



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

25 octobre 2006

CONCLUSIONS	
Nom :	INTERSOURCE ¹²⁵ , grains d'iode libres pour curiethérapie de la prostate INTERSTRAND ¹²⁵ , grains d'iode liés pour curiethérapie de la prostate
Modèles et références retenus :	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)
Fabricant :	International Brachytherapy S. A. (Belgique)
Demandeur :	International Brachytherapy S. A. (Belgique)
Données disponibles :	Le dossier s'appuie notamment sur une série non publiée rétrospective de 202 patients comparant les 101 premiers patients ayant reçu les grains ISOSEED avec les 101 patients suivants ayant reçu les grains INTERSOURCE. Aucune donnée clinique spécifique à INTERSTRAND n'est fournie. Le dossier est complété par des publications non spécifiques concernant le traitement du cancer localisé de la prostate par curiethérapie. Les données fournies n'apportent pas d'informations nouvelles sur la curiethérapie. L'argumentaire du dossier vise à démontrer la similarité avec les grains libres ISOSEED, ONCOSEED ou ECHOSEED pour INTERSOURCE et avec les grains liés RAPIDSTRAND pour INTERSTRAND. La commission note les similitudes des modes d'action et d'implantation des sources radioactives INTERSOURCE et INTERSTRAND avec celles déjà inscrites à la LPPR (ISOSEED, ONCOSEED, ECHOSEED ou BRACHYSOURCE d'une part et RAPIDSTRAND ou ISOCORD d'autre part).
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique de la curiethérapie dans les cancers localisés de la prostate de bon pronostic, - l'intérêt de santé publique , au vu notamment du plan national cancer.
Indications :	La curiethérapie en monothérapie est réservée aux patients porteurs d'un cancer localisé de prostate de bon pronostic, c'est-à-dire lorsque les caractéristiques suivantes sont réunies : - localisation intraprostatique, tumeur classée au maximum au stade T2a (tumeur limitée à un lobe) - taux de PSA inférieur à 10 ng/ml - volume tumoral faible - cancer bien différencié (score de Gleason inférieur à 7) - volume de la glande prostatique inférieur à 50 cm³ - absence de troubles mictionnels francs qui pourraient se décompenser après implantation.

Eléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
- Modalités de prescription et d'utilisation :	Un programme de curiethérapie prostatique par implants permanents nécessite un plateau technique spécialisé et une collaboration multidisciplinaire indispensable entre urologues (prescripteurs et thérapeutes), radiothérapeutes (prescripteurs et thérapeutes, autorisés à utiliser des sources radioactives) et physiciens de dosimétrie (chargés des calculs de dosimétrie, de la gestion des sources radioactives et des mesures de radioprotection). Chaque spécialiste doit recevoir une formation spécifique à la curiethérapie prostatique à partir d'enseignements réalisés dans un centre expert. La mise en œuvre de radioéléments exige par ailleurs de se conformer à la législation en vigueur. <u>Documents d'information :</u> La Commission demande que les documents d'information : - distinguent clairement l'indication prise en charge dans le cadre de la liste des produits et prestations remboursables, - précisent les contre-indications à la curiethérapie de la prostate, conformément aux recommandations de l'Association Française d'Urologie (AFU), de l'European Association of Urology, de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer et de l'European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (EAU/EORTC/ESTRO) : espérance de vie inférieure à 5 ans, métastases, résection transurétrale récente de la prostate avec persistance d'un défaut, troubles de la coagulation, volume prostatique supérieur à 50 cm³.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V (absence d'amélioration) par rapport aux autres sources radioactives implantables d'iode 125 déjà inscrites sur la LPPR.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Réalisation, sous le contrôle d'une structure scientifique indépendante, d'une étude de suivi dont les objectifs seront : - de décrire les patients implantés (données socio-démographiques, antécédents, indications, caractéristiques de la ou des lésions traitées, histoire de la maladie et traitement associés...) ; - d'observer les conditions réelles dans lesquelles les produits sont implantés et de s'assurer que les caractéristiques des patients qui les reçoivent correspondent aux conditions d'inscription du produit à la LPPR ; - d'évaluer l'impact de la diffusion de ces dispositifs sur la population cible en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie ; - de recueillir toutes les données relatives à des incidents ou complications, liés à l'implantation, avec ou sans signalement de matériovigilance, pendant la durée de l'évaluation. Les résultats intermédiaires seront présentés annuellement à la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations.
Population cible :	Environ 6.000 à 9.000 patients par an

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

Grains d'iode libres INTERSOURCE :

- isolés, réf. DRN 5350
- pré-chargés en cartouche Mick (15 grains maximum), réf. DRN 5351 B

Grains d'iode liés INTERSTRAND :

- réf. DRN 5352

■ Conditionnement

- réf. DRN 5350 : flacon en verre, conteneur en plomb, scellé et étiqueté
- réf. DRN 5351 B : tube en acier inoxydable, scellé par une étiquette, dans une pochette plastique scellée, et entouré d'une mousse et placé dans une boîte en carton étiquetée et scellée
- réf. DRN 5352 : tube en acier inoxydable, dans un tube en plastique étiqueté et scellé, et entouré d'une mousse et placé dans une boîte en carton étiquetée et scellée

■ Applications

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :
Traitement des formes localisées du cancer de la prostate.

Historique du remboursement

Première demande d'inscription sur la LPPR.

Six sources radioactives implantables d'iode 125 sont actuellement inscrites sur la LPPR.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

DMIA, notification par TÜV PRODUCT SERVICE GMBH (0123), Allemagne.

■ Description

INTERSOURCE : Sources radioactives implantables pour curiethérapie de la prostate par insertion permanente d'iode 125, de type « grains libres ».

INTERSTRAND : Sources radioactives implantables pour curiethérapie de la prostate par insertion permanente d'iode 125, de type « grains liés ».

■ Fonctions assurées

Irradiation X (rayon majoritaire) de faible énergie du tissu tumoral prostatique, persistant à dose thérapeutique pendant 3 à 4 demi-vies (6 à 8 mois), par implantation transpérinéale définitive des grains.

■ Acte ou prestation associée

L'acte « *Curiethérapie de la prostate par insertion permanente d'iode 125* » est inscrit à la CCAM.

Service attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables

Le dossier s'appuie notamment sur une série non publiée rétrospective ¹ de 202 patients comparant les 101 premiers patients ayant reçu les grains ISOSEED avec les 101 patients suivants ayant reçu les grains INTERSOURCE. L'absence de randomisation des patients confère un niveau méthodologique faible à cette étude. La durée de suivi a été de 30,3 mois pour les patients implantés avec ISOSEED et de 17,2 mois pour les patients implantés avec INTERSOURCE.

L'analyse des résultats montre que les grains INTERSOURCE ont des propriétés dosimétriques de même ordre que celle des grains ISOSEED.

L'étude Chen² sur la migration des grains d'iode, présentée en 2003, fournie uniquement sous forme de résumé, ne peut être retenue pour l'évaluation.

Aucune donnée clinique spécifique à INTERSTRAND n'est fournie.

Des publications ^{3,4,5,6,7,8,9} non spécifiques concernant le traitement du cancer localisé de la prostate par curiethérapie complètent le dossier. Les données fournies n'apportent pas d'informations nouvelles sur la curiethérapie.

L'argumentaire du dossier vise à démontrer la similarité avec les grains libres ISOSEED, ONCOSEED ou ECHOSEED pour INTERSOURCE et avec les grains liés RAPIDSTRAND pour INTERSTRAND.

La commission note les similitudes des modes d'action et d'implantation des sources radioactives INTERSOURCE et INTERSTRAND avec celles déjà inscrites à la LPPR (ISOSEED, ONCOSEED, ECHOSEED ou BRACHYSOURCE d'une part et RAPIDSTRAND ou ISOCORD d'autre part).

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Dans les formes localisées du cancer de la prostate, les décisions thérapeutiques demeurent discutées et dépendent de plusieurs paramètres tels que des éléments pronostiques (PSA initial, score de Gleason, nombre de biopsies positives...), l'âge du patient, les préférences du patient, les possibilités thérapeutiques disponibles.

Les traitements sont aussi variés que : une surveillance attentive, une irradiation ou une prostatectomie radicale. En terme d'efficacité à long terme, cette dernière technique, bénéficiant de données à plus de 20 ans, est considérée comme le traitement de référence du cancer localisé de la prostate chez les patients ayant au moins 10 ans d'espérance de vie.

Dans les cancers localisés de la prostate de bon pronostic, il n'existe pas d'étude randomisée permettant de prouver la supériorité d'un traitement par rapport à l'autre, en termes d'efficacité.

L'information du patient prend toute son importance, notamment sur les effets et conséquences attendus de chaque traitement, lorsque le patient doit effectuer un choix éclairé entre plusieurs options thérapeutiques. Ainsi, si certains critères d'orientation thérapeutique sont reconnus (une

¹ Baumann R, 2005. Department of Radiotherapy, Medical University Hanover. Etude non publiée

² Chen QS. 2003, poster présenté au congrès AAPM (American Association of Physicists in Medicine)

³ Stock R et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;64(3):810-816

⁴ Ash D. Br J Radiol. 2005;78 Spec No 2:S112-6

⁵ Beyer D et al. Brachytherapy 2003; 2: 77-84

⁶ Grimm PD et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Sep 1;51(1):31-40

⁷ Al-Booz H et al. Br J Urol. 1999; 83: 53-56

⁸ Merrick G et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 55(4): 979-985

⁹ Merrick G et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 62(2): 437-447

irradiation ou une surveillance est plutôt préconisée chez l'homme plus âgé par exemple), le type d'effets secondaires attendus et la durée d'hospitalisation peuvent également constituer des critères de choix.

Dans ce contexte, la curiethérapie interstitielle prostatique avec implants permanents apparaît comme une alternative thérapeutique à la prostatectomie ou la radiothérapie externe, dans les cancers localisés de bon pronostic. Les premiers résultats publiés ^{6,10,11}, limités à un recul de 12 ans, tendent à montrer une efficacité comparable à celle des autres traitements standard à ce terme, avec des complications modérées.

Cependant, la Commission note que ces études ne prennent pas en compte les progrès réalisés par les techniques de prostatectomie au cours de la dernière décennie.

Une actualisation des données serait nécessaire afin de confirmer le bénéfice attendu de la curiethérapie comparativement à la prostatectomie, notamment en termes fonctionnels.

Par ailleurs, aucune donnée clinique ne permet de choisir entre les sources radioactives libres ou liées.

Le traitement par curiethérapie interstitielle avec implants permanents d'iode 125 est une alternative à la prostatectomie dans les cancers localisés de la prostate de bon pronostic.

Au vu des données fournies, de la similitude avec les produits existants et de la place de la curiethérapie dans la stratégie thérapeutique, INTERSOURCE et INTERSTRAND ont un intérêt dans la prise en charge des cancers localisés de la prostate de bon pronostic.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Le cancer de la prostate est le cancer le plus répandu et la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme dans les pays occidentaux, avec environ 10.000 décès en France en 2000¹². L'incidence est en augmentation du fait notamment du vieillissement de la population et des progrès réalisés en matière de dépistage et de diagnostic.

Le cancer de la prostate peut engager le pronostic vital.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Le nombre de nouveaux cas de cancer de la prostate est estimé en France à environ 40.000 en l'an 2000 ¹². Une enquête de l'AFU (Association Française d'Urologie) en 2002 estime que 50 à 60 % des diagnostics concernent un stade local, soit 20.000 à 24.000 patients par an.

2.3 Impact

Les sources radioactives INTERSOURCE et INTERSTRAND présentent un intérêt pour la santé publique au vu notamment du plan national cancer, et répondent à un besoin thérapeutique déjà couvert. Six sources radioactives implantables d'iode 125 sont actuellement inscrites sur la LPPR.

INTERSOURCE et INTERSTRAND présentent un intérêt de santé publique attendu compte tenu du caractère de gravité et de la fréquence de la pathologie.

Au total, le service attendu des sources radioactives INTERSOURCE et INTERSTRAND est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale dans l'indication : monothérapie du cancer localisé de la prostate de bon pronostic.

¹⁰ Ragde H et al, Cancer. 2000 ; 89(1):135-141

¹¹ Stone NN et al, J Urol. 2005 ; 173(3):803-807

¹² Remontet L et al, Rev Epidemiol Sante Publique, 2003, 51(1), 3-30

Eléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

■ Modalités d'utilisation et de prescription

Un programme de curiethérapie prostatique par implants permanents nécessite un plateau technique spécialisé et une collaboration multidisciplinaire indispensable entre urologues (prescripteurs et thérapeutes), radiothérapeutes (prescripteurs et thérapeutes, autorisés à utiliser des sources radioactives) et physiciens de dosimétrie (chargés des calculs de dosimétrie, de la gestion des sources radioactives et des mesures de radioprotection). Chaque spécialiste doit recevoir une formation spécifique à la curiethérapie prostatique à partir d'enseignements réalisés dans un centre expert. La mise en œuvre de radioéléments exige par ailleurs de se conformer à la législation en vigueur.

Documents d'information :

La Commission demande que les documents d'information :

- distinguent clairement l'indication prise en charge dans le cadre de la liste des produits et prestations remboursables
- précisent les contre-indications à la curiethérapie de la prostate, conformément aux recommandations de l'Association Française d'Urologie (AFU)¹³, de l'European Association of Urology, de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer et de l'European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (EAU/EORTC/ESTRO)¹⁴ : espérance de vie inférieure à 5 ans, métastases, résection transurétrale récente de la prostate avec persistance d'un défaut, troubles de la coagulation, volume prostatique supérieur à 50 cm³.

Amélioration du Service Attendu

Compte tenu de l'absence de donnée à long terme comparant les techniques actuelles de prostatectomie à la curiethérapie, notamment en termes fonctionnels, la Commission ne peut confirmer l'Amélioration du Service Attendu de la curiethérapie par rapport aux techniques chirurgicales.

Par ailleurs, aucune étude clinique comparative n'a évalué les sources radioactives INTERSOURCE et INTERSTRAND par rapport aux autres sources radioactives d'iode 125 inscrites sur la LPPR.

La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) des sources radioactives INTERSOURCE et INTERSTRAND par rapport aux autres sources radioactives d'iode 125 déjà inscrites sur la LPPR.

¹³ Soulié M. et al, Progrès en urologie, 2004, 14(4), 913-956

¹⁴ Ash D. et al, Radiotherapy and Oncology, 2000, 57, 315-321

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

La Commission demande la réalisation, sous le contrôle d'une structure scientifique indépendante, d'une étude de suivi dont les objectifs seront :

- de décrire les patients implantés (données socio-démographiques, antécédents, indications, caractéristiques de la ou des lésions traitées, histoire de la maladie et traitement associés...) ;
- d'observer les conditions réelles dans lesquelles les produits sont implantés et de s'assurer que les caractéristiques des patients qui les reçoivent correspondent aux conditions d'inscription du produit à la LPPR ;
- d'évaluer l'impact de la diffusion de ces dispositifs sur la population cible en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie ;
- de recueillir toutes les données relatives à des incidents ou complications, liés à l'implantation, avec ou sans signalement de matériovigilance, pendant la durée de l'évaluation.

Les résultats intermédiaires seront présentés annuellement à la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations.

Durée d'inscription proposée :

5 ans.

Population cible

Compte tenu des données épidémiologiques précédemment citées (cf. paragraphe 2.2), il est estimé qu'entre 16.000 et 20.000 patients ayant un diagnostic de cancer de la prostate à un stade local pourraient bénéficier d'un traitement curateur. Parmi ces patients, on peut estimer que 60 % sont actuellement candidats à une chirurgie (soit entre 9.000 et 12.000) et 40 % à une radiothérapie externe (soit entre 7.000 et 8.000).

Les critères pour une curiethérapie en monothérapie (PSA < 10 ng/ml, score de Gleason < 7, volume de la prostate < 50 ml et gêne mictionnelle faible) pourraient concerner jusqu'à 50 % des patients aujourd'hui opérés et 30 %¹⁵ des patients irradiés, soit entre 6.000 et 9.000 patients par an environ.

Au total, la population cible des grains d'iode INTERSOURCE et INTERSTRAND peut être estimée dans une fourchette comprise entre 6.000 et 9.000 patients par an.

¹⁵ Lee WR et al., Cancer, 2003, 98(9), 1987-1994

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence	LDR brachytherapy for low risk prostate cancer with I-125 – a comparison of results with loose seeds from two different manufacturers. Baumann R, Dept. of Radiotherapy. Medical University Hannover. Non publié																																												
Type de l'étude	Etude rétrospective d'une série consécutive de 202 patients (101 dans chaque bras)																																												
Date et durée de l'étude	Début de l'étude : septembre 2002 Fin de l'étude : avril 2005																																												
Objectif de l'étude	Comparaison des propriétés dosimétriques et des résultats cliniques des sources ISOSEED et INTERSOURCE																																												
METHODE																																													
Critères d'inclusion	Traitement par curiethérapie Série consécutive de patients																																												
Cadre et lieu de l'étude	Monocentrique, Allemagne																																												
Produits étudiés	ISOSEED et INTERSOURCE : dose prescrite de 160 Gy																																												
Critère de jugement principal	Les critères de jugement principal et secondaires sont confondus Paramètres dosimétriques : D90 intraopératoire, V100 intraopératoire, D30 urètre, V100 rectum, D90 postopératoire Morbidity urétrale et rectale																																												
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Voir ci-dessus																																												
Taille de l'échantillon	202 patients : 101patients dans chaque bras																																												
Méthode de randomisation	Absence de randomisation : les 101 premiers patients ont reçu ISOSEED, les 101 patients suivants ont reçu INTERSOURCE																																												
Méthode d'analyse des résultats	Non précisée																																												
RESULTATS																																													
Nombre de sujets analysés	202 patients analysés																																												
Durée du suivi	30.3 mois de suivi pour ISOSEED et 17.2 mois pour INTERSOURCE																																												
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><td></td><td>ISOSEED</td><td>INTERSOURCE</td><td>p</td></tr><tr><td>Nombre de patients</td><td>101</td><td>101</td><td></td></tr><tr><td>Nombre sources implantées</td><td>69</td><td>62</td><td>0.411</td></tr><tr><td>Activité prescrite /source</td><td>0.474 mCi</td><td>0.472 mCi</td><td></td></tr><tr><td>Volume prostatique</td><td>41.6 cc</td><td>39.71 cc</td><td>0.920</td></tr><tr><td>Activité implantée (D90)</td><td>32.72 mCi</td><td>29.44 mCi</td><td>0.277</td></tr></table>					ISOSEED	INTERSOURCE	p	Nombre de patients	101	101		Nombre sources implantées	69	62	0.411	Activité prescrite /source	0.474 mCi	0.472 mCi		Volume prostatique	41.6 cc	39.71 cc	0.920	Activité implantée (D90)	32.72 mCi	29.44 mCi	0.277																	
	ISOSEED	INTERSOURCE	p																																										
Nombre de patients	101	101																																											
Nombre sources implantées	69	62	0.411																																										
Activité prescrite /source	0.474 mCi	0.472 mCi																																											
Volume prostatique	41.6 cc	39.71 cc	0.920																																										
Activité implantée (D90)	32.72 mCi	29.44 mCi	0.277																																										
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Pas de différence entre les sources sur les propriétés dosimétriques <table><tr><td></td><td></td><td>ISOSEED</td><td>INTERSOURCE</td><td>p</td></tr><tr><td rowspan="3">Prostate Dosimétrie</td><td>D90 intra opératoire</td><td>183.56 Gy</td><td>180.60 mCi</td><td>0.174</td></tr><tr><td>D90 post implant (CT)</td><td>178.79 Gy</td><td>172.05 Gy</td><td>0.746</td></tr><tr><td>V100 intra opératoire</td><td>99.12%</td><td>98.73%</td><td></td></tr><tr><td rowspan="2">Dosimétrie organes</td><td>D30 urètre</td><td>181.34 Gy</td><td>180.01 Gy</td><td>0.737</td></tr><tr><td>V100 rectum</td><td>0.33 cc</td><td>0.28 cc</td><td>0.246*</td></tr><tr><td rowspan="2">Symptômes cliniques</td><td>rectite</td><td>6</td><td>0</td><td>**</td></tr><tr><td>Rétention urinaire</td><td>5</td><td>5</td><td>**</td></tr><tr><td>Résection prostate</td><td></td><td>4</td><td>1</td><td>**</td></tr></table> * modifications dans la technique d'implantation ** 30.3 mois de suivi pour ISOSEED et 17.2 mois pour INTERSOURCE						ISOSEED	INTERSOURCE	p	Prostate Dosimétrie	D90 intra opératoire	183.56 Gy	180.60 mCi	0.174	D90 post implant (CT)	178.79 Gy	172.05 Gy	0.746	V100 intra opératoire	99.12%	98.73%		Dosimétrie organes	D30 urètre	181.34 Gy	180.01 Gy	0.737	V100 rectum	0.33 cc	0.28 cc	0.246*	Symptômes cliniques	rectite	6	0	**	Rétention urinaire	5	5	**	Résection prostate		4	1	**
		ISOSEED	INTERSOURCE	p																																									
Prostate Dosimétrie	D90 intra opératoire	183.56 Gy	180.60 mCi	0.174																																									
	D90 post implant (CT)	178.79 Gy	172.05 Gy	0.746																																									
	V100 intra opératoire	99.12%	98.73%																																										
Dosimétrie organes	D30 urètre	181.34 Gy	180.01 Gy	0.737																																									
	V100 rectum	0.33 cc	0.28 cc	0.246*																																									
Symptômes cliniques	rectite	6	0	**																																									
	Rétention urinaire	5	5	**																																									
Résection prostate		4	1	**																																									
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Voir ci-dessus																																												
Effets secondaires	Voir ci-dessus																																												