

## Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors

*Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, Mittra E, Kunz PL, Kulke MH, Jacene H, Bushnell D, O'Dorisio TM, Baum RP, Kulkarni HR, Caplin M, Lebtahi R, Hobday T, Delpassand E, Van Cutsem E, Benson A, Srirajaskanthan R, Pavel M, Mora J, Berlin J, Grande E, Reed N, Seregni E, Öberg K, Lopera Sierra M, Santoro P, Thevenet T, Erion JL, Ruszniewski P, Kwekkeboom D, Krenning E; NETTER-1 Trial Investigators*

*N Engl J Med. 2017 Jan 12;376(2):125-135*

### RIASSUNTO

**Background:** Patients with advanced midgut neuroendocrine tumors who have had disease progression during first-line somatostatin analogue therapy have limited therapeutic options. This randomized, controlled trial evaluated the efficacy and safety of lutetium-177 (177Lu)-Dotatate in patients with advanced, progressive, somatostatin-receptor-positive midgut neuroendocrine tumors. **Methods:** We randomly assigned 229 patients who had well-differentiated, metastatic midgut neuroendocrine tumors to receive either 177Lu-Dotatate (116 patients) at a dose of 7.4 GBq every 8 weeks (four intravenous infusions, plus best supportive care including octreotide long-acting repeatable [LAR] administered intramuscularly at a dose of 30 mg) (177Lu-Dotatate group) or octreotide LAR alone (113 patients) administered intramuscularly at a dose of 60 mg every 4 weeks (control group). The primary end point was progression-free survival. Secondary end points included the objective response rate, overall survival, safety, and the side-effect profile. The final analysis of overall survival will be conducted in the future as specified in the protocol; a prespecified interim analysis of overall survival was conducted and is reported here. **Results:** At the data-cutoff date for the primary analysis, the estimated rate of progression-free survival at month 20 was 65.2% (95% confidence interval [CI], 50.0 to 76.8) in the 177Lu-Dotatate group and 10.8% (95% CI, 3.5 to 23.0) in the control group. The response rate was 18% in the 177Lu-Dotatate group versus 3% in the control group ( $P < 0.001$ ). In the planned interim analysis of overall survival, 14 deaths occurred in the 177Lu-Dotatate group and 26 in the control group ( $P = 0.004$ ). Grade 3 or 4 neutropenia, thrombocytopenia, and lymphopenia occurred in 1%, 2%, and 9%, respectively, of patients in the 177Lu-Dotatate group as compared with no patients in the control group, with no evidence of renal toxic effects during the observed time frame. **Conclusions:** Treatment with 177Lu-Dotatate resulted in markedly longer progression-free survival and a significantly higher response rate than high-dose octreotide LAR among patients with advanced midgut neuroendocrine tumors. Preliminary evidence of an overall survival benefit was seen in an interim analysis; confirmation will be required in the planned final analysis. Clinically significant myelosuppression occurred in less than 10% of patients in the 177Lu-Dotatate group.

### COMMENTO

E' noto come gli analoghi della somatostatina a lunga durata d'azione rappresentino un'opzione terapeutica non soltanto nei pazienti con GEP-NET associati a sindrome (insulinomi, VIP-omi, sindrome da carcinoide), ma anche in quelli cosiddetti non funzionanti. In particolare, lo studio CLARINET ha dimostrato come il Lanreotide LAR si associ ad una prolungata progression-free survival nei pazienti con GEP-NET G1 e G (Ki-67 <10%). Sulla base di tali dati, le nuove linee guida ENETS hanno sottolineato come gli analoghi della somatostatina rappresentino una opzione terapeutica anche di prima linea nei pazienti con GEP-NET metastatici.

Tuttavia, in caso di progressione della malattia in corso di terapia con analoghi a lunga durata di azione della somatostatina le opzioni disponibili sono poche. In particolare, dal 2016 è stato approvato l'utilizzo dell'everolimus nei pazienti con NET (gastrointestinali o polmonari) non funzionanti ben differenziati non operabili, localmente avanzati o metastatici in progressione.

Restava ancora da chiarire il ruolo della terapia radiorecettoriale, sulla cui efficacia mancavano dati certi derivanti da studi randomizzati e controllati.

Gli Autori hanno arruolato 229 pazienti con NET metastatici del tratto medio dell'intestino e li hanno randomizzati in due bracci. Nel primo braccio dello studio, i pazienti venivano sottoposti a terapia radiorecettoriale con <sup>177</sup>Lu-Dotatate associato alla migliore terapia di supporto (incluso l'octreotide LAR 30 mg ogni 4 settimane). Nel secondo braccio i pazienti venivano invece trattati con octreotide LAR 60 mg ogni 4 settimane, un dosaggio particolarmente elevato e utilizzato off-label in accordo a quanto attualmente stabilito dagli enti regolatori del farmaco.

I dati così ottenuti hanno dimostrato come la progression free survival stimata a 20 mesi fosse del 62% nel gruppo trattato con <sup>177</sup>Lu-Dotatate contro il 10.8% del gruppo in terapia con analogo "freddo". Il tasso di risposta era del 18% nel gruppo sottoposto a terapia radiorecettoriale contro il 3% del gruppo di controllo e la sopravvivenza complessiva si era dimostrata significativamente superiore nel gruppo sottoposto a <sup>177</sup>Lu-Dotatate. Va inoltre sottolineato come la terapia radiorecettoriale fosse associata ad effetti collaterali (quali trombocitopenia, neutropenia e linfocitopenia) in una minoranza dei pazienti (2.1 % e 9 % rispettivamente) e come non siano stati descritti casi di tossicità renale.

Qualora i dati dell'analisi finale confermassero quanto presentato nel presente lavoro, è evidente come la terapia radiorecettoriale possa rappresentare una terapia di estrema efficacia da utilizzare nei pazienti con GEP-NET non responsivi al trattamento con analoghi "freddi" della somatostatina.

*Andrea Lania*

*Dipartimento di Scienze Biomediche*

*Humanitas University*

*Via Manzoni, 56*

*20089 Rozzano (Milano)*

*e-mail [andrea.lania@hunimed.eu](mailto:andrea.lania@hunimed.eu)*