

Avis de la Commission

18 février 2004

Dispositif : ISOSEED I-125, sources radioactives scellées implantables pour curiethérapie de la prostate par insertion permanente d'iode 125

Conditionnement : Adapté à chaque procédure d'implantation (90 sources implantées par intervention en moyenne)

Fabricant et demandeur : BEBIG ISOTOPEN- UND MEDIZIN- TECHNIK GmbH (Allemagne)

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
--

Secrétariat de la Commission : AFSSaPS – Unité des Dispositifs Médicaux

I - Caractéristiques du produit ou de la prestation

■ Marquage CE

DMIA, notification par RWTÜV System GmbH (0044).

■ Description

Sources radioactives implantables (également appelées « grains ») d'iode 125, incluant :

- un élément radioactif en céramique contenant de l'iodure d'argent
- un fil d'or servant de marqueur radiographique

encapsulés dans un cylindre en titane implantable répondant aux normes ISO 5832-2 et ASTM F67.

■ Fonctions assurées

- Irradiation gamma localisée de faible énergie de tumeurs (notamment carcinomes de la prostate, après implantation transpérinéale définitive).
- Durée d'effet thérapeutique : environ six mois (demi-vie de l'iode 125 : 60 jours)

■ Applications

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

- Cancer localisé de la prostate.

■ Modalités d'utilisation

La demande d'inscription prévoit l'utilisation dans les conditions suivantes :

- Nécessité d'un équipement particulier comprenant notamment une unité de fixation, un logiciel d'implantation et un dispositif d'échographie.
- Nécessité de formations spécifiques en radiologie, dosimétrie, oncologie, urologie et échographie.
- L'implantation se fait avec des aiguilles sous rachi-anesthésie ou anesthésie générale, avec contrôle échographique transrectal.
- La visualisation de l'implantation est réalisée par échographie et radioscopie, le placement des sources dans la prostate est déterminé à l'aide d'un logiciel de calcul de dosimétrie.
- Indications :

	Curiethérapie en mono-thérapie	Curiethérapie en combinaison avec une radiothérapie externe
Stade de la tumeur	T1-T2a	T2b-T3
Score de Gleason	2-6	> 6
PSA	< 10 ng/ml	> 10 ng/ml
Volume de la prostate	< 50 cm ³	

Contre-indications :

- L'utilisation des IsoSeeds® 125 n'est pas recommandée pour le traitement de tumeurs d'état général grave ou ulcérées

Durée de vie/péremption :

- Les sources sont fournies pour une date précise d'implantation (avec tolérance)

II – Service rendu

1 Caractère de gravité

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 2000 ¹. L'incidence est en augmentation du fait notamment du vieillissement de la population et des progrès réalisés dans le dépistage et le diagnostic.

Le cancer de la prostate peut engager le pronostic vital.

2 Rapport performances/risques

Le dossier est argumenté à l'aide de données non spécifiques aux implants ISOSEED, se rapportant au traitement du cancer localisé de la prostate par curiethérapie, et d'une étude médico-économique. Seule l'étude médico-économique exposée ci-après inclue des patients traités par ISOSEED.

Etude médico-économique non publiée², de niveau de preuve 3³ (analyse intermédiaire à 6 mois)

Objectif : Comparaison de trois stratégies thérapeutiques du cancer localisé de la prostate (curiethérapie interstitielle, prostatectomie radicale et radiothérapie externe conformationnelle) sur la triple dimension des résultats de toxicité / symptômes, des conséquences sur la qualité de la vie des patients et des coûts induits par chacune des stratégies.

Méthodologie : Etude prospective, comparative, non-randomisée, multicentrique de type coût-conséquences, avec analyse prévue à 2, 6, 12 et 24 mois.

Critères d'inclusion : cancer localisé de la prostate

Critères d'exclusion : -

Stratégies comparées : prostatectomie radicale, radiothérapie externe conformationnelle et curiethérapie interstitielle (suivant centre : implants IsoSeed ou implants d'iode 125 concurrents).

Nombre de sujets calculés inclus/analysés : 587/564

(dont prostatectomie : 126 ; radiothérapie externe : 112 ; curiethérapie interstitielle : 307).

Durée de suivi : 6 mois après traitement (résultat intermédiaire, suivi prévu de 24 mois)

Critère de jugement :

- résultats de toxicité et de symptômes (auto-questionnaire International Prostate Symptom Score / IPSS, PR-25, échelle visuelle analogique de la douleur),
- conséquences sur la qualité de la vie des patients (auto-questionnaire QLQ-C30 de l'Organisation Européenne de la Recherche et de Traitement du Cancer / EORTC)
- coûts induits par chacune des stratégies.

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

² Livartovsky A. et al, Groupe français sur l'évaluation médico-économique du cancer de la prostate / Evaluation médico-économique de la curiethérapie dans le cancer localisé de la prostate comparée à la prostatectomie radicale et à la radiothérapie externe / 1^{er} rapport définitif / mars 2003 (Programme de soutien des innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses 2000, Direction de l'Hospitalisation et de l'Offre des Soins).

³ Niveau de preuve scientifique de la littérature * :

Niveau 1	Essais comparatifs randomisés de grande puissance (risques alpha et bêta faibles) Méta-analyse
Niveau 2	Essais comparatifs randomisés peu puissants (risque alpha et bêta élevés)
Niveau 3	Essais comparatifs contemporains non randomisés Etudes de cohorte
Niveau 4	Essais comparatifs avec série historique
Niveau 5	Série de cas

* Issu du Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations (p. 57). ANAES/Service Recommandations Professionnelles/Janvier 2000

Résultats préliminaires (à 6 mois) :

Effets secondaires (par rapport à T ₀)	Curiethérapie (n = 307)	Radiothérapie externe (n = 112)	Prostatectomie (n = 126)
<i>Incontinence accrue</i>			
T _f (en fin de traitement)	3,1 %	4,9 %	57 %
T ₂ (2 mois après traitement)	2,8 %	1,3 %	55 %
T ₆ (6 mois après traitement)	5,1 %	4,5 %	25 %
<i>Douleurs urinaires</i>			
T _f	42 %	63 %	30,7 %
T ₂	64,2 %	16,9 %	18,3 %
T ₆	41,3 %	12,2 %	8,5 %
<i>Dégradation des capacités érectiles *</i>			
T _f	18,5 %	18,7 %	48 %
T ₂	22,3 %	10,1 %	71 %
T ₆	15,6 %	7,5 %	62 %

* A noter l'adjonction plus fréquente d'hormonothérapie dans le groupe curiethérapie par rapport au groupe radiothérapie externe, susceptible de défavoriser le groupe curiethérapie

Qualité de vie / patient	Curiethérapie (n = 307)	Radiothérapie externe (n = 112)	Prostatectomie (n = 126)
<i>Score QLQ-C30 (EORTC)</i>			
T ₀ -T _f	-5,9 (p<0,0001)	-8,8 (p<0,0001)	-18,6 (p<0,0001)
T ₀ -T ₂	-6,6 (p<0,0001)	-2,8 (p<0,1128)	-3,8 (p<0,0617)
T ₀ -T ₆	-3,9 (p<0,0033)	-0,3 (p<0,9405)	1,9 (p<0,3823)

Cette étude a été réalisée dans le cadre du Programme de soutien des innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses 2000 (Direction de l'Hospitalisation et de l'Offre des Soins). Les résultats préliminaires à 6 mois de cette étude montrent des différences significatives en termes de qualité de vie et de scores de symptômes, tantôt en faveur d'un traitement, tantôt d'un autre. Ces différences étaient prévisibles étant donné le décalage dans le temps des effets secondaires des différentes techniques. A 6 mois, il ne ressort pas de ce travail d'élément suffisamment discriminant pour privilégier un traitement par rapport à un autre. Ainsi, l'incidence des douleurs urinaires est accrue dans le groupe curiethérapie par rapport au groupe prostatectomie, alors que la dégradation des capacités érectiles et l'incontinence apparaissent moindres. Cette étude présente un certain nombre de limites, essentiellement liées à la non-comparabilité des groupes.

Le rapport de l'ANAES, daté de janvier 2001 et intitulé « *Les traitements du cancer localisé de la prostate* », retient les études comparatives non randomisées suivantes, entre la prostatectomie radicale et la curiethérapie :

« - dans une étude réalisée chez 77 patients traités par prostatectomie radicale comparés aux séries récentes de patients traités par curiethérapie par iode 125, les auteurs ⁴ ont étudié la survie sans progression biologique. A 7 ans, la survie sans progression biologique est de 97,5 % dans le groupe prostatectomie radicale et de 79 % dans le groupe curiethérapie. Les méthodes d'appariement de cette étude sont insuffisamment décrites ;

- dans la deuxième étude ⁵, les auteurs, au moyen de séries appariées de cas échantillonnés au hasard incluant 299 hommes traités par prostatectomie radicale et 122 par curiethérapie, ont comparé la survie sans récurrence biologique avec les deux types de traitement. A 7 ans, la survie sans récurrence biologique était de 84 % avec la prostatectomie radicale et de 79 % avec la curiethérapie. Les auteurs concluent que les deux groupes sont toutefois trop différents en

⁴ Polascik TJ et al, Urology 1998, 51 : 884-890.

⁵ Ramos CG. et al, J Urol, 1999, 161 : 1212-1215.

terme de caractéristiques clinicopathologiques des tumeurs et en terme de paramètres choisis pour déterminer le résultat du traitement ;

- la troisième étude⁶ compare une série de 218 patients traités par curiethérapie à une série de 766 traités par radiothérapie externe et une série de 888 traités par prostatectomie radicale. Le critère de succès était l'absence actuarielle à 5 ans de 3 élévations consécutives du PSA à au moins 3 mois d'intervalle. On ne notait aucune différence significative quant au risque d'échec biologique chez les patients présentant un faible risque (lésions T1c, T2a, score de Gleason < 7, et PSA inférieur ou égal à 10 ng/ml. Par contre les hommes présentant un risque moyen (lésions T2b, score de Gleason = 7, et PSA compris entre 10 et 20 ng/ml) ou élevé (lésions T2c ou score de Gleason > 7 ou PSA > 20 ng/ml) étaient exposés à un risque relatif trois fois plus élevé significatif d'échec biologique, s'ils étaient traités par la curiethérapie plutôt que par la prostatectomie radicale ou la radiothérapie externe ;

- une étude plus récente un peu similaire⁷ a comparé 3 groupes de patients traités par prostatectomie radicale (n = 222), radiothérapie externe (n = 132), curiethérapie (I^{125} , n = 186). En stratifiant les résultats sur le type de tumeur (faible risque, moyen ou élevé, superposable à la définition utilisée par les auteurs précédents), la survie sans récurrence clinique est équivalente quel que soit le traitement avec les tumeurs de faible et moyen risque. Pour les patients à haut risque, la prostatectomie radicale donne une meilleure survie sans récurrence biologique ;

- la dernière étude⁸ a comparé également 3 groupes : prostatectomie radicale (n = 73), radiothérapie externe (n = 85), curiethérapie (n = 63). La survie sans récurrence biologique était de 60 % pour le groupe curiethérapie, de 70 % pour le groupe prostatectomie radicale et 43 % pour le groupe radiothérapie externe. Il n'existait pas de différence significative entre les groupes prostatectomie radicale et curiethérapie qui étaient significativement supérieurs au groupe radiothérapie externe (p = 0,04). »

L'ANAES a émis le 25 mai 2000 un avis favorable pour l'inscription à la CCAM de l'acte « Curiothérapie de la prostate par insertion permanente d'iode 125 ».

Les revues bibliographiques examinées n'identifient pas de différence technique, ayant un impact clinique, entre les sources radioactives pour curiothérapie de la prostate disponibles sur le marché^{9,10,11}. Les experts contactés signalent l'importance prépondérante de la technique d'implantation sur les spécifications techniques, relativement homogènes, des différentes sources.

Ainsi, au vu de la place de la curiothérapie en monothérapie dans la stratégie thérapeutique, ISOSEED partage le rapport performances/risques des autres sources scellées implantables d'iode 125 pour curiothérapie de la prostate par insertion permanente d'iode 125, sous réserve du respect de conditions de prescription et d'utilisation. Par ailleurs, le dossier rapporte pas de preuve concernant l'utilisation de la curiothérapie en combinaison avec une radiothérapie externe.

Au total, au vu des données recueillies dans la littérature et des rapports d'experts, le rapport performances / risques d'ISOSEED apparaît favorable à son utilisation. Néanmoins, dans le cadre de l'évaluation de ce dispositif en vue de son remboursement, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations conditionne son service rendu à des conditions de prescription et d'utilisation.

⁶ D'Amico AV. et al, Urology, 1998, 52 : 631-636

⁷ Stokes SH. Int J Radiat Oncol Biol, Phys 2000, 47 : 129-136.

⁸ King CR. et al, J Brachytherapy Int 1998, 14 : 169-177.

⁹ Ash D et al, Prostate Cancer and Prostatic Disease, 1998, 1, 185-188

¹⁰ Merrick S et al, Techniques in Urology, 2001, 7 (1), 12-19

¹¹ Hummel S et al, Health Technology Assessment, 2003, 7 (33), iii-x, 1-21

3 Exposé des alternatives et place dans la stratégie

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 qui peuvent être proposés ont un déroulement et des conséquences très différents. Ils 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 un patient ayant au moins 10 ans d'espérance de vie.

Il n'existe pas d'étude randomisée permettant de prouver la supériorité d'un traitement par rapport à l'autre dans les cancers localisés de la prostate en terme 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 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 certains cancers localisés. Les premiers résultats publiés ¹², limités à 10 ans de recul, tendent à montrer une efficacité comparable à celle des autres traitements standard à ce terme, avec une toxicité faible.

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

4 Intérêt pour la santé publique

Le traitement du cancer localisé de la prostate présente un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité et de la fréquence de la pathologie.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service rendu par ISOSEED 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.

¹² Grimm P.D. et al, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2001, 51 (1), 31-40

III – Eléments conditionnant le service rendu

■ Indications

D'après les recommandations de l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC)¹³, les éléments diagnostiques liés à une bonne efficacité de la curiethérapie en monothérapie sont :

- taux de PSA inférieur à 10 ng/ml
- score de Gleason inférieur ou égal à 6
- stade T1c à T2a
- score *International Prostate Symptom Score* (IPSS) compris entre 0 et 8, glande prostatique inférieure à 40 g, flux urinaire maximal (Qmax) supérieur à 15 ml/s

Les contre-indications signalées sont :

- espérance de vie inférieure à 5 ans
- résection transurétrale récente avec persistance d'un défaut
- troubles de la coagulation
- métastases
- volume de la glande prostatique supérieur à 50 cm³.

D'après l'*American Brachytherapy Society* (ABS)¹⁴ les critères de sélection de la curiethérapie en monothérapie sont :

- taux de PSA inférieur à 10 ng/ml
- score de Gleason inférieur ou égal à 6
- stade T1c à T2a

Les critères d'exclusion clinique proposés sont :

- espérance de vie inférieure à 5 ans
- résection trans-urétrale importante ou non cicatrisée
- métastases
- risques opératoires inacceptables

Au total et au vu des rapports d'experts, la Commission considère que la curiethérapie en monothérapie doit être réservée aux patients ayant 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.***

¹³ Ash D. et al, *Radiotherapy and Oncology*, 2000, 57, 315-321

¹⁴ Nag S. et al, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 199, 44(4), 789-799

■ 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 (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'*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC).

■ Spécifications techniques minimales

Sans objet.

IV – Amélioration du service rendu

Dans la mesure où la curiethérapie offre aux patients relevant de ses indications une alternative permettant d'éviter une intervention chirurgicale plus lourde, de reprendre des activités plus précocement et de limiter les séquelles sexuelles, l'amélioration du service rendu est à discuter en termes de qualité de vie, en fonction de l'importance que ces éléments peuvent avoir pour chaque patient.

Dans les indications retenues et les conditions de SR retenues, la Commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service Rendu mineure (IV), en termes de qualité de vie, par rapport à la prostatectomie radicale.

V – Conditions du renouvellement

La Commission demande la réalisation, sous le contrôle d'une structure scientifique indépendante, d'un registre de suivi prospectif des patients traités par ISOSEED, avec surveillance des incidents tels que définis dans le cadre de la matériovigilance des dispositifs médicaux et intégrant des données d'efficacité et de morbidité, dans la continuité des registres déjà mis en place. Les données recueillies devront être fournies lors des demandes de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.

VI – Population cible

Le nombre de nouveaux cas de cancer de la prostate est estimé en France à environ 40.000 en l'an 2000 ¹. Les experts estiment que 50 à 60 % des diagnostics concernent un stade local, soit 20.000 à 24.000 patients par an, dont 16.000 à 20.000 pourraient bénéficier d'un traitement curateur. Parmi ces patients, on peut estimer que 60 % sont actuellement candidats à une chirurgie (9.000 à 12.000) et 40 % à une radiothérapie externe (7.000 à 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 environ 6.000 à 9.000 patients par an.

¹⁵ Lee WR et al., Cancer, 2003, 98(9), 1987-94.

RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

NOM :	ISOSEED I-125, sources radioactives scellées implantables pour curiethérapie de la prostate par insertion permanente d'iode 125
SR :	Suffisant
Eléments conditionnant le SR	
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.
Conditions 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 (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'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).
Spécifications techniques :	-
ASR :	<i>Amélioration du Service Rendu mineure (IV), en termes de qualité de vie, par rapport à la prostatectomie radicale.</i>
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Réalisation, sous le contrôle d'une structure scientifique indépendante, d'un registre de suivi prospectif des patients traités par ISOSEED, avec surveillance des incidents tels que définis dans le cadre de la matériovigilance des dispositifs médicaux et intégrant des données d'efficacité et de morbidité, dans la continuité des registres déjà mis en place.
Population cible :	Environ 6.000 à 9.000 patients par an