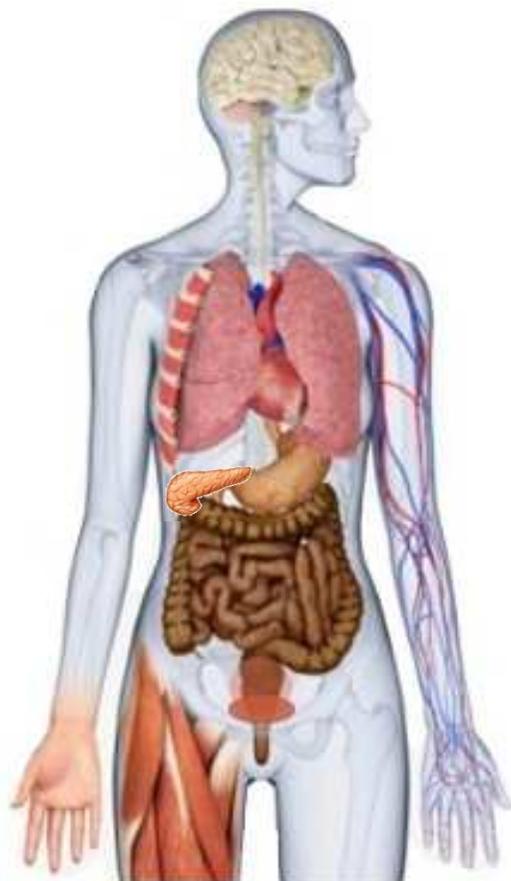
La plupart des TNE digestives sont non fonctionnelles
Les TNE fonctionnelles \approx 20 % des TNE digestives bien différenciées



TRAITEMENT DES TNE



Survie des patients atteints de TNE par site tumoral



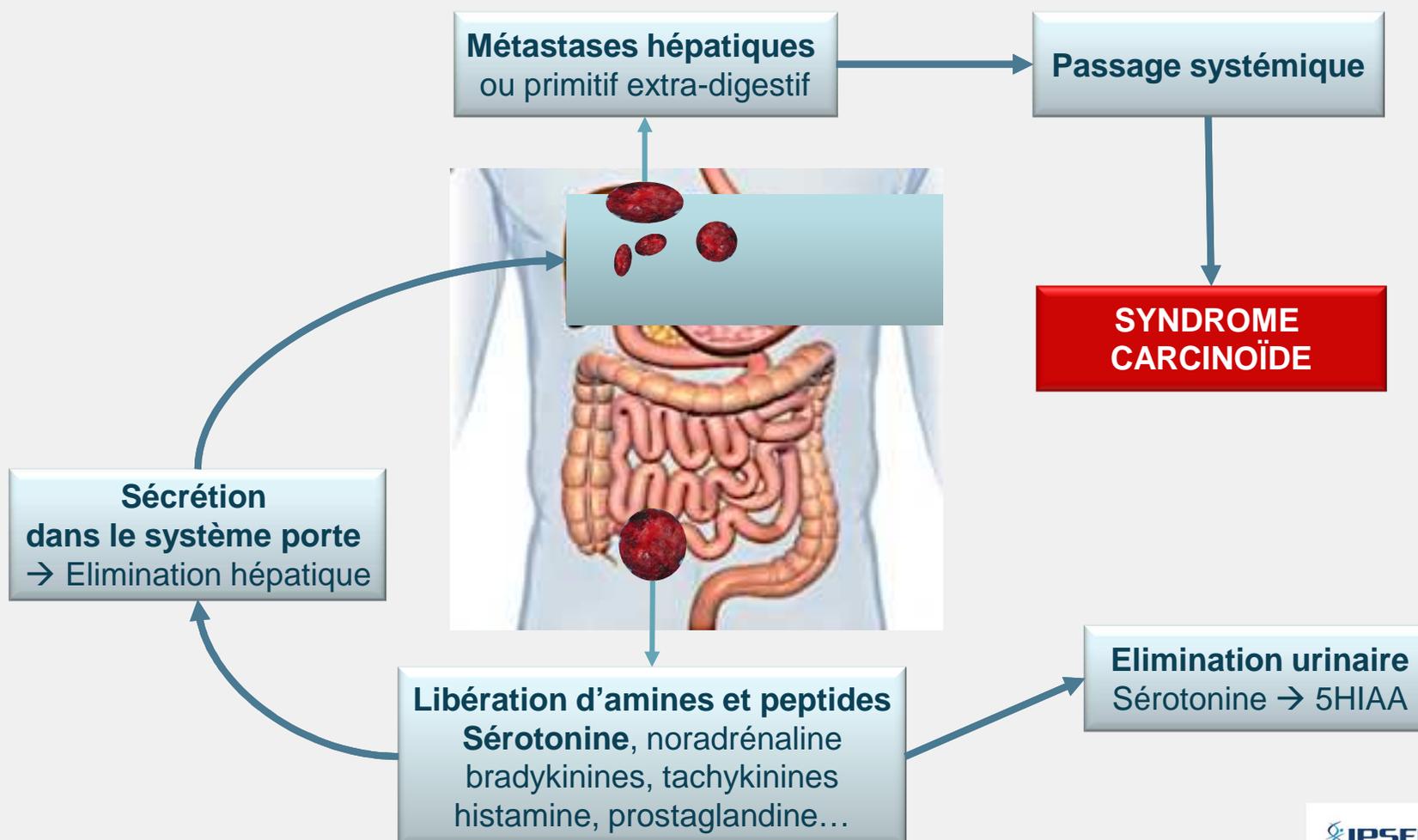
	Survie moyenne (mois) par stade de la maladie et tumeur primitive		
	Localisée	Régionale	Distante
Appendice	>360	>360	27
Cæcum	135	107	41
Côlon	261	36	5
Duodénum	107	101	57
Foie	50	14	12
Poumon	227	154	16
Pancréas	136	77	24
Rectum	290	90	22
Intestin grêle	111	105	56
Estomac	154	71	13
Thymus	110	68	40



Tumeurs neuroendocrines bien différenciées : le syndrome carcinoïde et sa prise en charge

TNE intestinales et syndrome carcinoïde

< 10 % des TNE bien différenciées de l'intestin grêle
(et parfois coliques droites, thymiques, bronchiques)
Signe révélateur de la maladie dans 10-15 % des cas



Signes cliniques du syndrome carcinoïde (1)

Signes cliniques	Fréq. (%)
Flushs	85
Diarrhée	75
Douleur abdominale	55
Valvulopathie	40
Télangiectasies	25
Cyanose faciale	18
Bronchospasme	15
Pellagre	5
Autres : dépression, HTA, dénutrition, fibrose mésentérique	



- **Flushs 3 types**

- Flushs érythémateux diffus paroxystiques (5 min) du visage-cou-tronc
- Flushs violacés de même distribution, plus longs voire permanents
- Flushs prurigineux en carte de géographie avec alternance de zones rouges et blanches

- **Déclenchés par émotion, exercice physique, alimentation, alcool**

- **Parfois vasodilatation des conjonctives avec larmoiement**

Signes cliniques du syndrome carcinoïde (2)

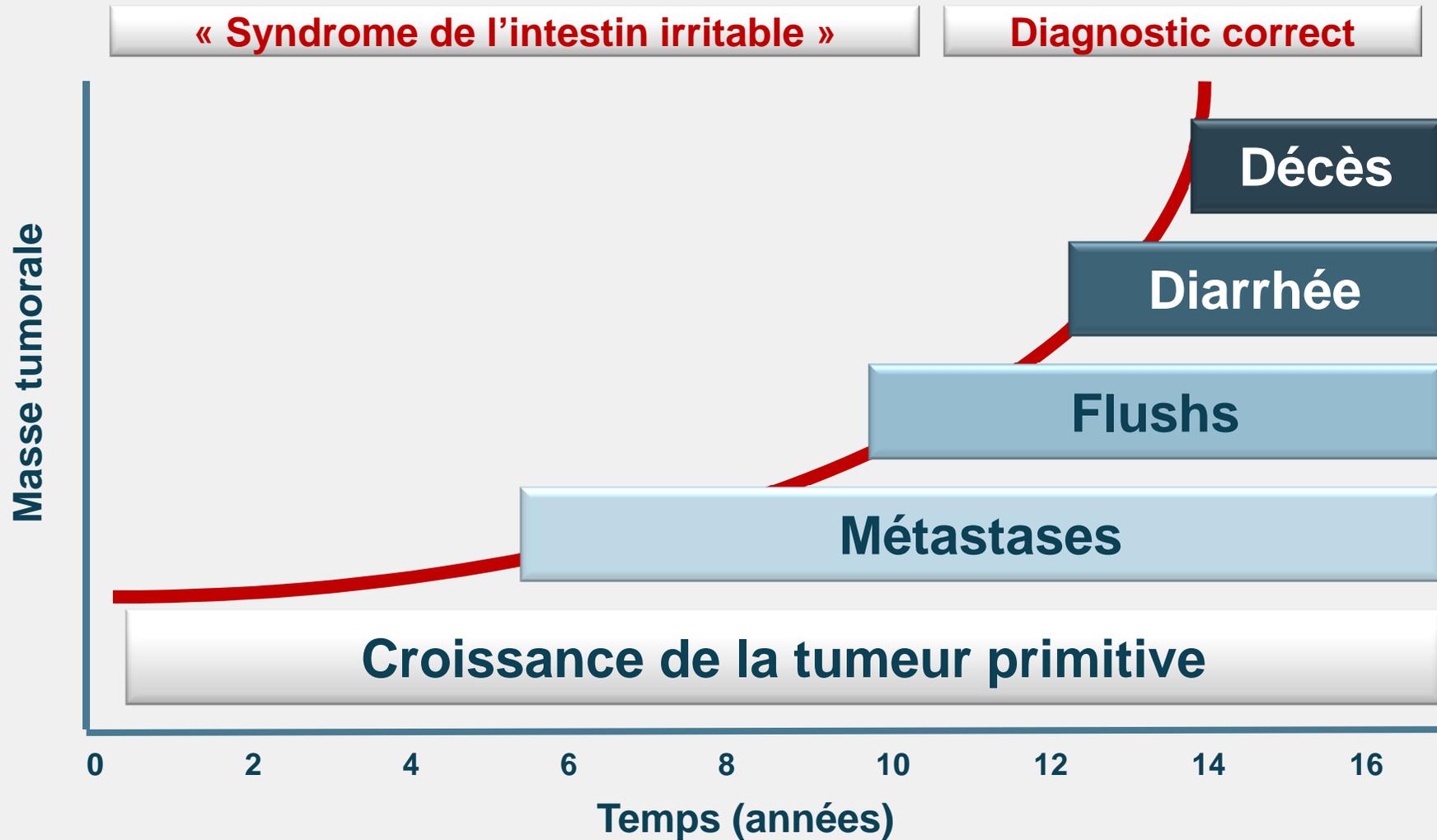
Signes cliniques	Fréq. (%)
Flushs	85
Diarrhée	75
Douleur abdominale	55
Valvulopathie	40
Télangiectasies	25
Cyanose faciale	18
Bronchospasme	15
Pellagre	5
Autres : dépression, HTA, dénutrition, fibrose mésentérique	



- **Diarrhées:**

- Associées aux flushs dans 60 % des cas
- Isolées dans 15 % des cas
- Selles liquides parfois > 10/jour
- Motrices, selles postprandiales, impérieuses
- Toujours associées à ↗ 5HIAA
- Potentiellement plus abondantes après résection intestinale
- Possibles complications (déshydratation, hypokaliémie)

Tumeurs carcinoïdes du grêle : histoire naturelle



Morbidité associée au syndrome carcinoïde

Cardiopathie carcinoïde

- 60 % des patients
- Plaques fibreuses sur l'endocarde et les feuillets valvulaires
- Insuffisance valvulaire
- Risque = insuffisance ventriculaire droite
- Pronostic péjoratif ++
- Survie à 3 ans = 31 %
(vs 68 % sans cœur carcinoïde)



Kulke et al, N Engl J Med 1999

Principales causes directes de décès	Fréq. (%)
Défaillance cardiaque	26
Cachexie	22
Infection	9
Insuffisance rénale	8
Dissémination métastatique	7
Insuffisance hépatique	5



- Importance de traiter le syndrome carcinoïde +++
- Importance des comorbidités

Makridis et al, Surgery 1997

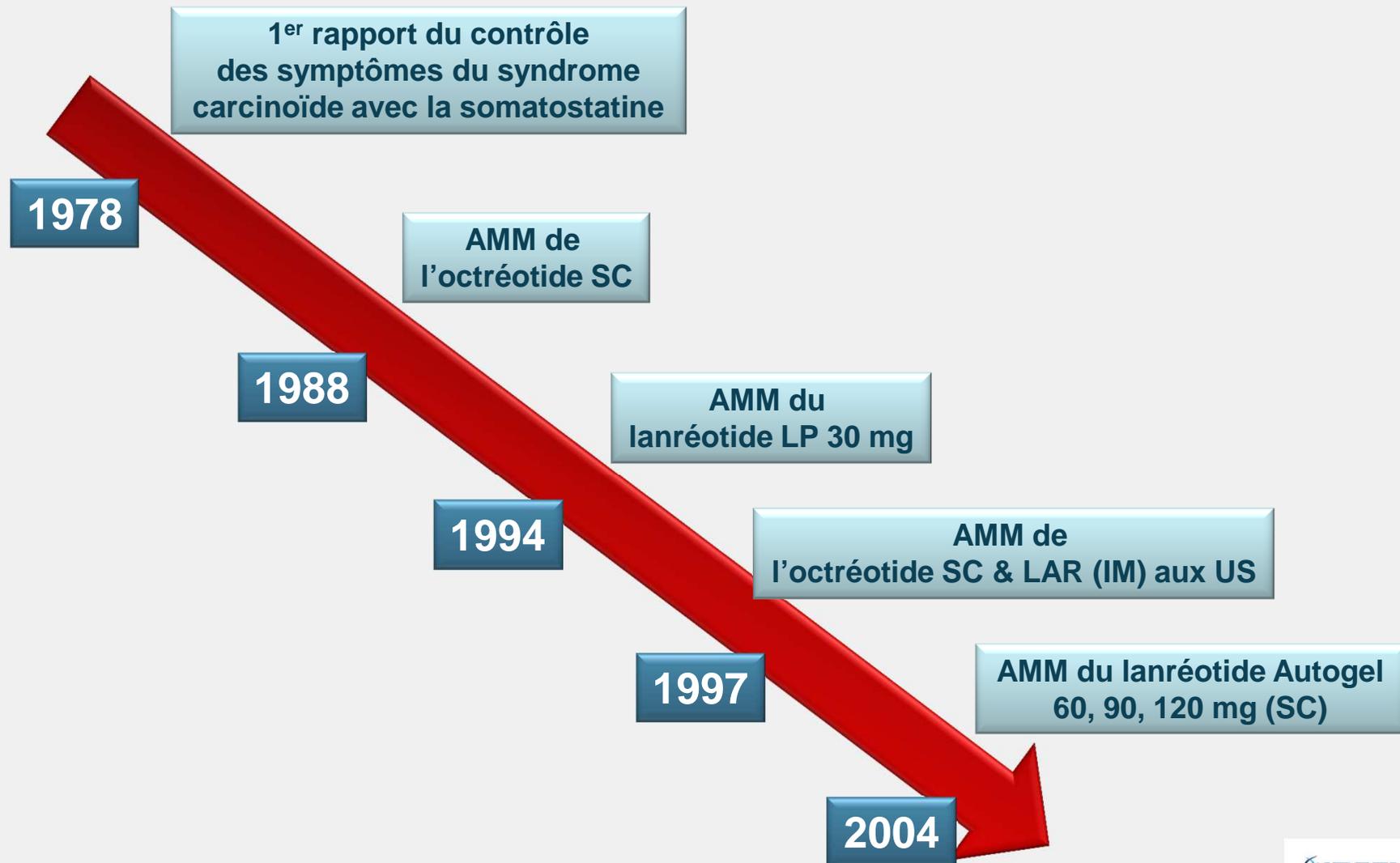
Traitement du syndrome carcinoïde

- Le traitement des symptômes liés au syndrome carcinoïde est prioritaire ; il doit être débuté dès que le prélèvement des marqueurs biologiques est effectué
- Le contrôle de l'hypersécrétion et de ses conséquences biologiques et cliniques doit être obtenu avant la chirurgie
- Référence
 - Analogue de la somatostatine (lanréotide ou octréotide) à doses adaptées aux symptômes
- Options
 - Interféron alfa ; les formes pégyliées n'ont pas l'AMM, mais sont mieux tolérées que les formes standard et possiblement plus efficaces

Thésaurus National de Cancérologie Digestive®



Les analogues de la somatostatine dans le traitement du syndrome carcinoïde



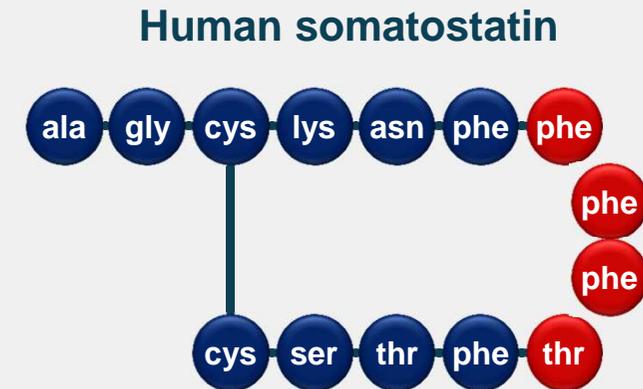
Rationnel de l'utilisation des analogues de la somatostatine (aSST) dans les TNE fonctionnelles

• Récepteurs de la SST

- Récepteurs à 7 domaines transmembranaires
- Sous-types 1 à 5
- Présence à la surface de 75-90 % des TNE

• Analogues de la somatostatine

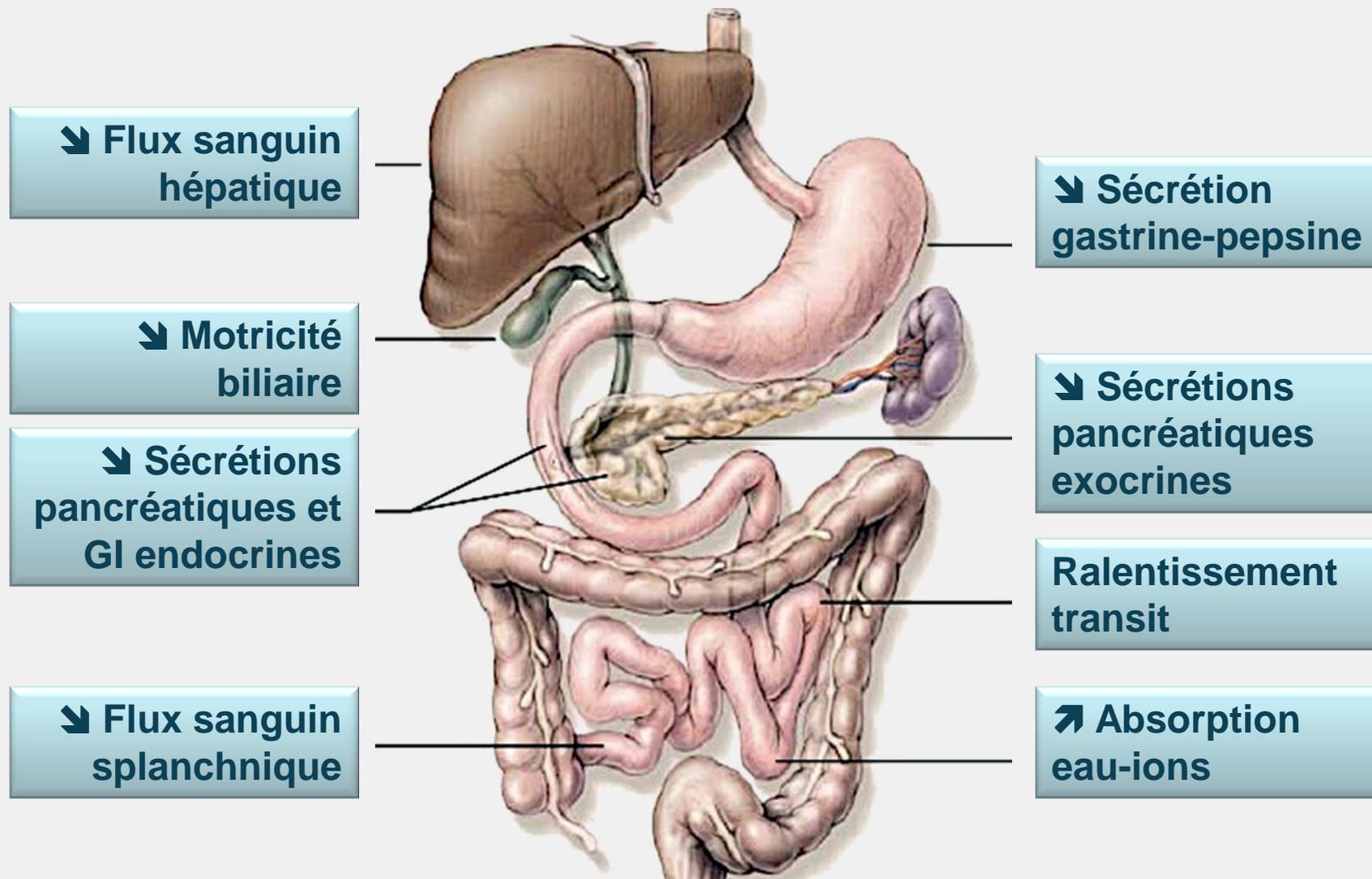
- Demi-vie plus longue que la SST (2-3 min)
- Liaison aux RSST-2 (et RSST-5)



Affinité (nmol/l) de la somatostatine et ses analogues pour les 5 récepteurs à la somatostatine (sst1-5)

	sst1	sst2	sst3	sst4	sst5
Somatostatine	0,93	0,15	0,56	1,50	0,29
Octréotide	280	0,38	7,1	> 1 000	6,30
Lanréotide	500	0,54	43	> 1 000	5,20
Pasiréotide	9,3	1,00	1,50	> 1 000	0,16

Mécanismes de l'effet anti-sécrétoire des aSST



Efficacité dans les syndromes carcinoïdes, VIPomes, glucagonomes

Effacité anti-sécrétoire de l'octréotide LP

Etude	Nombre de patients	Réponse biochimique %	Réponse symptomatique %	
			Diarrhée	Flushs
Kvols et al	25	27	88	92
Kvols et al	19	63	-	-
Vinik and Moattari	14	75	75	100
Oberg et al	23	27	50	
Satz et al	20		71	
Janson et al	24	45	-	-
Janson and Oberg	55	37	69	70
Arnold et al	64	33	64	75
Di Bartolomeo et al	31	77	40	50
Nilsson et al	10	33	-	-
O'Toole et al	28	50	79	48
Garland et al	27	25	81	
Kolby et al	35	0	-	-
Welin et al	12	17	-	-
Median	24	37	71	71
Range	10-64	0-77	40-88	48-100

Modlin et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2006

Effacité anti-sécrétoire du lanréotide LP

Etude	Nombre de patients	Réponse biochimique %	Réponse symptomatique %	
			Diarrhée	Flushs
Canobbio et al	8	62	100	87
Scherubi et al	12	-	42	86
Eriksson et al	19	54	-	-
Ruszniewski et al	33	42	38	53
Wymenga et al	48	27	38	
Tomasetti et al	10	-	90	80
Ducreux et al	38	40	-	40
O'Toole et al	28	50	89	41
Ricci et al	12	42	36	100
Rohaizak & Farndon	10	0	90	
Ruszniewski et al	55	30	75	81
Median	19	42	75	80
Range	8-55	0-62	36-100	38-100

Modlin et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2006

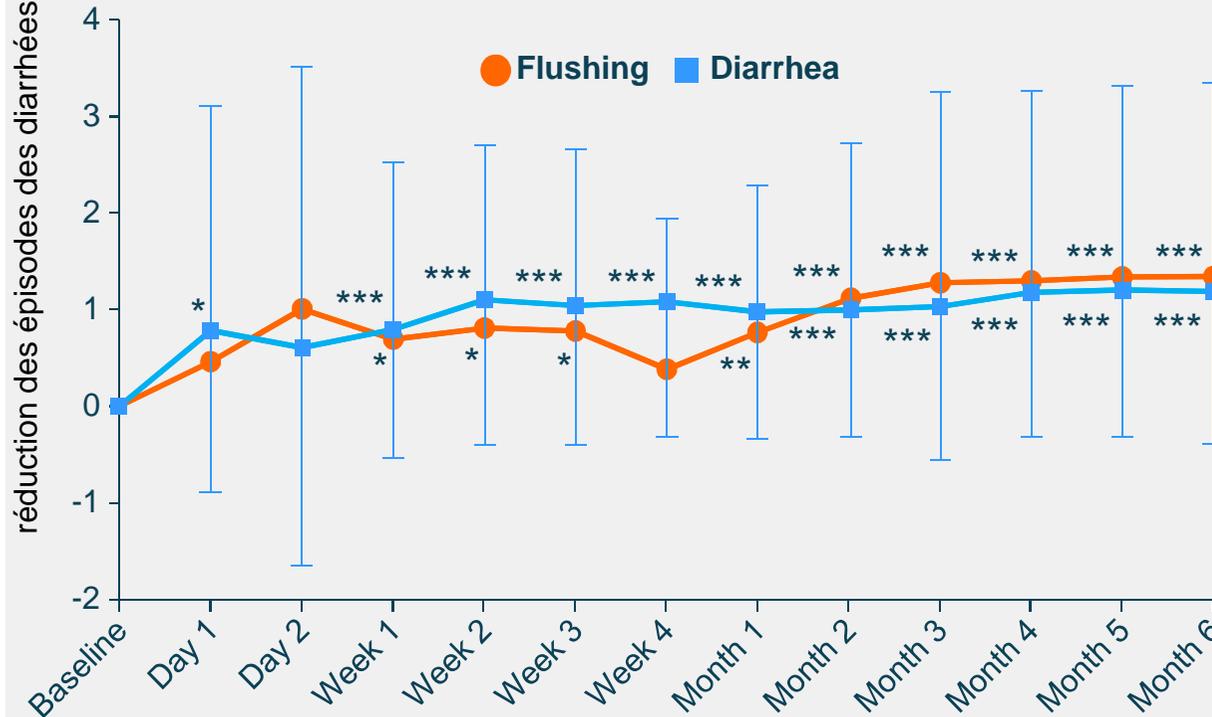
Efficacité anti-sécrétoire des aSST en synthèse

- Les aSST sont efficaces pour le traitement du syndrome carcinoïde :
 - Amélioration de la diarrhée : 60-70 %
 - Amélioration des flushs : 70-80 %
 - Réponse biologique (\downarrow 5HIAA > 50 %) : 40-60 %

O'Toole et al, Cancer 2000
Oberg et al, Ann Oncol 2004
Ramage et al, Gut 2011

Efficacité anti-sécrétoire du lanréotide autogel

Réduction du nombre quotidien moyen d'épisodes de diarrhées et de flushs entre le début et le 6ème mois de traitement avec le lanréotide Autogel tous les 28 jours.



* p = 0,05 ; ** p = 0,01 ; *** p = 0,001

A 6 mois

- Amélioration des flushs de 1,3 flushs/j (43 % ; $p < 0,001$)
- Amélioration des diarrhées de 1,1 épisodes/j (24 % ; $p < 0,001$)

**Une amélioration rapide des symptômes
qui se maintient au moins 6 mois**

Actualité autour de l'étude SYMNET

Étude internationale, multicentrique, transversale, non interventionnelle, pour évaluer la satisfaction des patients sur le contrôle des symptômes liés au syndrome carcinoïde (SC) associé aux tumeurs neuroendocrines digestives au cours d'un traitement par lanréotide LP

- **Objectif principal**

- Evaluer la satisfaction globale des patients sur le contrôle de leur diarrhée depuis le début de leur traitement par Somatuline LP (60, 90, 120 mg)

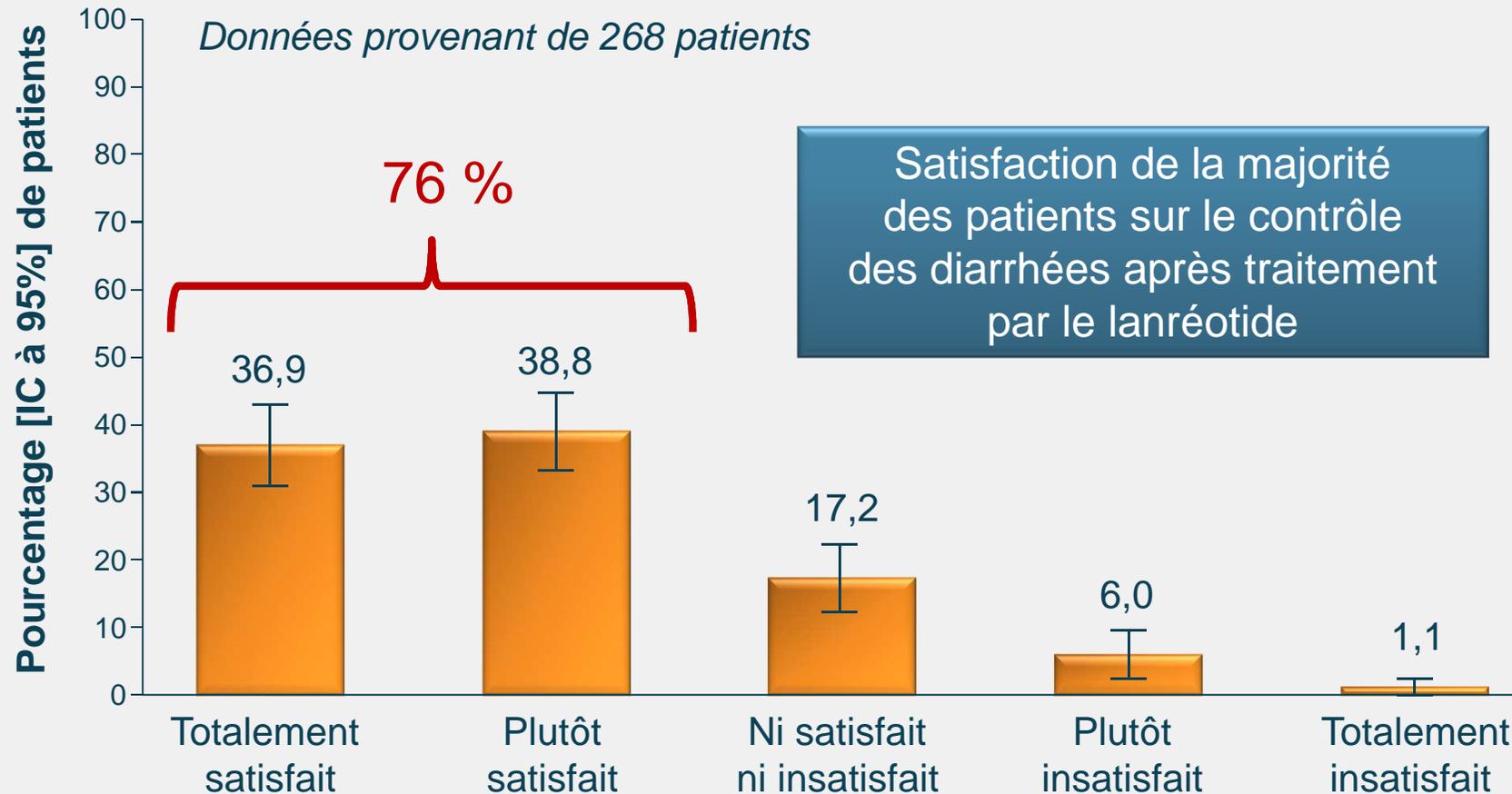
- **Objectifs secondaires**

- Evaluer la sévérité des symptômes cliniques et leur impact sur les activités quotidiennes des patients depuis le début de leur traitement
- Evaluer la perception du patient sur ce contrôle depuis le début du traitement par Somatuline LP

- **Critères d'inclusion**

- Patients \geq 18 ans et ayant donné leurs consentements écrits
- Diagnostic de tumeur neuro-endocrine
- Historique de diarrhées liées à un syndrome carcinoïde
- Traitement par Somatuline LP depuis plus de 3 mois

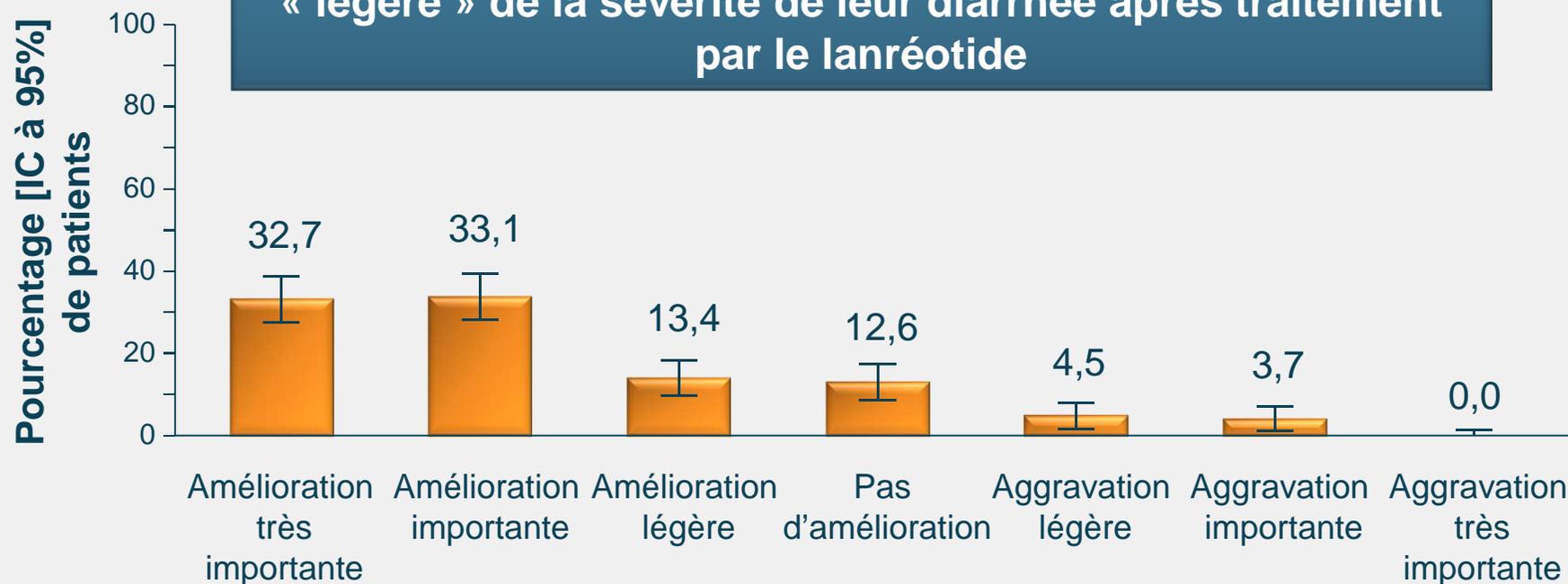
Etude SYMNET : résultats critère d'évaluation principal



Mesure de la satisfaction : Echelle de Likert à 5 points

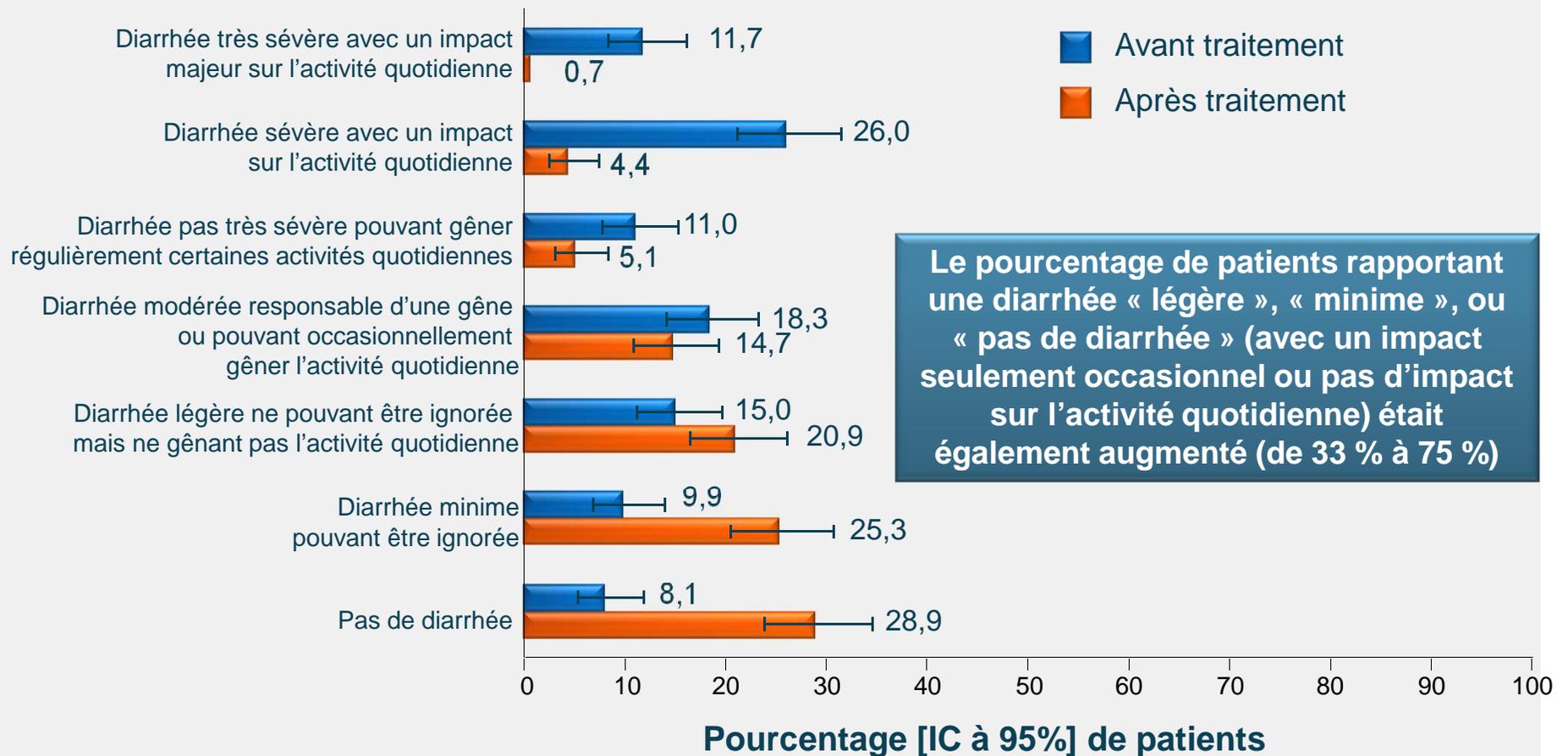
Etude SYMNET : amélioration de la sévérité des diarrhées après traitement par lanréotide LP (patients inclus)

Au total 79 % des patients (213/269) ont rapporté une amélioration « très importante », « importante », ou « légère » de la sévérité de leur diarrhée après traitement par le lanréotide



Données issues de l'échelle PGIC (Patients' Global Impression of Change) (n = 269)

Etude SYMNET : évolution de la sévérité des diarrhées (et impact associé sur l'activité quotidienne)



Données issues de l'échelle CGI-S (Clinical Global Impression Scale) (n = 273)

Syndrome carcinoïde réfractaire aux aSST

~ 30 % des patients ayant un syndrome carcinoïde sont réfractaires aux aSST aux doses usuelles

1

- Vérifier observance et mode d'administration
- Envisager autres causes de diarrhée
 - Malabsorption des sels biliaires après résection intestinale
 - Pullulation bactérienne
 - Insuffisance pancréatique exocrine liée aux aSST

2

- Options
 - Augmenter les doses d'aSST ou diminuer les intervalles d'injection
 - Changer d'aSST
 - Interféron, ondansetron
 - (Chimio) embolisation intra-artérielle hépatique

3

- Nouvelles perspectives
 - Pasiréotide, Telotristat Etiprate, Everolimus

Diminution de l'intervalle d'injection des aSST

Tumeurs carcinoïdes évolutives sur le plan symptomatique et tumoral sous octréotide LP 30 mg/28 jours (n = 28)



Octréotide LP 30 mg/21 jours



Réponse clinique :

- Complète 40 %
- Partielle 60 %

Limites de l'étude

Ferolla :

- Etude avant/après
- Faible effectif de patients

Fortes doses d'ASS: que retenir en synthèse ?

- Le recours à des fortes doses d'Octréotide, au-delà de 30mg/28 jours, en augmentant la dose ou en rapprochant les intervalles d'injection, dans l'objectif de mieux contrôler les symptômes ou de majorer l'effet antitumoral n'est pas validé dans l'AMM de l'Octréotide
- Il s'agit d'une pratique empirique mais pas d'étude randomisée prospective pour évaluer l'efficacité et la tolérance des fortes doses
- Les données existantes sont :
 - ✓ pour beaucoup des posters, rarement des publications
 - ✓ pour la plupart des études rétrospectives monocentriques
 - ✓ avec des résultats non concordants d'une étude à l'autre

Alternatives aux aSST

- **Interféron alpha**
 - Dose 3-9 MUI par jour SC
 - Contrôle des symptômes similaire aux aSST
 - Taux de réponse biologique 7-53 %
 - Taux de réponse clinique 60-65 %
 - Mais plus tardif et tolérance moins bonne
 - Pas d'additivité ni synergie

- **Ondansétron (pas d'AMM)**
 - Antagoniste des récepteurs à la sérotonine
 - Dose 8 mg, 1 à 3 fois par jour PO selon les études
 - Amélioration sur la diarrhée mais pas les flushs

Fjallskog et al, Med Oncol 2002

Wymenga et al, Eur J Cancer 1998

Kiesewetter et al, New Eng J Med 2013

Nouvelles perspectives thérapeutiques (1)

- **Pasiréotide (SOM-230)**

- aSST à forte affinité pour les RSST-1, 2, 3 et 5
- Forme SC 2 fois/jour
- Phase II, en ouvert, n = 45 patients
- 27 % de contrôle partiel ou total des symptômes après échec de l'octréotide LAR
- Tolérance : nausées (27 %), douleur abdo (20 %), perte poids (20 %) et hyperglycémie (16 %)

- **Everolimus**

- Possible contrôle de syndromes carcinoïdes réfractaires (case reports)

Kvols et al, Endoc Rel Cancer 2012

Capdevila et al, Ann Oncol 2012

Nouvelles perspectives thérapeutiques (2)

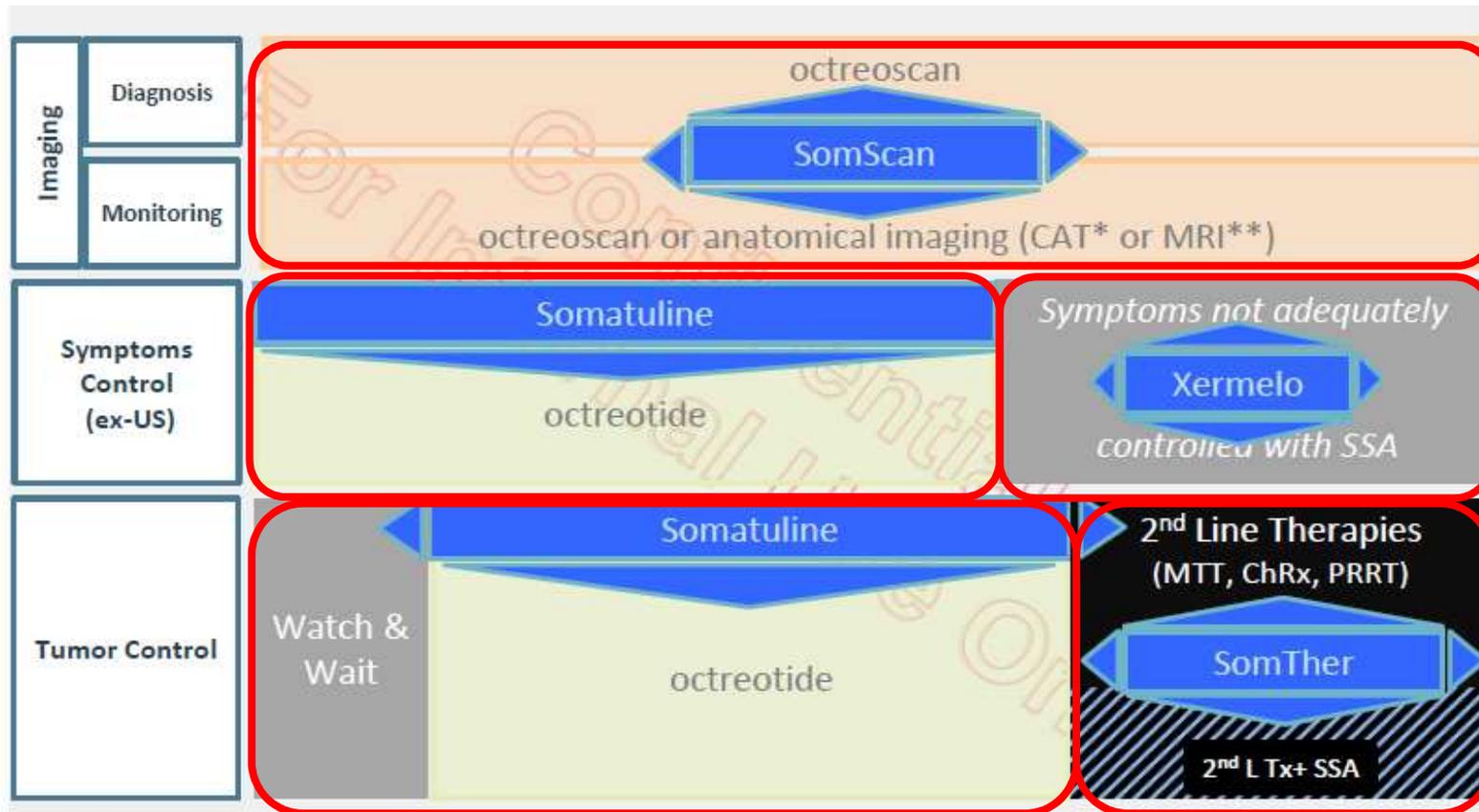
- **Telotristat Etiprate (TE)**
- Inhibiteur **oral** de la biosynthèse de la sérotonine
 - Etude de phase III Telestar positive dans le traitement du syndrome carcinoïde non contrôlé par aSST (n=135)
 - Atteinte du critère principal d'évaluation avec une réduction statistiquement significative ($p < 0,001$) par rapport à BL et vs. placebo du nombre moyen de selles quotidiennes au cours de la période de traitement de 12 semaines sous TE à la dose de 250 mg ou de 500 mg en complément d'un ASS. TE a également significativement réduit le taux de 5HIAA
 - TE a globalement été bien toléré dans cette étude

Syndrome carcinoïde aigu/Crise carcinoïde

- **Rare mais risque de mortalité élevé**
 - A l'occasion de la manipulation d'une tumeur carcinoïde
 - Libération sanguine massive de sérotonine, tachykinine, bradykinine
 - Instabilité hémodynamique sévère, bronchospasme, insuffisance cardiaque aiguë
- **Utilisation préventive des aSST**
 - (Chimio) embolisation intra-hépatique : octréotide 200 µg avant le geste puis toutes les 8h pendant 48h
 - Résection chirurgicale : octréotide 50-100 µg/h IVSE pendant l'intervention
- **Traitement curatif de la crise carcinoïde aiguë**
 - En unité de soins intensifs, monitoring cardio-respiratoire
 - Octréotide en bolus IV 200 µg puis IVSE 100 µg/h (dose adaptée selon la clinique)

Back up PPRT

IPSEN / Une position de leader dans la prise en charge des TNE...



Un portfolio qui permet une prise en charge globale des TNE depuis le diagnostic jusqu'au traitement des formes qui progressent sous SSA



Telotristat etiprate... ...C'est quoi ?



- Accord exclusif de licence avec Lexicon: commercialisation du Telotristat Etiprat (TE) par IPSEN en dehors de Am Nord et Japon, dans le traitement du syndrome carcinoïde

- Telotristat Etiprate :
 - Inhibiteur d'une enzyme, la tryptophane-hydroxylase (TPH),
 - Inhibition de la production de sérotonine périphérique sans affecter les taux de sérotonine dans le cerveau
 - Développé dans le traitement du syndrome carcinoïde contrôlé de façon inadéquate par le lanréotide ou l'octréotide
 - Traitement en « add on », administré par voie orale
 - Prochaines étapes:
 - Sept 2015: Principaux résultats présentés à l'ESMO
 - Q2-Q3 2017: Approbation AMM EU



Telotristat etiprate... ...Où en est on ?



➤ 2 études de phase II publiées

- Amélioration du syndrome carcinoïde avec diminution statistiquement significative de la fréquence quotidienne des selles et des flushs
- Evaluation d'un effet potentiel sur les anomalies des valves cardiaques (sous-groupe de patients)

➤ 3 études de phase III en cours, internationales, randomisées

- TELESTAR : 6 centres Fr (Clichy (O. Hentic), Lyon (C. Lombard-Bohas), Marseille (P. Niccoli), Lille (C. Do Cao), Strasbourg (B. Goichot), Villejuif (E. Baudin))
- TELECAST
- TELEPATH : 1 centre Fr
- Evaluation du nombre de selles/j, flushs, douleurs abdo, 5-HIAA urinaire, tolérance

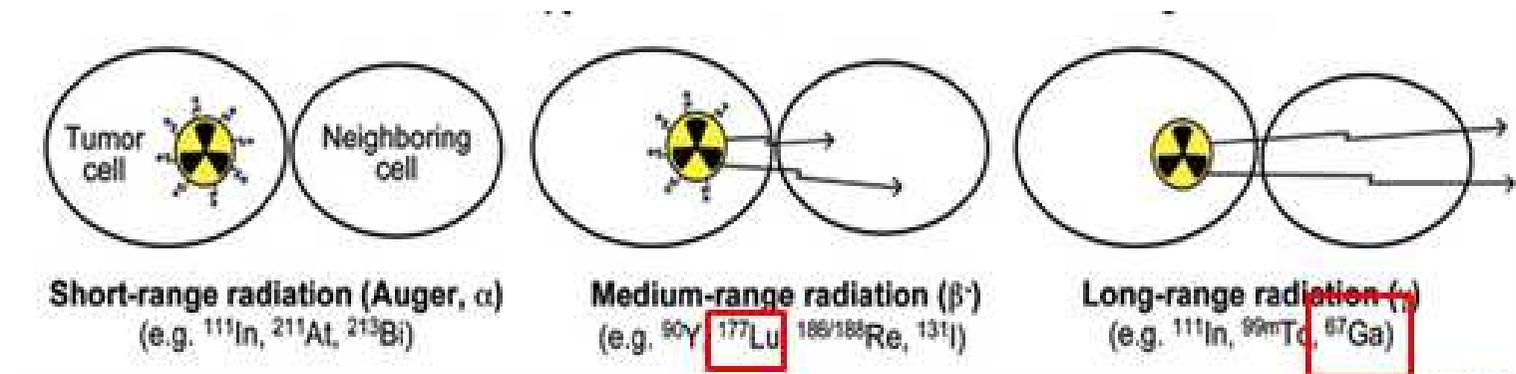


Acquisition d'Octréopharm... ...Pour quels bénéfices ?

- ▶▶ Ipsen renforce sa présence en oncologie avec l'acquisition d'OctreoPharm Sciences,
- ▶▶ OctreoPharm Sciences
 - société privée pharmaceutique allemande
 - développe de nouveaux peptides radio-marqués (radiopharmaceutiques) antagonistes des récepteurs de la somatostatine pour le diagnostic et le traitement des TNE
- ▶▶ Approche théranostique dans le traitement des TNE grâce à un peptide antagoniste des récepteurs de la somatostatine.
 - Composé de diagnostic : SOMscan
 - Composé thérapeutique : SOMther

Qu'est-ce que la radiothérapie métabolique (PRRT) ?

- Consiste à irradier de façon sélective les cellules neuroendocrines au moyen de **médicaments radioactifs (radio-pharmaceutiques)** injectés par voie intraveineuse, marqués par des **radionucléides** émetteurs de rayonnements, qui vont se fixer sur les récepteurs SST

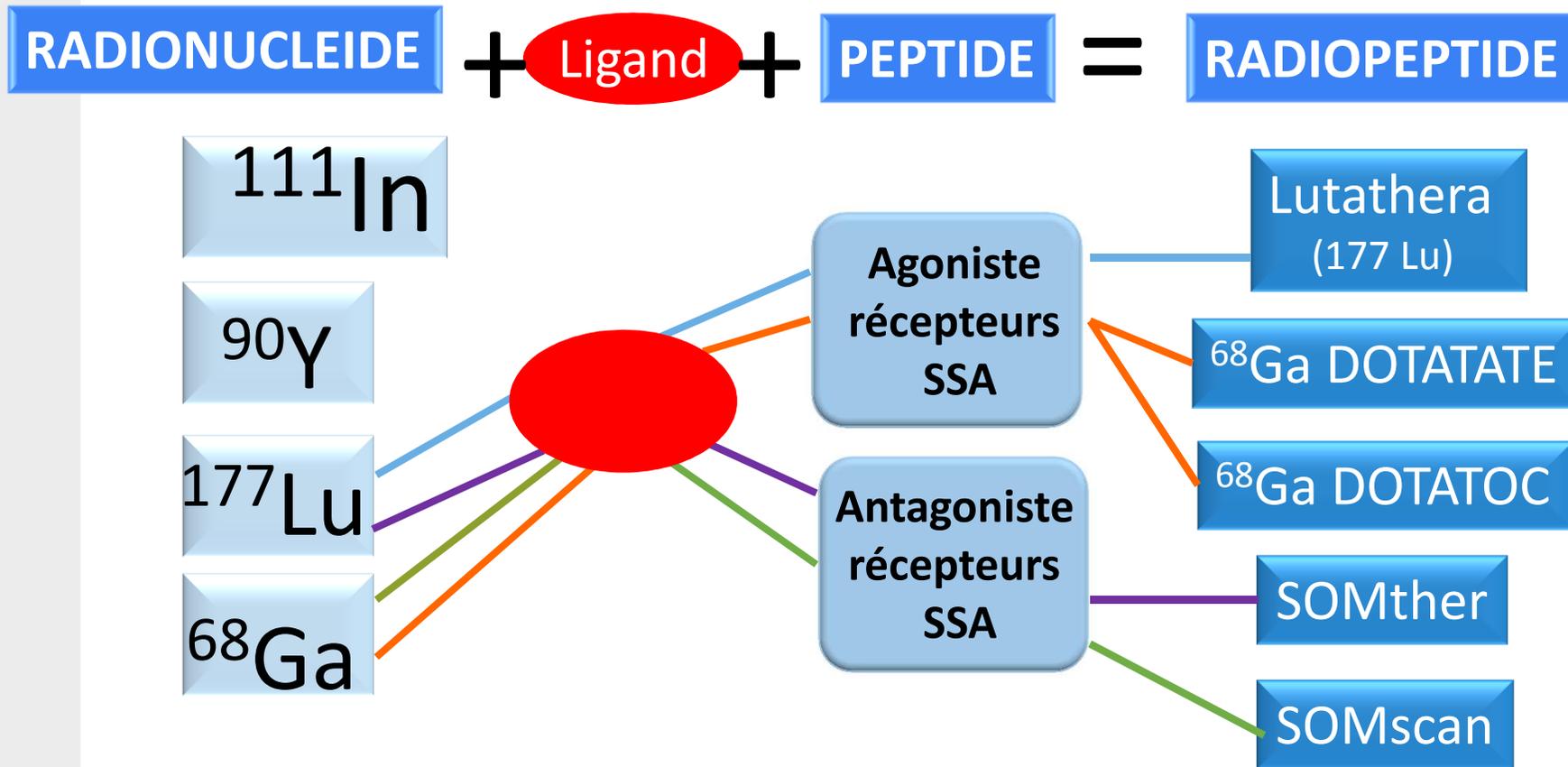


- Traitement développé dans les TNE pour le diagnostic ou le traitement des TNE

PRRT : *Peptide Receptor Radionuclide Therapy*
(Thérapie Radionucléide par Récepteur de Peptide)



Qu'est-ce que la radiothérapie métabolique (PRRT) ?



SOMscan & SOMther :

Avantage Antagonistes versus Agonistes

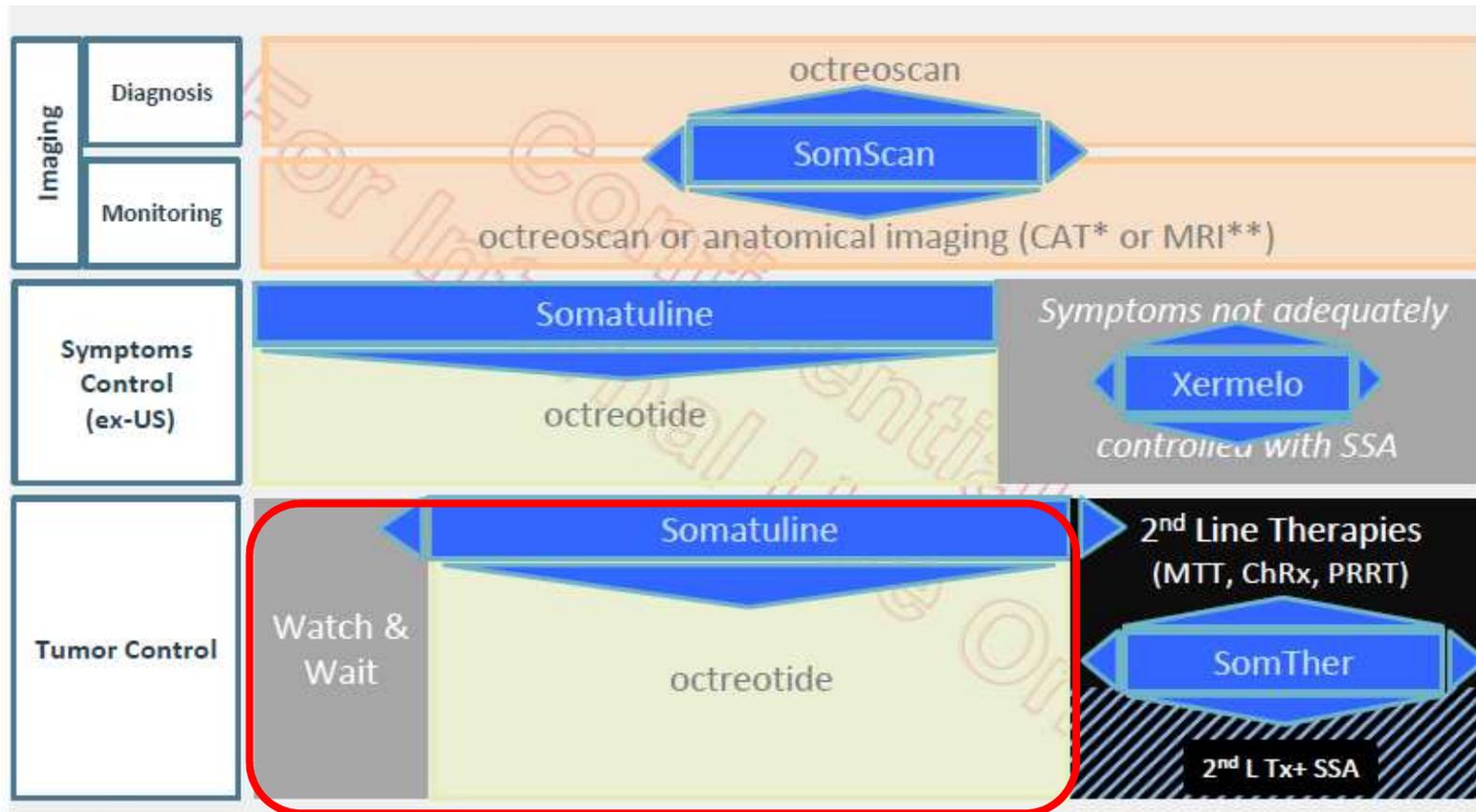
►► SOMscan :

- Peptide **antagoniste** des récepteurs SST2, couplé au ^{68}Ga
- Outil d'imagerie des TNE compatible avec la tomographie par émission de positrons (PETscan)
- Fixation plus importante au niveau des récepteurs SST2/agoniste
- Meilleure définition des images /l'octréoscan et ^{68}Ga DOTATATE
- Démarrage phase III en 2016
- Générateurs de ^{68}Ga vendus séparément aux centres

►► SOMther

- Peptide **antagoniste** des récepteurs SST2, couplé au ^{177}Lu
- Délivré de manière sélective au niveau des cellules tumorales
- Plus forte captation du ^{177}Lu SOMther/Lutathera par cellules tumorales d'où plus grande efficacité avec une meilleure tolérance
- Développement préclinique, mise sur le marché postérieure à celle de Lutathera
- Production de SOMther incluant le peptide et le radionucléide

IPSEN / Une position de leader dans la prise en charge des TNE...



Un portfolio qui permet une prise en charge globale des TNE depuis le diagnostic jusqu'au traitement des formes qui progressent sous SSA



LA DIFFERENCIATION SUR LES PREUVES MEDICALES...

Level of Evidence-1 (randomized controlled double blind study)¹ of somatostatin analogs in the antitumour control of gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumours

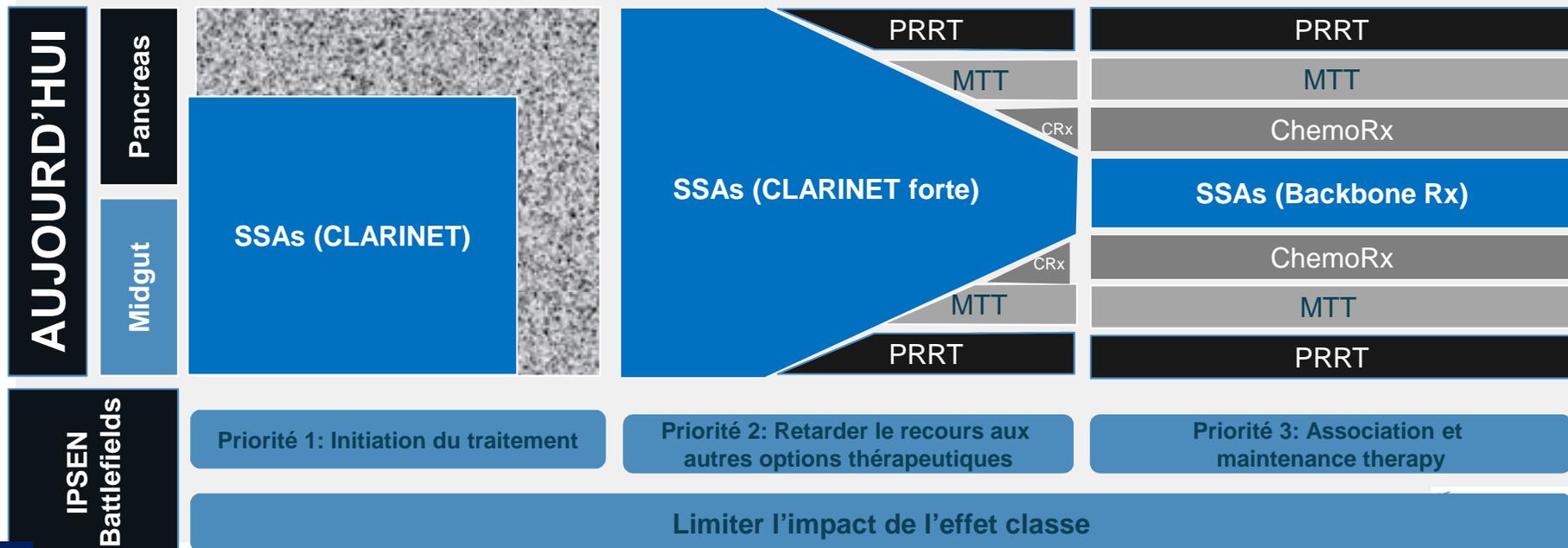
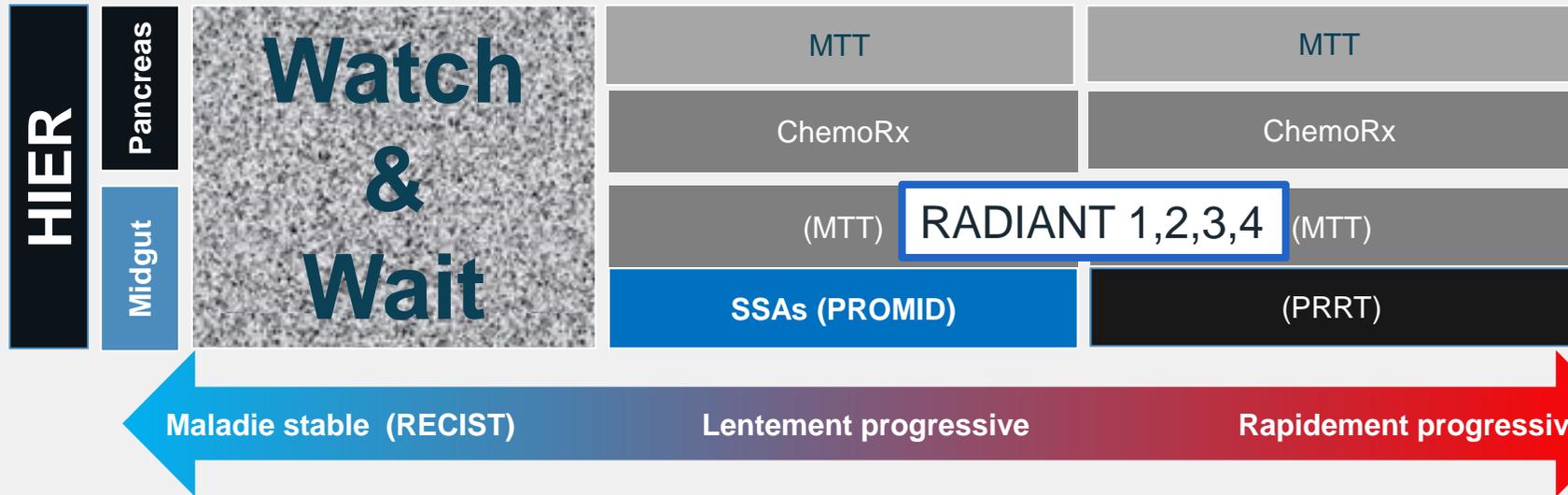
		Lanreotide Autogel 120 mg ²	Octreotide LAR 30 mg ³		Pasireotide LAR	
		Pancreas & Midgut	Pancreas	Midgut	Pancreas	Midgut
Proliferation Index	Ki ≤2%	✓		✓		
	2%≤Ki67 ≤10%	✓				
Hepatic Tumour load	HTL ≤ 10%	✓		✓		
	10%<HTL≤ 25%	✓				
	HTL>25%	✓				

1. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009) / RCT with narrow Confidence Interval

2. Caplin M et al., NEJM 2014, 371(3):224-233

3. Rinke A et al., J Clin Oncol 27:4656-4663

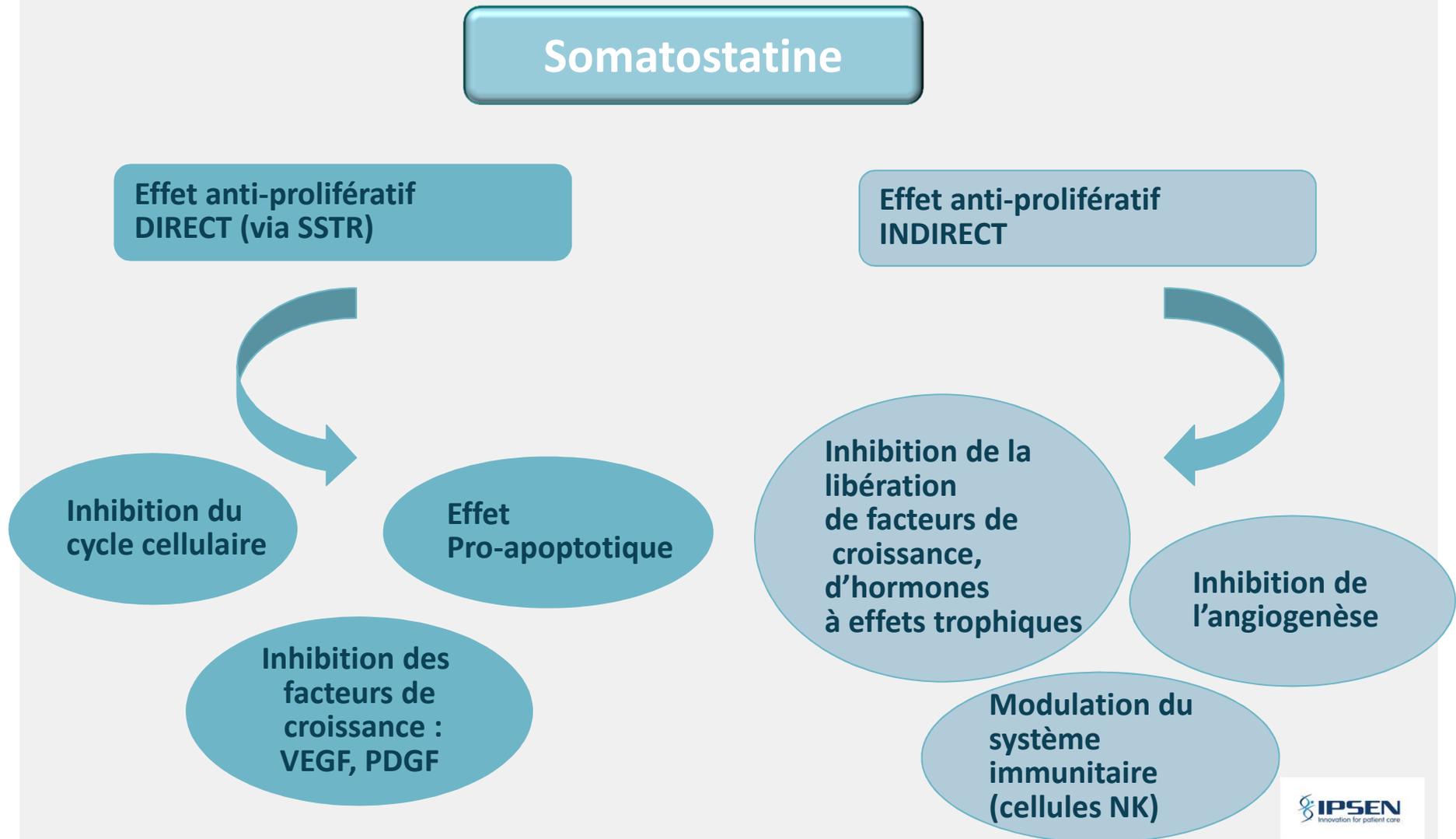
LA PRISE EN CHARGE DES TNE HIER, AUJOURD'HUI et DEMAIN



Effet anti-prolifératif des analogues de la somatostatine

—
Données in vitro

Effet anti-prolifératif de la somatostatine et des analogues de la somatostatine



Effet anti-prolifératif des analogues de la somatostatine

—
Données cliniques

Etude de Phase III - PROMID

Étude PROMID

- Patients avec TNE du grêle
- Naïfs de traitement
- Confirmation histologique
- Localement avancées ou métastatiques
- Inopérables
- Bien différenciées
- Mesurables (CT/IRM)
- Fonctionnelles ou non

R
1:1

Octreotide LAR
30 mg IM
tous les 28
jours

Placebo IM
tous les 28
jours

N= 85

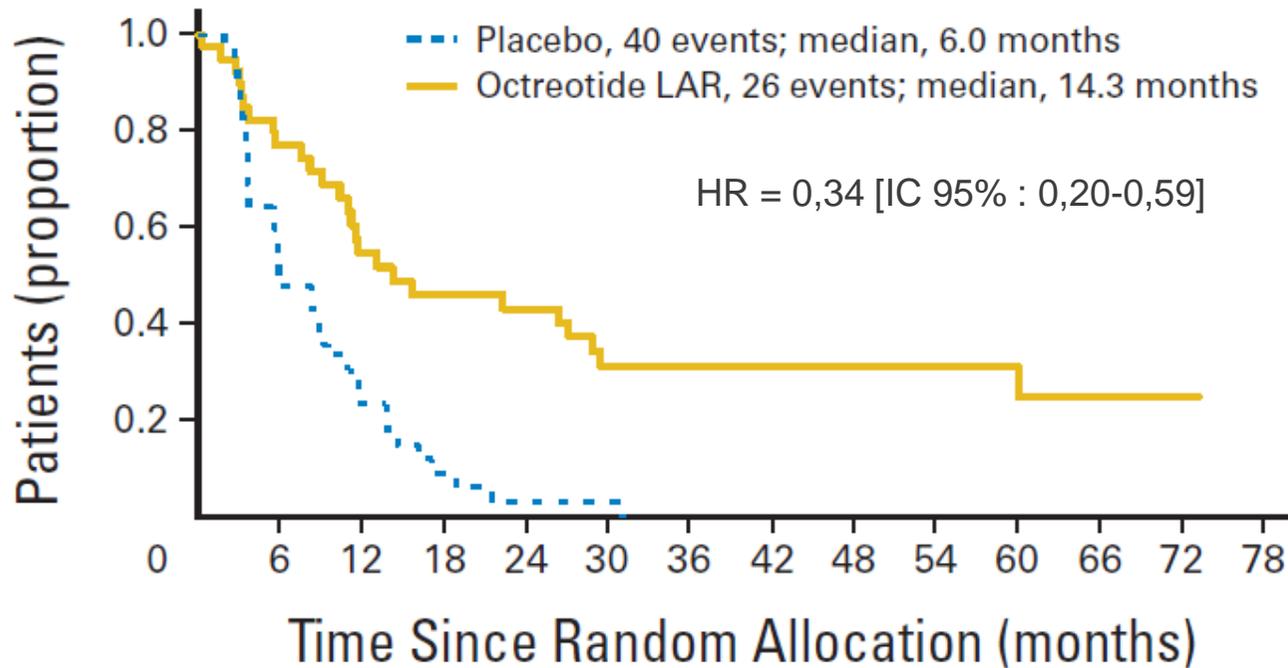
Traitement
jusqu'à
progression
de la tumeur
documentée
par CT/IRM
ou
décès

Mois 3 6 9 12 15 18

Critère de jugement primaire : Délai avant progression (TTP)

Etude PROMID - Critère primaire : délai avant progression

A



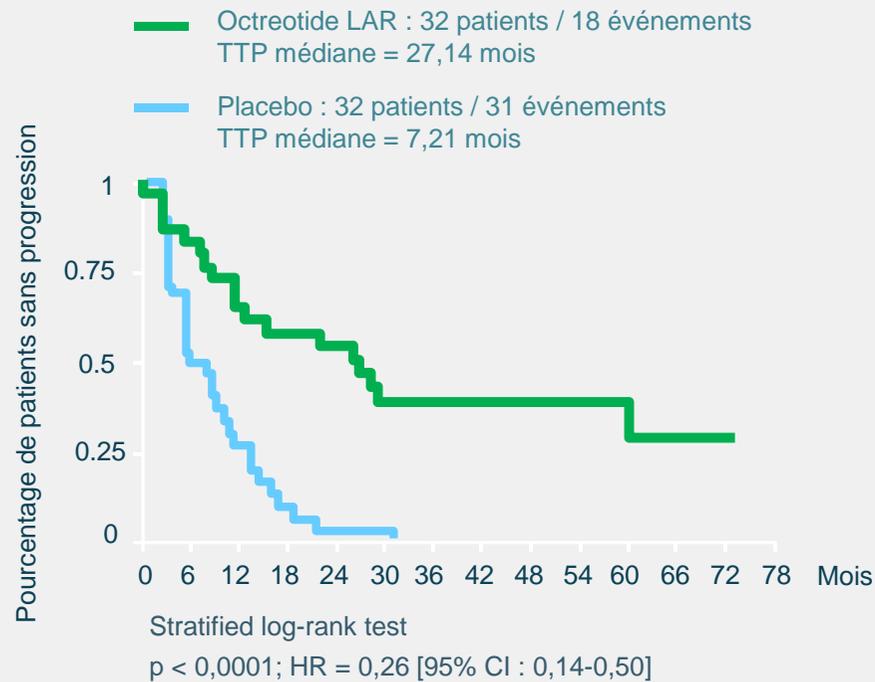
No. of patients at risk

Placebo	43	21	9	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Octreotide LAR	42	30	19	16	15	10	10	9	9	6	5	3	1	0

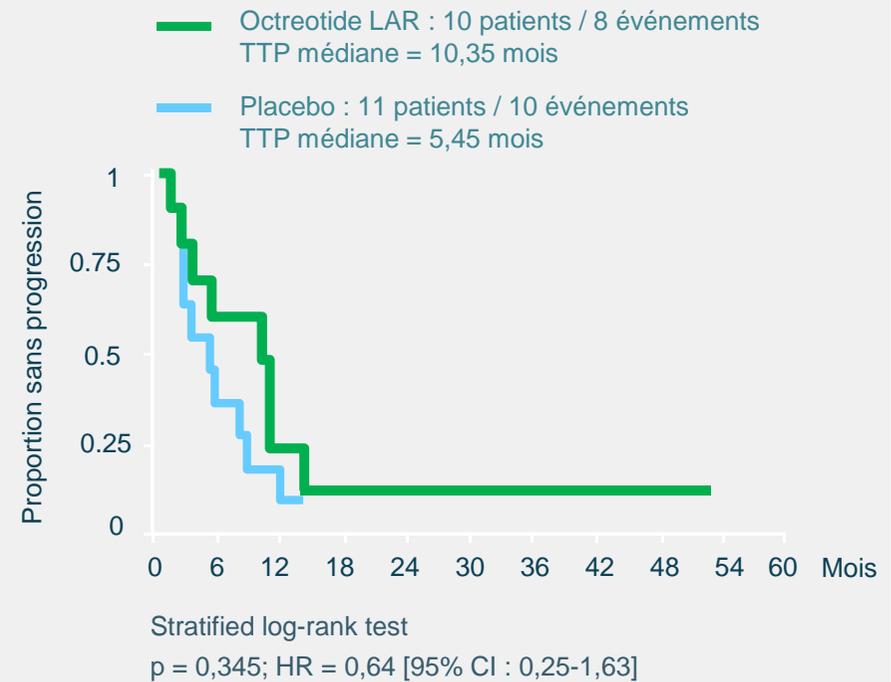
Log-rank test stratified by functional activity: $P = .000072$, HR = 0.34 (95% CI, 0.20 to 0.59)

Étude PROMID – Effet antitumoral en fonction de l'envahissement hépatique

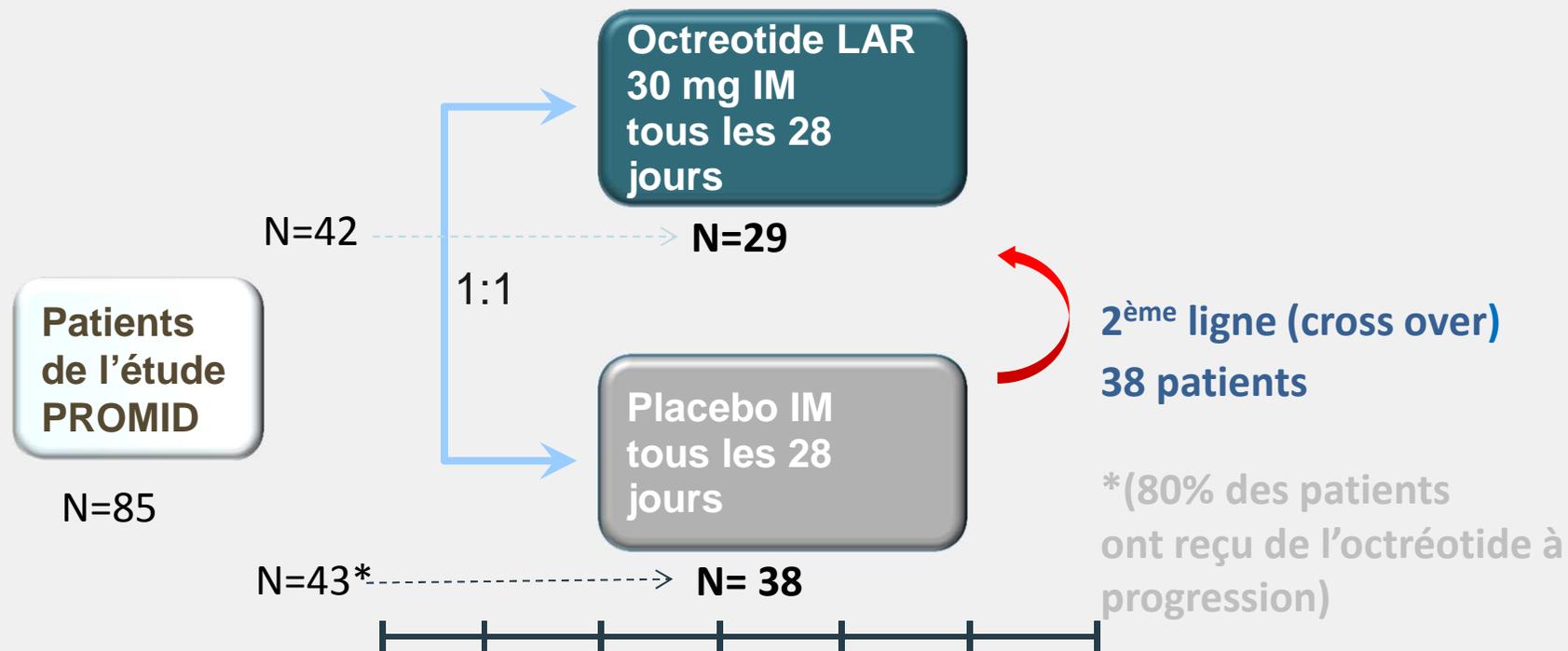
Patients avec un envahissement tumorale hépatique $\leq 10\%$



Patients avec un envahissement tumorale hépatique $> 10\%$



Etude PROMID - étude de suivi



- SSP médiane de 27,14 mois (Octréotide) versus 7,21 mois (placebo)
- Survie globale : placebo (83,7 mois), Octréotide : NA

**Etude de Phase III – CLARINET /phase d'extension :
CLARINET OLE/ analyse post hoc TGR**

Etude CLARINET - New England Journal of Medicine

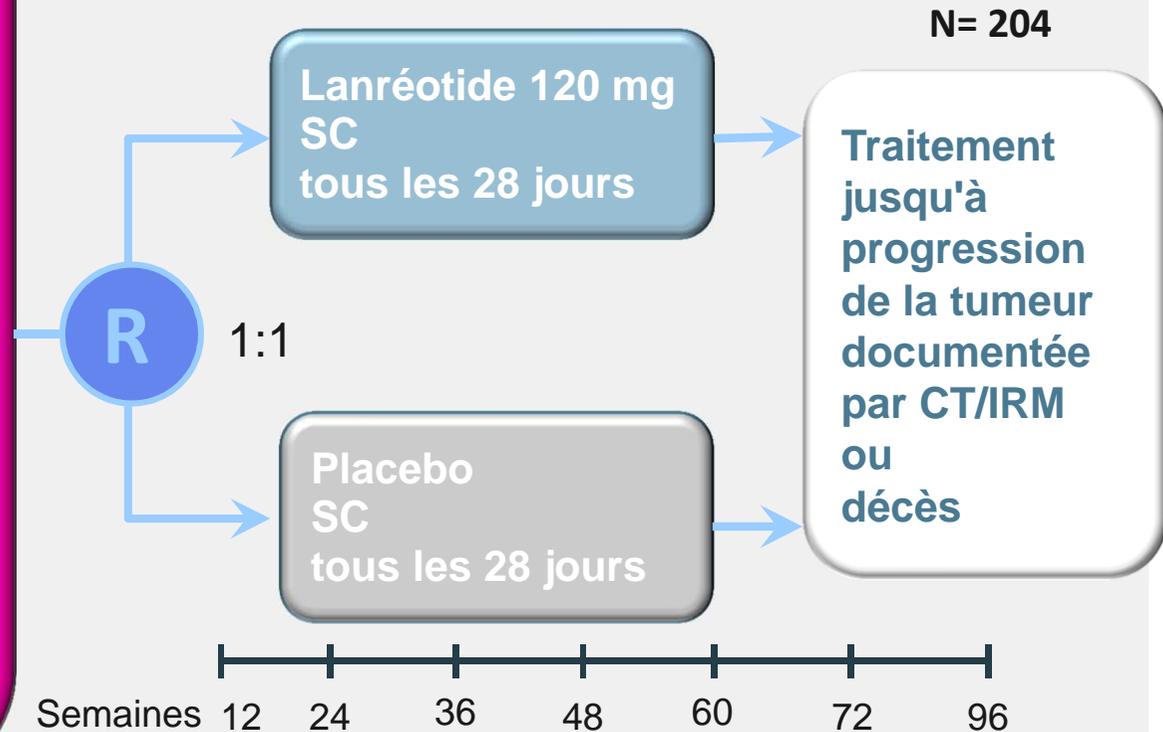
N Engl J Med 2014;371:224-33.

Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors

Martyn E. Caplin, D.M., Marianne Pavel, M.D., Jarosław B. Ćwikła, M.D., Ph.D.,
Alexandria T. Phan, M.D., Markus Raderer, M.D., Eva Sedláčková, M.D.,
Guillaume Cadiot, M.D., Ph.D., Edward M. Wolin, M.D., Jaume Capdevila, M.D.,
Lucy Wall, M.D., Guido Rindi, M.D., Ph.D., Alison Langley, M.Sc.,
Séverine Martinez, B.Sc., Joëlle Blumberg, M.D.,
and Philippe Ruszniewski, M.D., Ph.D., for the CLARINET Investigators*

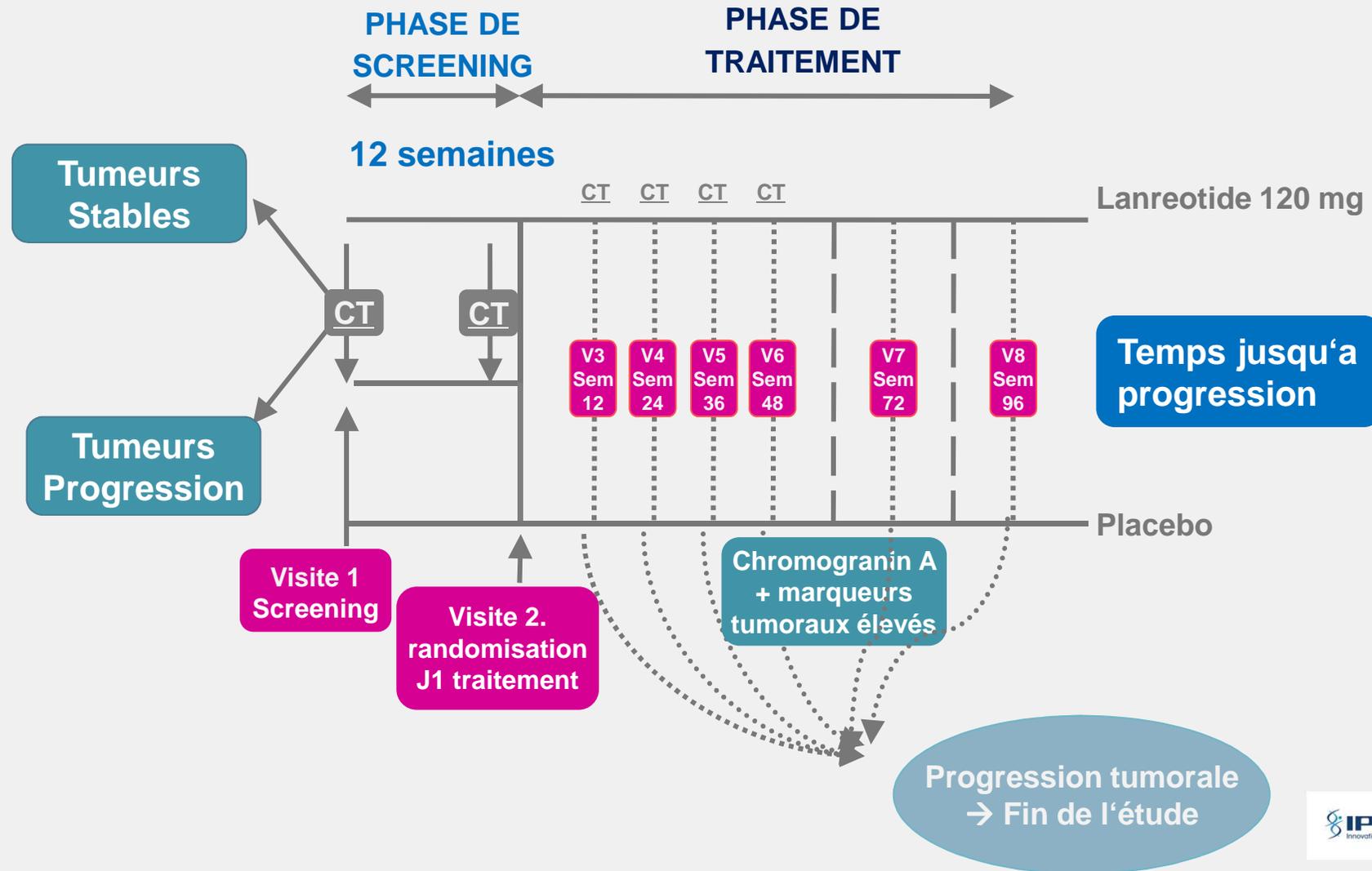
Étude CLARINET

- Patients avec TNE du grêle ou du pancréas
- Naïfs de traitement
- Confirmation histologique
- Inopérables ou métastatiques
- Grade 1-2, bien/modérément différenciées (KI67<10%) OMS 2010
- Mesurables (CT/IRM)
- Non fonctionnelles



Critère de jugement primaire : SSP

Étude CLARINET



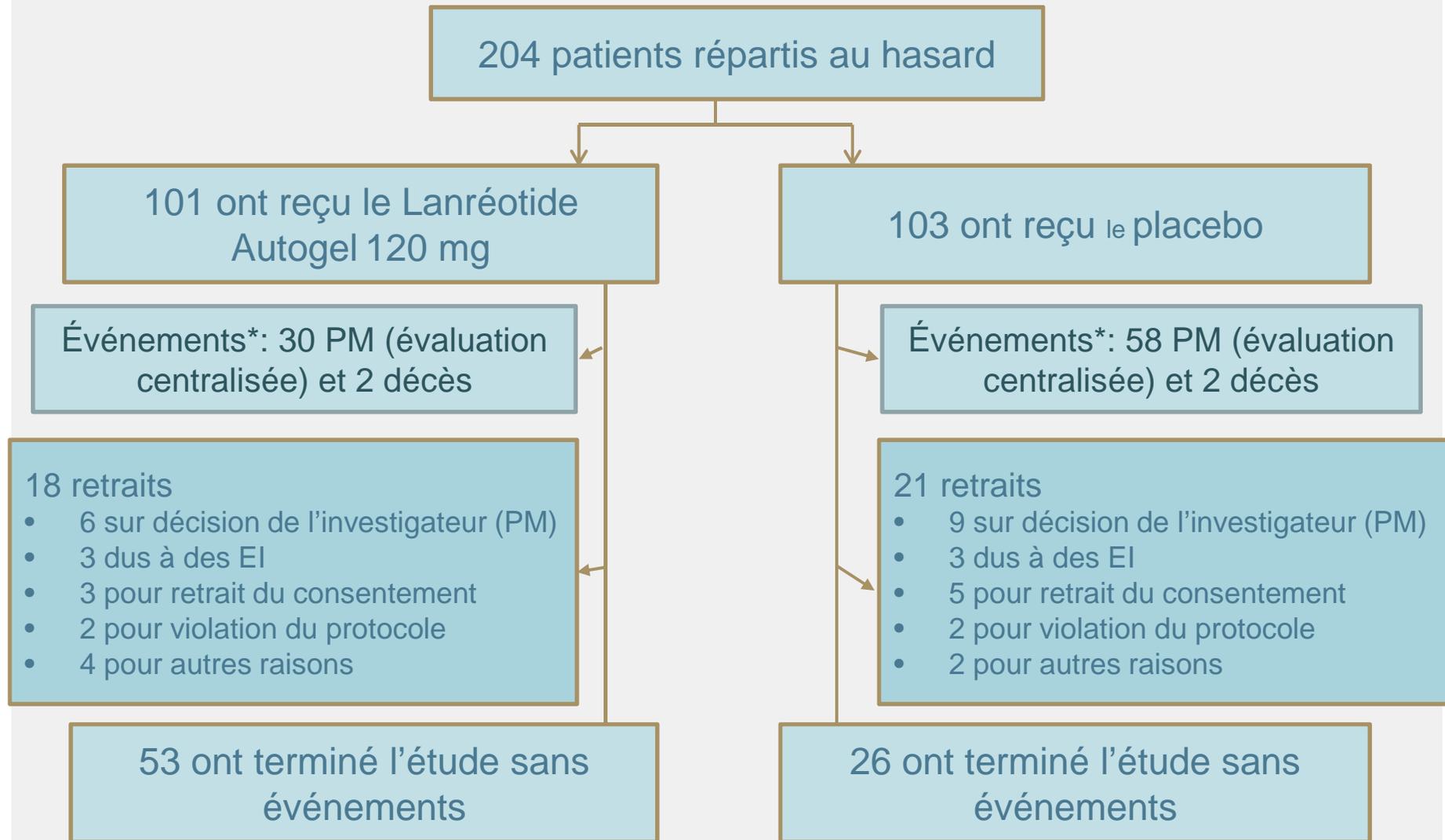
Méthodologie

	CLARINET	PROMID
	Etude internationale 14 pays	Etude nationale 1 pays : Allemagne
Patients	204 patients	85 patients
Origine de la tumeur	Pancréas Intestin Inconnue	Intestin Inconnue
Statut fonctionnel	Tumeurs non-fonctionnelles	Tumeurs fonctionnelles et non fonctionnelles
Statut thérapeutique à l'inclusion	Patients naïfs de traitement	
Statut de la progression tumorale à l'inclusion	Documentée	Non documentée
Stade (Classification OMS)	Inopérable, localement avancé ou métastatique Bien à modérément différencié	Inopérable, localement avancé ou métastatique Bien différencié
Grade /Ki-67 Index	G1-G2 / Ki-67% < 10 %	G1 / Ki-67% < 2 %

Méthodologie

	CLARINET	PROMID
Méthodologie	Etude en double aveugle versus placebo	
Doses	Lanréotide 120 mg /4 semaines	Octréotide 30 mg/4 semaines
Durée du traitement	96 semaines (24 mois) ou jusqu'à progression tumorale ou décès	18 mois ou jusqu'à progression tumorale ou décès
Critère principal d'évaluation	Survie sans progression (RECIST)	Temps jusqu'à progression tumorale (OMS)
Critères secondaires d'évaluation	<ul style="list-style-type: none"> -Pourcentage de patients en vie et sans progression tumorale (semaine 48 et 96) -Survie globale -Qualité de vie -Chromogranine A et autres marqueurs tumoraux -Tolérance du lanréotide -Pharmacocinétique du lanréotide 	<ul style="list-style-type: none"> -Réponse tumorale à 6 mois -Temps de survie -Qualité de vie -Chromogranine A -Réponse symptomatique -Tolérance de l'octréotide

Répartition des patients



*Deux décès sont survenus dans le groupe Lanréotide après leur retrait pour une autre raison, et deux décès sont survenus ainsi que deux progressions de la maladie dans le groupe placebo après leur retrait pour une autre raison ; EI, événements indésirables.

Caractéristiques initiales de la population

	Lanréotide (n=101)	Placebo (n=103)
Hommes, n (%)	53 (52)	54 (52)
Age en années, moyenne (ET)	63,3 (9,8)	62.2 (11,1)
Délai écoulé depuis le diagnostic en mois		
Moyenne (ET)	32,6 (46,1)	34,4 (41,4)
Médiane	13,2	16,5
Tumeur primitive réséquée, n (%)	40 (40)	39 (38)
Origine de la TNE, n (%)		
Pancréas	42 (42)	49 (48)
Intestin moyen	33 (33)	40 (39)
Intestin postérieur	11 (11)	3 (3)
Inconnue/autre	15 (15)	11 (11)
Progression de la tumeur, n (%)	4 (4)	5 (5)
Traitement antérieur, n (%)	16 (16)	16 (16)
Grade de la tumeur, n (%)		
1 (Ki-67: 0–2%)	69 (68)	72 (70)
2 (Ki-67: 3–10%)	32 (32)	29 (28)
Inconnu	0	2 (2)
Volume de la tumeur hépatique, n (%)		
0%	16 (16)	18 (17)
>0–10%	33 (33)	40 (39)
>10–25%	13 (13)	17 (17)
>25–50%	23 (23)	12 (12)
>50%	16 (16)	16 (16)
Chromogranine A, n (%)		
≤1 × LSN	33 (33)	34 (33)
1–2 × LSN	25 (25)	18 (17)
>2 × LSN	41 (41)	48 (47)
Inconnu	2 (2)	3 (3)

45%

36%

30%

33%

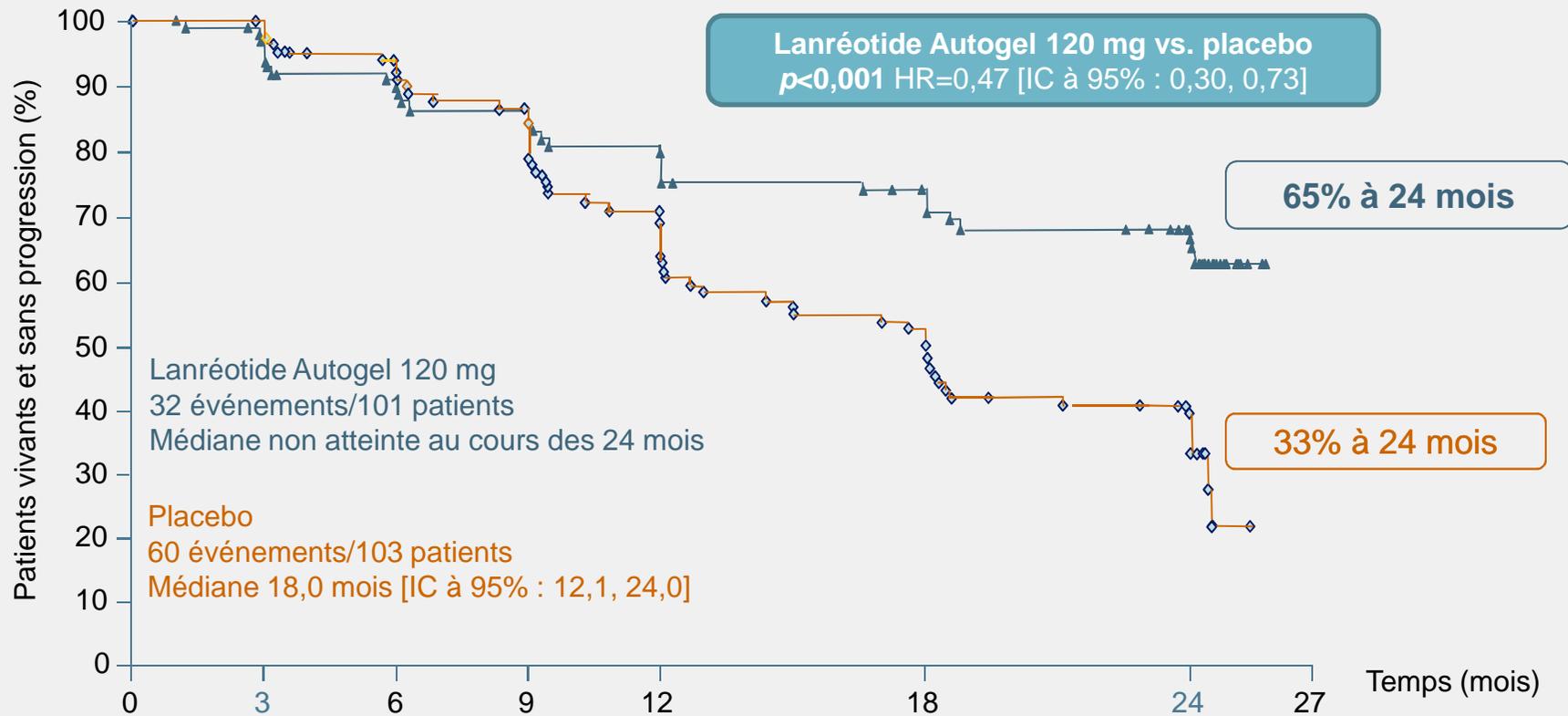
Données de l'annexe
NEJM en ligne

Données de l'annexe
NEJM en ligne

*Seuils de Ki-67 selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2010 avec des valeurs >2–≤10% pour grade 2.

SSP (critère d'évaluation principal) : prolongation significative avec Lanréotide Autogel 120 mg vs. placebo

Réduction de 53% du risque de progression de la maladie ou de décès avec Somatuline 120mg versus placebo



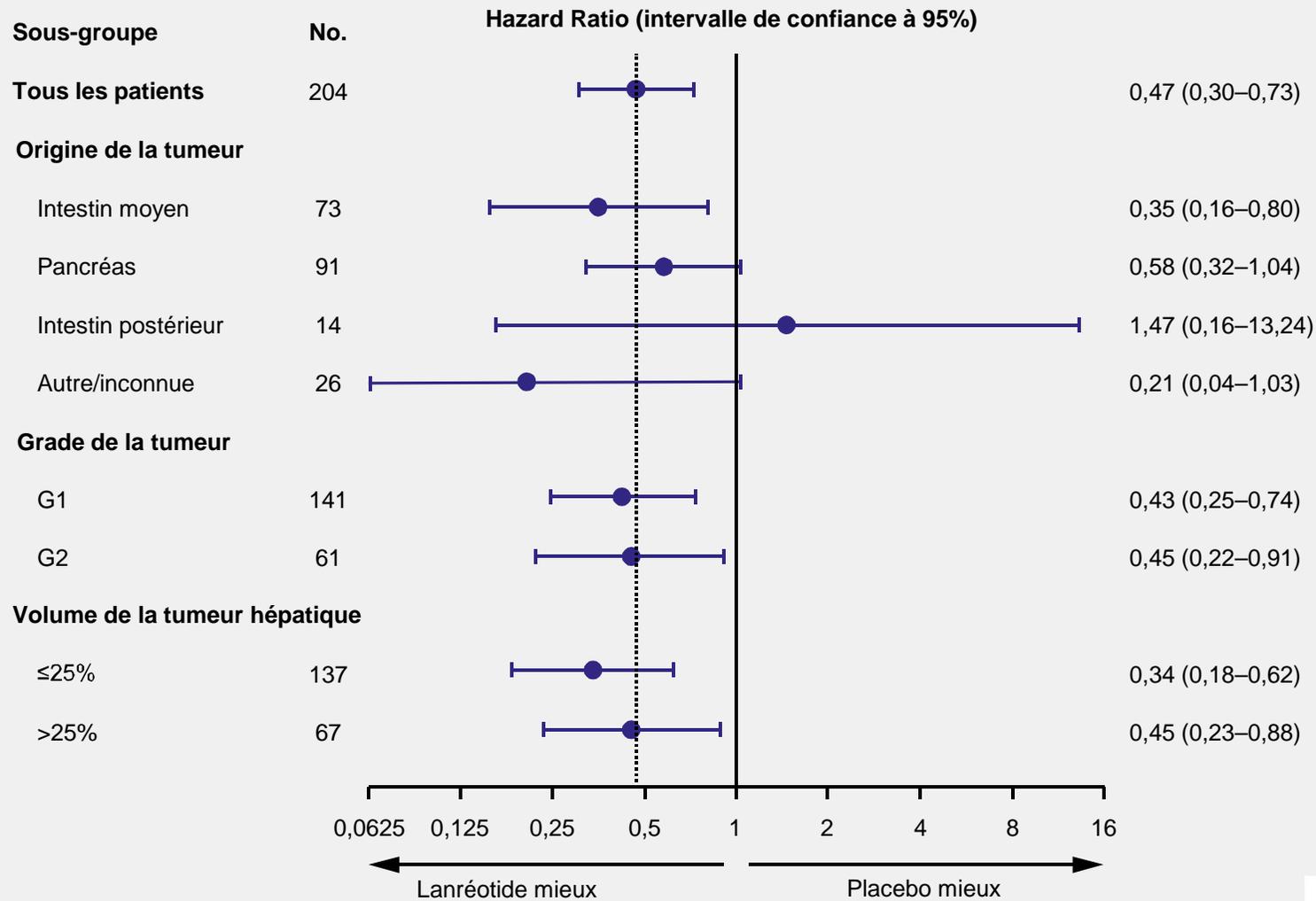
Nombre de patients avec un risque de décès

101	94	84	78	71	61	40	0
103	101	87	76	59	43	26	0

Données issues de la population en intention de traiter. Valeur de p dérivée du log-rank test ; Risque relatif dérivé du modèle de risques proportionnels de Cox. HR, hazard ratio.



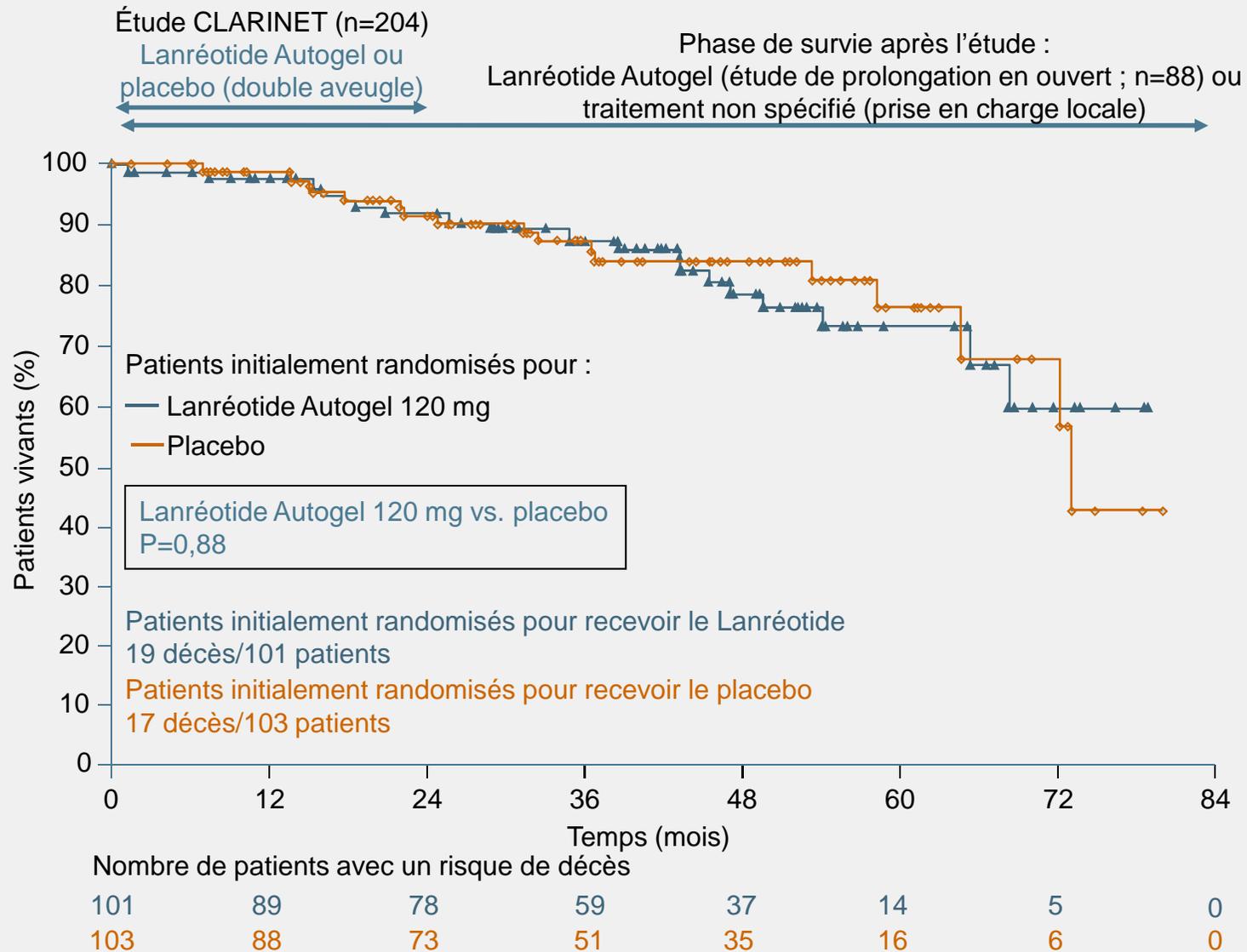
SSP : effet thérapeutique dans des sous-groupes prédéfinis généralement conforme à l'effet observé dans la population globale



Sous-groupes prédéfinis bien que le nombre de catégories pour le volume de la tumeur hépatique ait été simplifié *post hoc*, passant de cinq à deux.



Survie globale (critère d'évaluation secondaire) : aucune différence significative



Tolérance : conforme au profil connu

- Pas de décès liés au traitement et peu de retraits dus à des EI
- EI sévères pas plus fréquents dans le groupe Lanréotide 120 mg/placebo

	Lanréotide (n=101)	Placebo (n=103)
Tous les EI	89 (88)	93 (90)
Liés au traitement	50 (50)	29 (28)
Sévères / modérés / légers	26 (26) / 44 (44) / 17 (17)	32 (31) / 44 (43) / 17 (17)
Tous les EI graves	25 (25)	32 (31)
Liés au traitement	3 (3)	1 (1)
Retraits dus aux EI	3 (3)	3 (3)
Liés au traitement	1 (1)	0
EI liés au traitement chez ≥10% des patients		
Diarrhée	26 (26)	9 (9)
Douleur abdominale	14 (14)	2 (2)
Lithiase biliaire	10 (10)	3 (3)

Les données sont le nombre (%) dans la population évaluée pour la tolérance.

Buts et schéma de l'étude CLARINET OLE

Buts

Chez des patients souffrant de TNE entéro-pancréatiques non fonctionnelles recevant le lanréotide Autogel 120 mg :

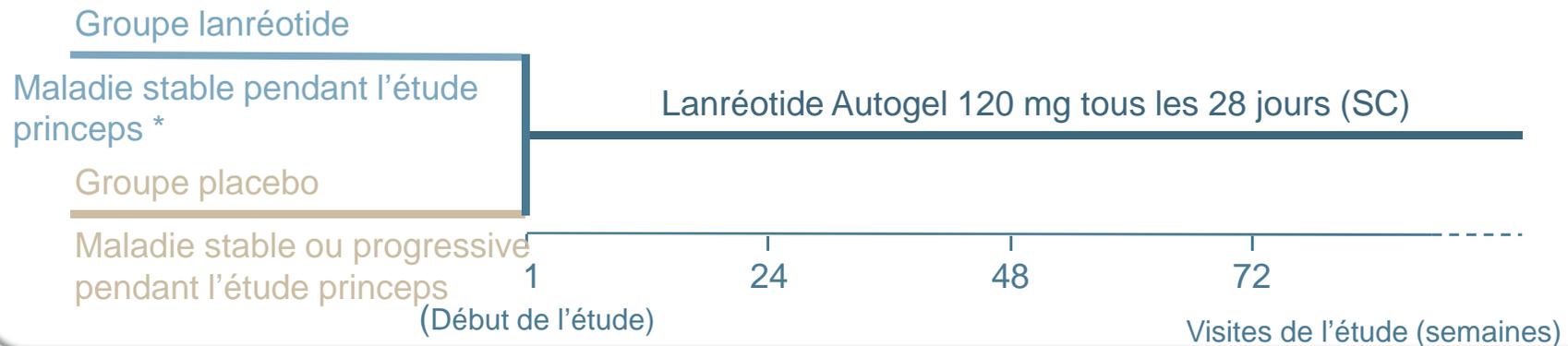
- Étudier la tolérance à long terme (objectif principal)
- Evaluer l'efficacité en ouvert (objectif secondaire)

Schéma

- Étude internationale d'extension en ouvert de phase III
- Patients recevant le lanréotide Autogel jusqu'à la sortie ou la fin de l'étude (durée maximale prévue, 8 ans)

Étude princeps en double aveugle CLARINET

Étude d'extension en ouvert CLARINET



*Les patients sous lanréotide dans l'étude de base et diagnostiqués avec une maladie progressive par un laboratoire centralisé n'étaient pas éligibles pour participer à l'étude de prolongation. ClinicalTrials.gov NCT00842348. DA, double aveugle ; SC, sous-cutané.

Critères d'évaluation de l'étude

Critère d'évaluation principal : la tolérance

Principaux critères d'évaluation secondaires

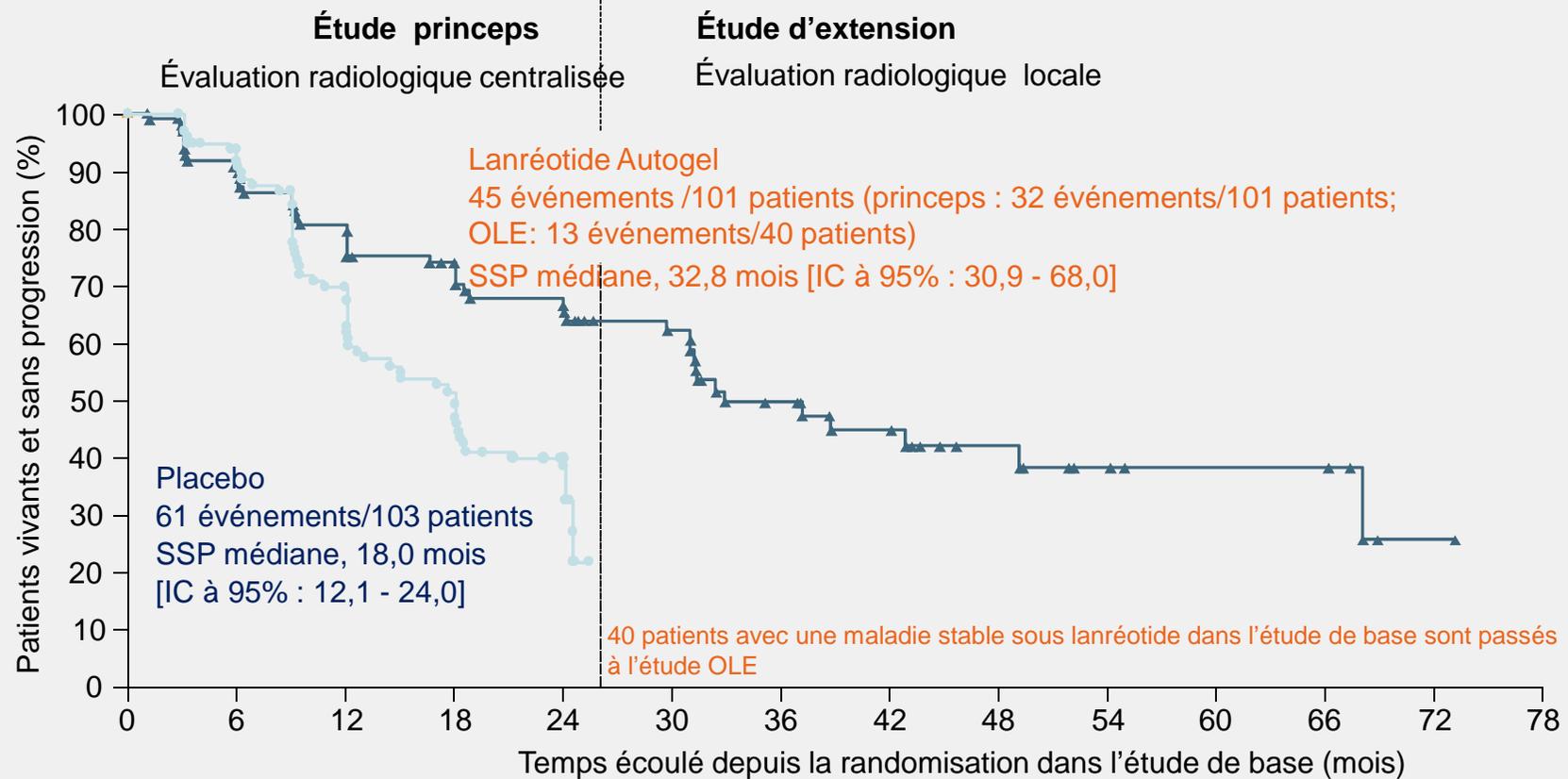
- **SSP, définie** comme étant le temps écoulé entre la randomisation dans l'étude princeps et le décès/ PM dans l'étude princeps OU dans l'étude d'extension
- **Délai écoulé jusqu'au décès ou la récurrence de la PM défini** comme le délai entre la PM survenue sous placebo dans l'étude princeps, et le décès ou la récurrence de la PM survenant dans l'étude d'extension.

Tolérance (critère d'évaluation principal) : pas d'identification de nouveaux problèmes de tolérance

- Pas de décès liés au traitement et peu de retraits dus à des EI
- EI correspondant au profil connu du lanréotide Autogel

	LAN-LAN (n=41)	PBO-LAN (n=47)	Tous les patients (n=88)
Tout EI	27 (66)	38 (81)	65 (74)
Lié au traitement	11 (27)	19 (40)	30 (34)
Sévère/modéré/léger	10 (24)/11 (27)/6 (15)	11 (23)/20 (43)/7 (15)	21 (24)/31 (35)/13 (15)
Tout EI grave	9 (22)	10 (21)	19 (22)
Lié au traitement	1 (2)	1 (2)	2 (2)
Retrait du à un EI	2 (5)	1 (2)	3 (3)
Lié au traitement	0	1 (2)	1 (1)
EI lié au traitement survenu chez ≥ 5% des patients			
Diarrhée	2 (5)	10 (21)	12 (14)
Stéatorrhée	0	3 (6)	3 (3)
Lithiase biliaire	3 (7)	1 (2)	4 (5)

SSP sous lanréotide (critère d'évaluation secondaire) : bénéfiques à long terme sur la SSP confirmés



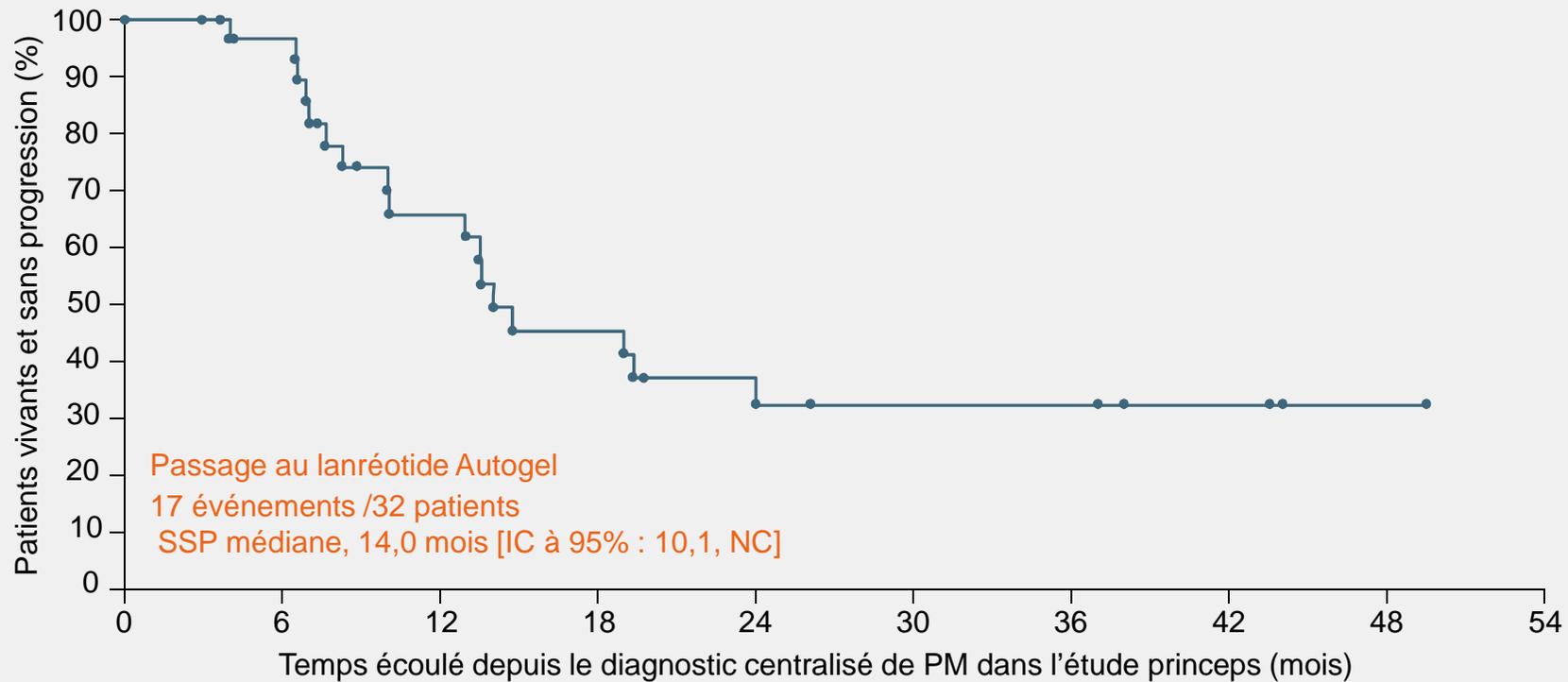
Nombre de patients à risque de décès

101	84	71	61	51	36	25	17	11	7	5	5	1	0
103	87	59	43	26	0								

SSP médiane non atteinte au cours des 24 mois de l'étude parmi les patients recevant le lanréotide Autogel 120 mg (vs. 18,0 mois dans le groupe placebo). Les données ci-dessus proviennent de la population en intention-de-traiter de l'étude princeps, tandis que les données de l'étude OLE proviennent uniquement du bras LAN—LAN.



Délai écoulé jusqu'au décès/PM (critère d'évaluation secondaire) : suggère un effet antitumoral au cours de la maladie progressive



Nombre de patients à risque de décès

32 26 16 11 8 6 6 3 1 0

Les données proviennent de 32 patients dont la maladie a progressé (évaluation radiologique locale) sous placebo dans l'étude princeps CLARINET et inclus dans l'étude OLE

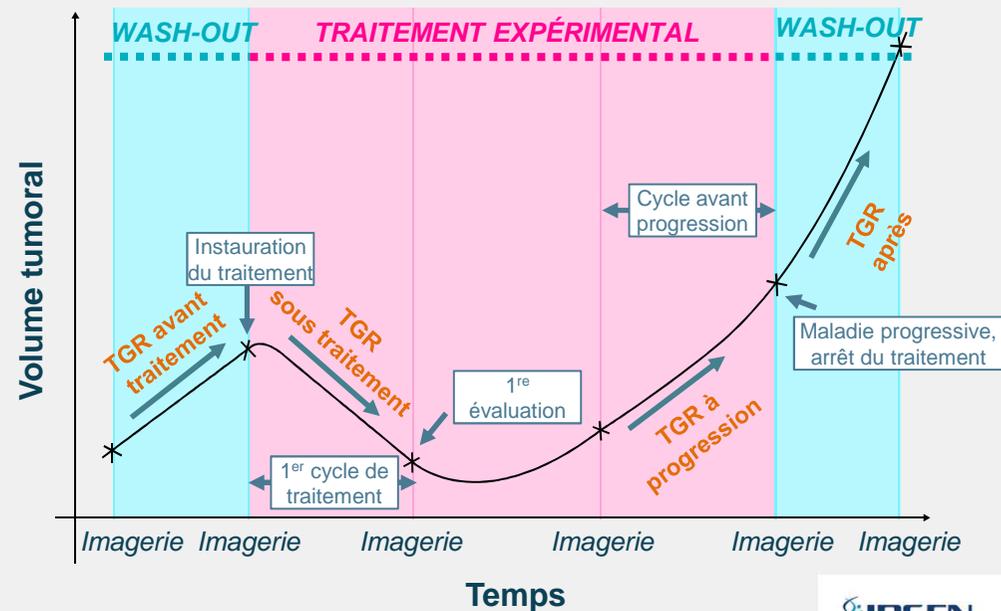
Étude CLARINET : analyse post hoc du TGR

Le TGR (*Tumor Growth Rate*) évalue la pente évolutive de la maladie et ses variations

Il est défini par le pourcentage de variation du volume tumoral sur une période de 1 mois, selon l'évolution des lésions au scanner

Représentation hypothétique du TGR selon les périodes de traitement

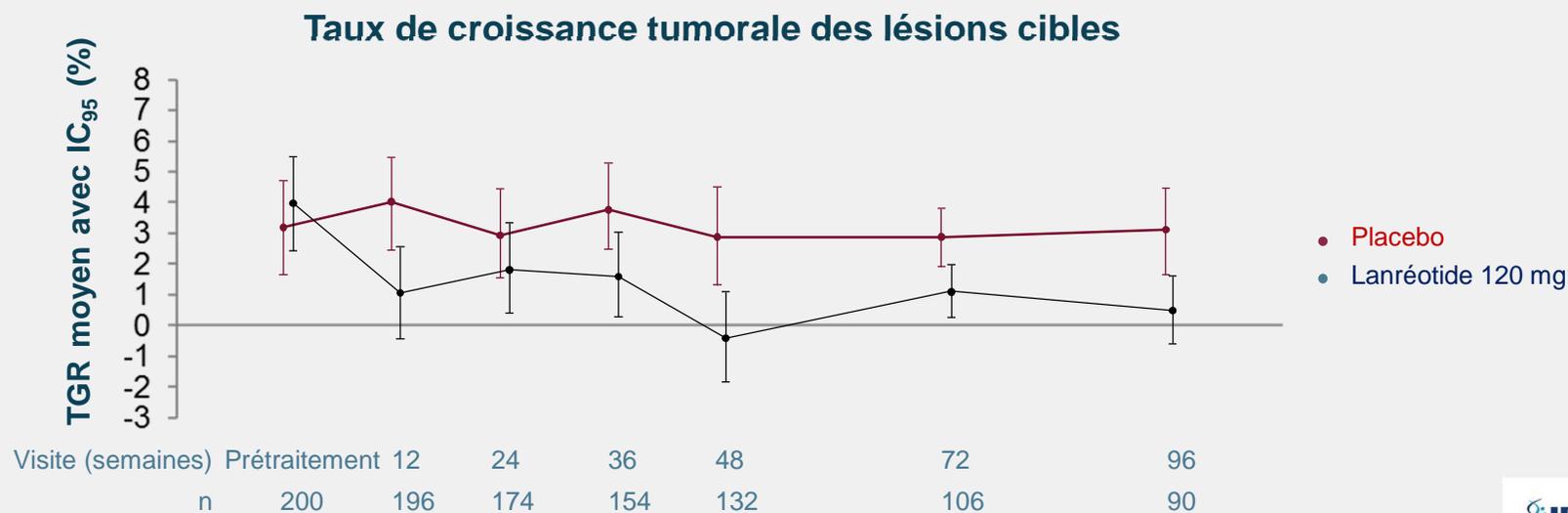
Il peut permettre d'adapter le traitement plus rapidement en identifiant les réponses et les échappements précoces et de distinguer les effets du traitement de ceux de l'histoire naturelle de la maladie par comparaison de la pente évolutive sous traitement à celle observée juste avant l'instauration du traitement



Analyse post hoc du taux de croissance tumorale (TGR), défini par le pourcentage de modification du volume tumoral sur une période de 1 mois, chez les patients de l'étude CLARINET

Selon RECIST, 96 % des patients étaient stables à l'inclusion. Mais pendant la phase de *screening*, l'analyse du TGR a montré que les tumeurs présentaient en réalité un certain degré de croissance

Le lanréotide a significativement amélioré le TGR à 12 semaines versus placebo, avec maintien de l'effet pendant toute la durée du traitement. Le TGR a permis de mieux évaluer les effets précoces du traitement

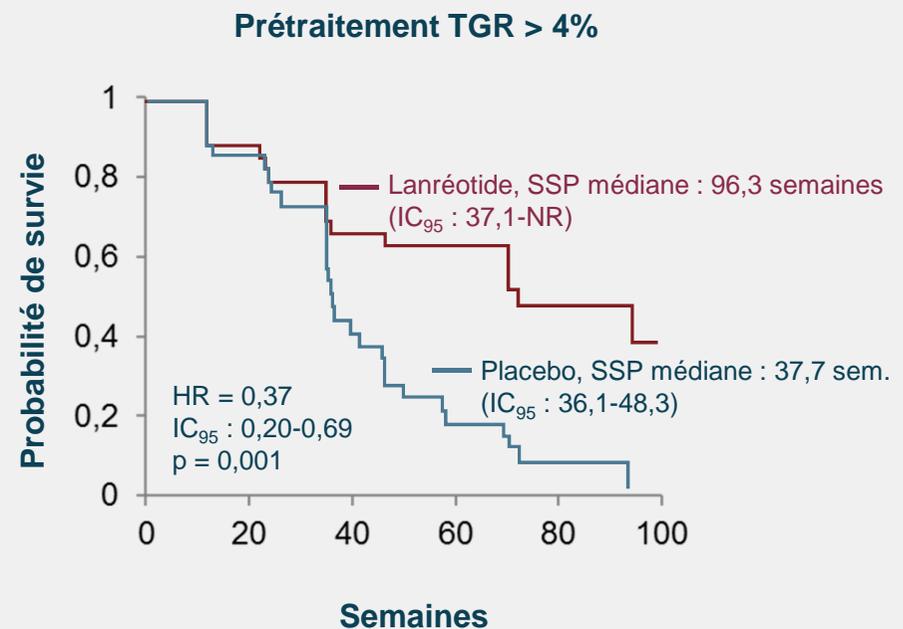
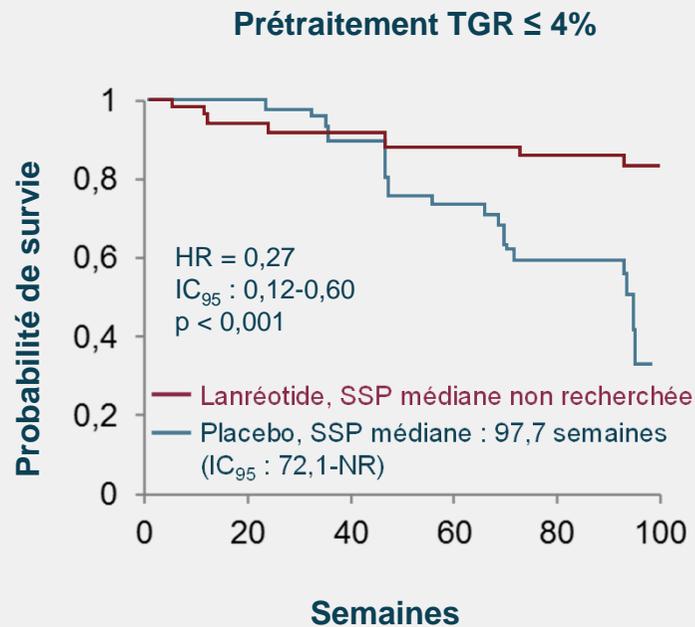


- Une valeur seuil de 4 % au cours de la période de *screening* a été retenue comme optimale pour prédire le risque de progression

Un TGR > 4 % avant traitement était associé à un risque de progression 4 fois plus élevé qu'un TGR ≤ 4 % (HR = 4,1 ; IC₉₅ : 2,5-6,5 ; p < 0,001)

- Quel que soit le TGR préthérapeutique, le lanréotide était significativement plus efficace que le placebo en réduisant le risque de progression et de décès de 73 et 63 % pour des TGR ≤ 4 % et > 4 %, respectivement

Survie sans progression selon le taux de croissance tumorale prétraitement



→ L'analyse post hoc de l'étude CLARINET a montré que le TGR fournit une information plus précise que les critères RECIST sur la cinétique de croissance tumorale

→ Ces données nécessitent d'être confirmées sur d'autres cohortes de patients

Lanréotide LP 120 mg NOUVELLE INDICATION

Traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques non résécables de l'adulte, localement avancées ou métastatiques, de grade 1 ou de grade 2 avec un index Ki67 \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.

Voir Propriétés pharmacodynamiques des mentions légales

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, Avis du 6 avril 2016

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SOMATULINE LP 120 mg est important dans le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques non résécables et non progressives, localement avancées ou métastatiques, de grade 1 ou de grade 2 avec un index KI 67 ≤ 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.

En raison du trop faible effectif de patients atteints d'une TNE progressive dans l'étude et du manque de pertinence du comparateur dans ces situations, la Commission considère que le service médical rendu par SOMATULINE LP 120 mg est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale lorsque ces tumeurs sont progressives.

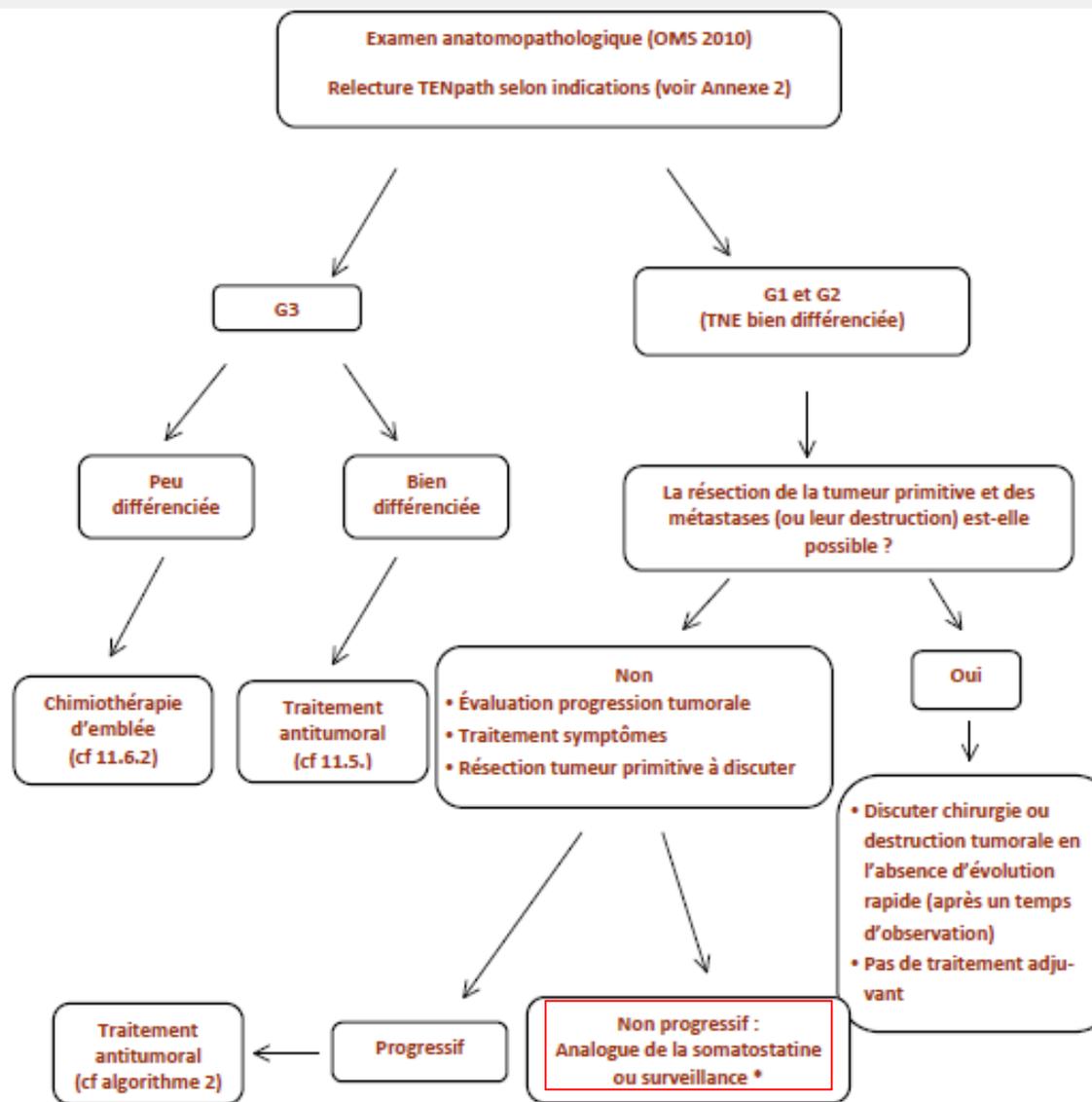
La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des TNE gastro-entéro-pancréatiques non résécables et non progressives de l'adulte, localement avancées ou métastatiques, de grade 1 ou de grade 2 avec un index KI 67 ≤ 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 et à la posologie de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des TNE gastro-entéropancréatiques non résécables et progressives de l'adulte, localement avancées ou métastatiques, de grade 1 ou de grade 2 avec un index KI 67 ≤ 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 et à la posologie de l'AMM

**TNE digestives : Les analogues de la
somatostatine en pratique
Place dans la stratégie thérapeutique
(recommandations du TNCD et ENETS)**

Recommandations TNCD 2016

Prise en charge d'une TNE METASTATIQUE de l'appareil digestif, quel que soit le siège de la tumeur primitive



* : excepté symptômes non contrôlés, envahissement hépatique > 50%, métastases osseuses, Ki 67 > 10%

Recommandations TNCD 2016

Traitement des TNE MÉTASTATIQUES bien différenciées (G1, G2), progressives, non résecables de l'appareil digestif

TNE duodéno-pancréatique

1^{ère} ligne

- Analogues de la somatostatine*
- Chimiothérapie de référence notamment dans le but d'une réduction tumorale permettant une chirurgie secondaire (cf 11.4.3.2.1)
- Sinon thérapie ciblée

2^{ème} ligne

- Chimiothérapie de référence
- Thérapie ciblée
- Chimioembolisation

Options

- Autres chimiothérapies
- Analogues de la somatostatine*
- Embolisation
- Radiothérapie interne vectorisée
- Transplantation hépatique après exérèse du primitif

TNE non pancréatique
Pour TNE iléale, après résection de la tumeur primitive

Référence

- Analogues de la somatostatine*
- Chimioembolisation/embolisation
- Everolimus
- Radiothérapie interne vectorisée

Options

- Interféron (pégylé ?)
- Chimiothérapie (cf 11.4.3.2.2)
- Transplantation hépatique après exérèse du primitif

* Envahissement hépatique <25-50% et progression lente, Ki67 < 2% (TNE grêle) ou 5% (TNE pancréas)

Recommandations de l'ENETS 2016

Table 1. Therapeutic options and conditions for preferential use as first-line therapy in advanced NEN

Drug	Functionality	Grading	Primary site	SSTR status	Special considerations
Octreotide	+/-	G1	midgut	+	low tumor burden
Lanreotide	+/-	G1/G2 (-10%)	midgut, pancreas	+	low and high (>25%) liver tumor burden
Interferon-alpha 2b	+/-	G1/G2	midgut		if SSTR negative
STZ/5-FU	+/-	G1/G2	pancreas		progressive in short-term* or high tumor burden or symptomatic
TEM/CAP	+/-	G2	pancreas		progressive in short-term* or high tumor burden or symptomatic; if STZ is contraindicated or not available
Everolimus	+/-	G1/G2	lung pancreas midgut		atypical carcinoid and/or SSTR negative; insulinoma or contraindication for CTX if SSTR negative
Sunitinib	+/-	G1/G2	pancreas		contraindication for CTX
PRRT	+/-	G1/G2	midgut	+ (required)	extended disease; extrahepatic disease, e.g. bone metastases
Cisplatin [§] /etoposide	+/-	G3	any		all poorly differentiated NEC

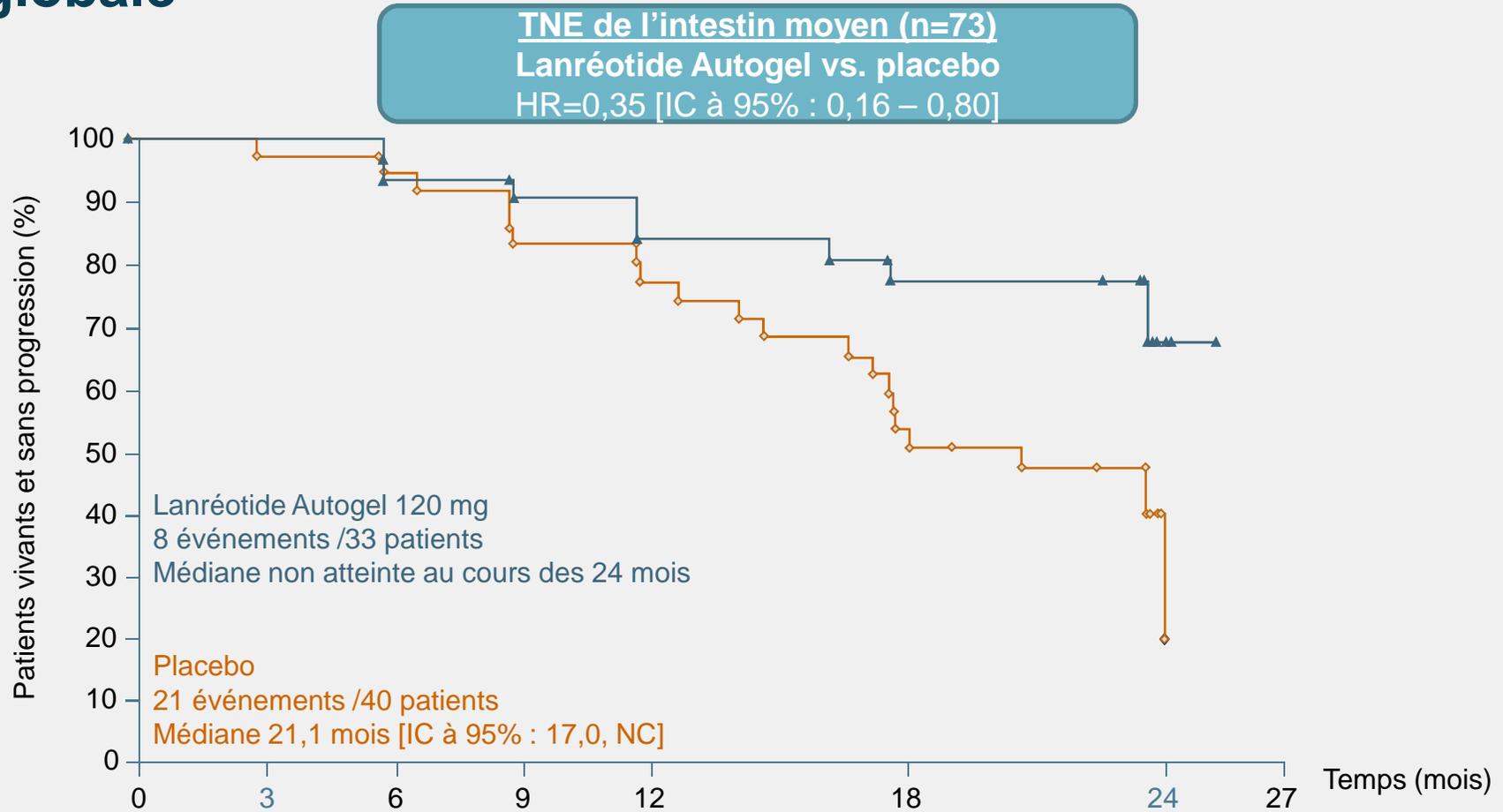
CTX = Chemotherapy; STZ = streptozotocin; 5-FU = 5 fluorouracil; TEM = temozolomide; CAP = capecitabine; SSTR = somatostatin receptor; * 6 months; [§] cisplatin can be replaced by carboplatin.

Conclusions

- Un effet anti-prolifératif des ASS a été mis en évidence in vitro, suggéré ensuite par des études rétrospectives et de phase II menées sur de faibles effectifs.
- L'étude de phase III PROMID a été une 1^{ère} étape dans la démonstration de l'effet anti-prolifératif des ASS, en prolongeant de manière significative le délai avant progression chez les patients atteints de TNE digestives métastatiques de l'intestin grêle avec un faible envahissement hépatique (< 10%).
- Les résultats de l'étude CLARINET vont plus loin en démontrant, avec un fort niveau de preuves, l'effet antiprolifératif du lanréotide 120 mg dans les TNE entéro-pancréatiques, de grade 1 et de grade 2 (Ki 67 < 10%), quel que soit l'envahissement tumoral hépatique.
- L'étude d'extension démontre que le traitement avec le lanréotide Autogel 120 mg est bien toléré sur le long terme et suggère malgré ses limites que le lanréotide Autogel 120 mg a un effet antitumoral chez les patients ayant une progression sous placebo pendant l'étude princeps.
- Les nouvelles recommandations du TNCD donnent une place plus importante aux ASS dans la prise en charge des TNE digestives.
- D'autres études sont en cours avec les ASS pour explorer de nouveaux concepts thérapeutiques (associations et séquences thérapeutiques...)

BACK-UP

SSP (sous-groupes) – effet sur les tumeurs de l'intestin moyen conforme à l'effet observé dans la population globale



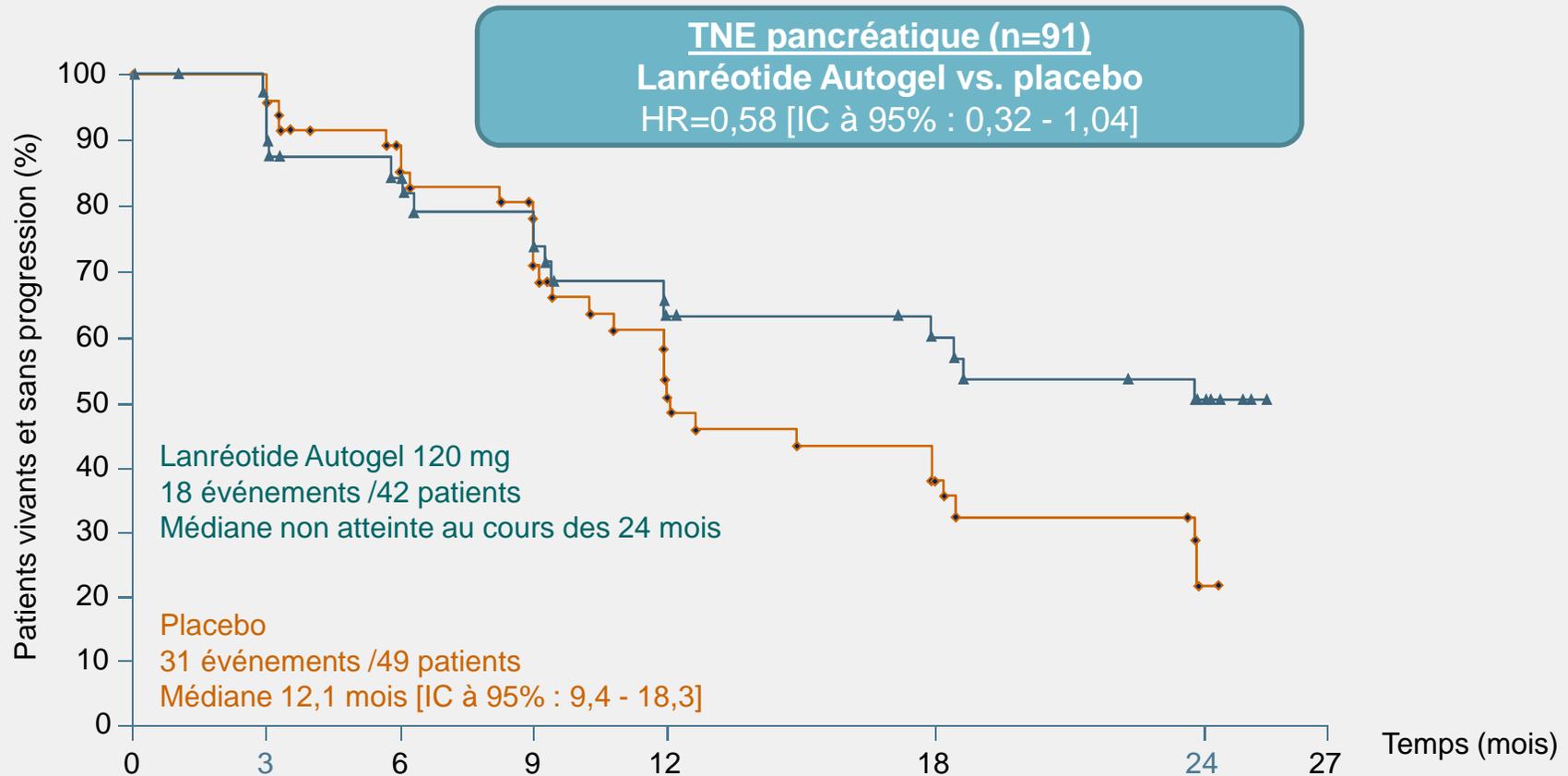
Nombres de patients avec un risque de décès

33	33	32	30	28	24	16	0
40	39	36	32	28	20	13	0

Risque relatif dérivé du modèle de risques proportionnels de Cox. NC, non calculable.

Caplin M., et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *New Engl J Med* 2014;371(3):224–33

SSP (sous-groupes) – effet sur les tumeurs pancréatiques conforme à l'effet observé dans la population globale



Nombres de patients avec un risque de décès

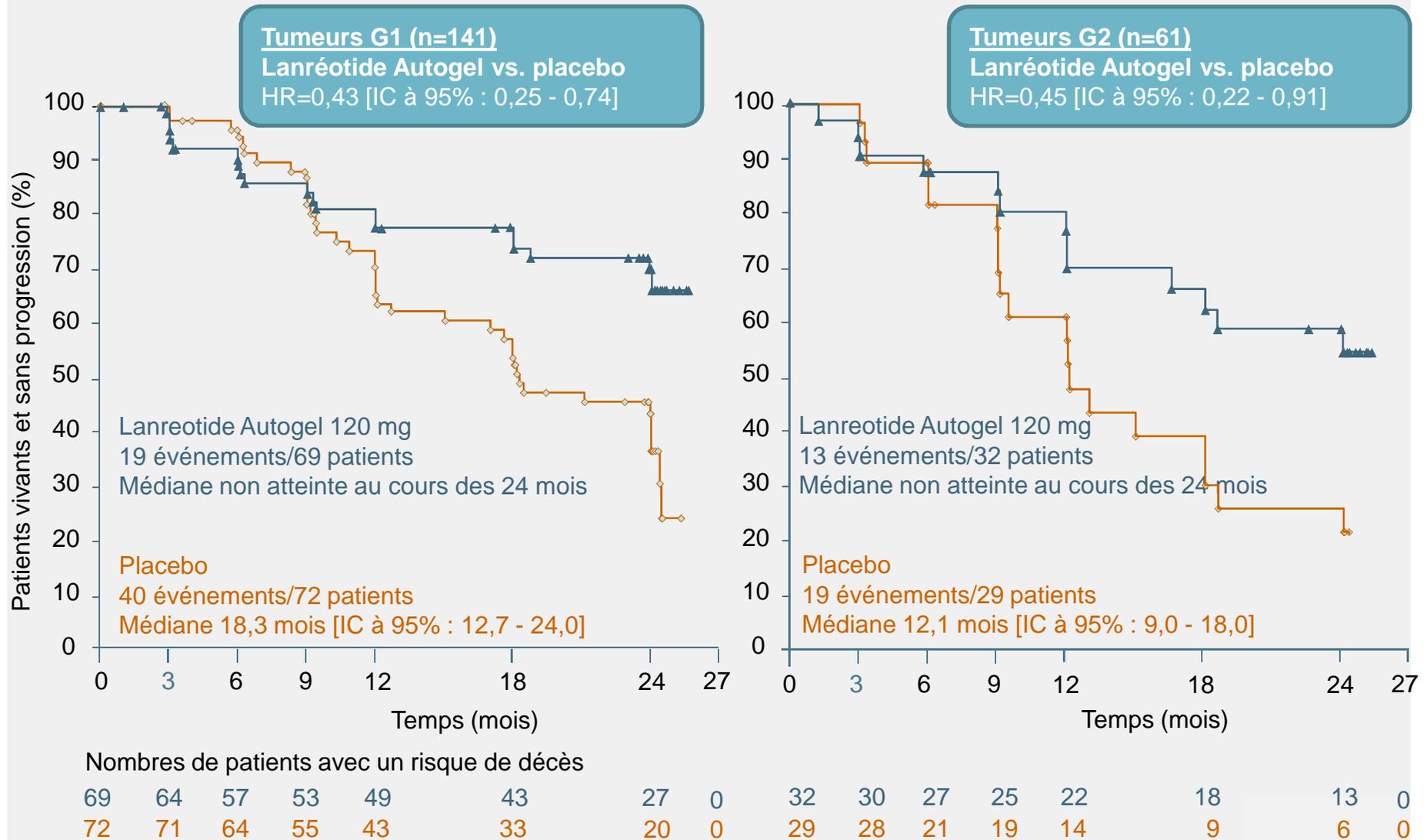
42	39	32	29	24	20	13	0
49	48	38	33	23	17	8	0

Risque relatif dérivé du modèle de risques proportionnels de Cox.

Caplin M., et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *New Engl J Med* 2014;371(3):224–33

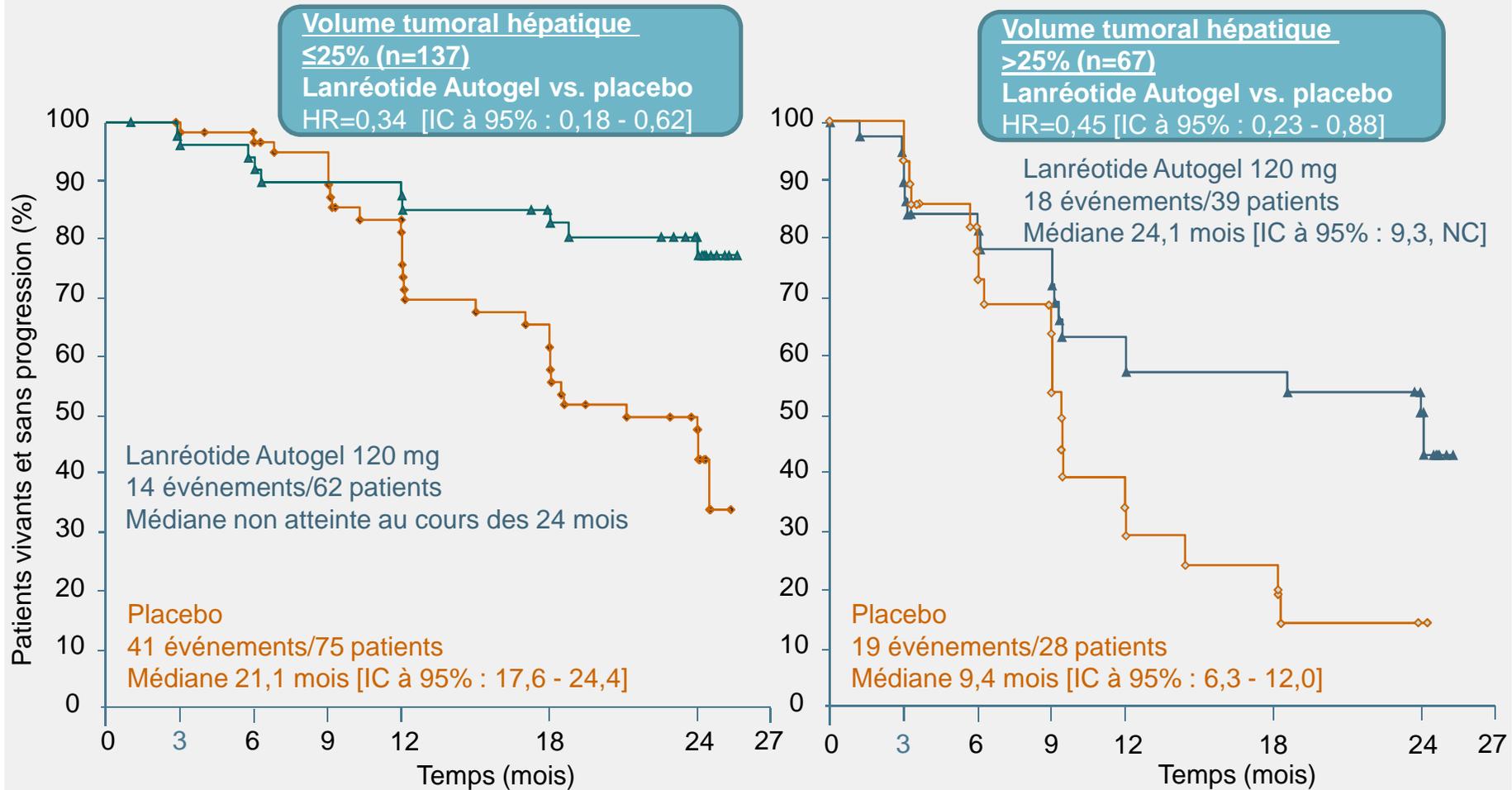


SSP (sous-groupes) – effet sur les tumeurs G1 et G2 conforme à l'effet observé dans la population globale



Risque relatif dérivé du modèle de risques proportionnels de Cox.

SSP (sous-groupes) – effet sur les TNE avec un volume tumoral hépatique modéré ou important conforme à l'effet observé dans la population globale



Nombres de patients avec un risque de décès

62	58	56	52	50	43	28	0	39	36	28	26	21	18	12	0
75	73	69	63	52	38	25	0	28	28	18	13	7	5	1	0

Risque relatif dérivé du modèle de risques proportionnels de Cox.

Autres critères d'évaluation secondaires

- Pas de différence de modification de la QdV entre les groupes
- Autres critères d'évaluation secondaires significativement en faveur du Lanréotide

	Lanréotide	Placebo	Lanréotide vs. placebo
Patients vivants et sans progression à : n (%)	(n=101)	(n=103)	Odds ratio [IC à 95%]
- Semaine 48	67 (66)	50 (49)	2,11 [1,19 - 3,76]*
- Semaine 96	53 (52)	26 (25)	3,27 [1,81 - 5,93]***
Délai de progression tumorale en mois	(n=101)	(n=103)	Log-rank test
Médiane [95% CI]	(30 événements) Non atteinte	(58 événements) 18,0 [12,1, 24,0]	***
Modification du score de santé globale EORTC QLQ-C30 entre le début et DVC, <i>Moyenne calculée par la méthode des LS (ET)</i>	(n=95) -5,18 (3,73)	(n=98) -4,87 (3,70)	Moyenne LS (ET) [95% CI] -0,31 (2,74) [-5,73 - 5,10]
Patients avec une réduction ≥50% de CgA entre le début et DVC, n (%)†	(n=64) 27 (42)	(n=64) 3 (5)	Odds ratio [95% CI] 15,20 [4,29 - 53,87]***

* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$; † dans sous-groupe avec taux initial de CgA >LSN. EORTC QLQ-C30, questionnaire sur la qualité de vie de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer; LS, méthode des moindres carrés; DVC, dernière valeur post-baseline connue.



CLARINET & CLARINET OLE

