



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

03 mai 2006

ANNULE ET REMPLACE L'AVIS PRECEDENT

CONCLUSIONS	
Nom :	BRACHYSOURCE , sources radioactives scellées implantables pour curiethérapie de la prostate par insertion permanente d'iode 125
Modèles et références :	Grains d'iode libres BRACHYSOURCE, isolés (réf. PS-1251LCE), ou pré-chargés en cartouche Mick (réf. PS-1251CCE)
Demandeur :	Bard France SAS
Fabricant:	Bard Brachytherapy Inc
Données disponibles :	L'argumentation du dossier s'appuie sur une étude rétrospective monocentrique, spécifique à BrachySource portant sur 333 patients consécutifs, et 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'argumentation du dossier vise à démontrer la similarité avec les grains libres IsoSeed La commission note les similitudes des modes d'action et d'implantation des sources radioactives BrachySource et IsoSeed.
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique de la curiethérapie dans certains cancers localisés de la prostate - 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'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).
Amélioration du SA :	ASA de niveau V (absence d'amélioration) par rapport aux sources radioactives d'iode 125 pour curiethérapie de la prostate OncoSeed, EchoSeed et IsoSeed.
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, 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

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 BrachySource

- isolés, réf. PS-1251LCE
- pré-chargés en cartouche Mick (15 grains maximum), réf. PS-1251CCE

- **Conditionnement**

- PS-1251LCE : flacon en polycarbonate, container acier, sachet stérile scellé et boîte
- PS-1251CCE : tube acier, sachet stérile scellé et boîte

- **Applications**

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

- Cancer de la prostate de stade T1-T2a, score de Gleason de 2 à 7, PSA < 10 ng/ml, volume de la prostate < 50 ml.

Historique du remboursement

Première demande d'inscription.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

- **Marquage CE**

DMIA certifié par BSI Product Services (0086), Grande-Bretagne.

- **Description**

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

- **Fonction assurée**

Irradiation X et gamma faible énergie du tissu tumoral, persistant à dose thérapeutique pendant 3 à 4 demi-vies (6 à 8 mois), dans le cancer localisé de la prostate, par implantation transpérinéale définitive des grains.

- **Acte ou prestation associée**

Acte « *Curiethérapie de la prostate par insertion permanente d'iode 125* », inscrit à la CCAM.

Service attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données

L'argumentation du dossier s'appuie sur une étude rétrospective monocentrique, spécifique à BrachySource portant sur 333 patients consécutifs ¹ (cf. annexe), et des publications non spécifiques concernant le traitement du cancer localisé de la prostate par curiethérapie. Sont notamment fournies :

- une étude avec 12 ans de suivi maximum (moyenne : 122 mois), portant sur 229 patients ²
- une étude avec 10 ans de suivi maximum, portant sur 279 patients ³

Les données proposées n'apportent pas d'informations nouvelles sur la curiethérapie. L'argumentation du dossier vise à démontrer la similarité avec les sources radioactives libres IsoSeed

La commission note les similitudes des modes d'action et d'implantation des sources radioactives BrachySource et IsoSeed.

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 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 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 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 ^{2, 3, 4}, limités à un recul de 12 ans, tendent à montrer une efficacité comparable à celle des autres traitements standard à ce terme, avec une toxicité faible. 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. Enfin, aucune donnée clinique permettant de choisir préférentiellement des sources radioactives libres ou liées n'est retrouvé.

¹ Shanahan TG et al, Technol Cancer Res Treat. 2004 ;3(2):209-215.

² Ragde H et al, Cancer. 2000 ; 89(1):135-141.

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

⁴ Grimm PD et al, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2001, 51 (1), p. 31-40

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

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 2000 ⁵. 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.

2.2 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 ⁵. 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 BrachySource présentent un intérêt pour la santé publique au vu notamment du plan national cancer, et répondent à un besoin thérapeutique déjà couvert.

Au total, le service attendu des sources radioactives BrachySource 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, en raison de l'intérêt thérapeutique de la curiethérapie dans certains cancers localisés de la prostate.

⁵ 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'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)⁶.

Amélioration du Service Attendu

Compte tenu de l'absence de données 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 n'a comparé les sources radioactives BrachySource aux autres sources radioactives d'iode 125 inscrites sur la LPPR, et notamment les sources libres concurrentes OncoSeed, EchoSeed et IsoSeed.

La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) des sources radioactives BrachySource par rapport aux sources radioactives OncoSeed, EchoSeed et IsoSeed.

⁶ Ash D. et al, Radiotherapy and Oncology, 2000, 57, 315-321

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

La Commission demande la réalisation, sous le contrôle d'une structure scientifique indépendante, d'un registre de suivi prospectif des patients traités par BrachySource, 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.

Durée d'inscription proposée :

5 ans

Population cible

Compte tenu des données épidémiologiques précédemment citées (cf. § 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 %⁷ des patients irradiés, soit entre 6.000 et 9.000 patients par an environ.

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

⁷ Lee WR et al., Cancer, 2003, 98(9), 1987-1994.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Etude	<i>Image guided I125 prostate brachytherapy with Hybrid Interactive Mick technique in the community setting: How does it compare?</i>
Référence	Shanahan TG et al, Technol Cancer Res Treat. 2004 ;3(2):209-215.
Objectif de l'étude	Evaluer la couverture dosimétrique, les techniques de la procédure et les avantages de la curiethérapie de prostate en temps réel par « <i>implantation Mick hybride interactive</i> » permanente de grains d'iode 125 avec l'applicateur Mick.
DM utilisés	Bard STM 1251 (BrachySource)
Type d'étude	Rétrospective monocentrique, série de patients consécutifs
Sujets étudiés	333 patients
Durée suivi	> 90 jours pour 175 patients
Critères d'évaluation	- Couverture dosimétrique - Œdème prostatique - Incidence de migration des grains : une radiographie pelvienne et thoracique a été réalisée sur 175 patients à J0 et J90. - Durée de l'intervention - Nombre d'aiguilles utilisées
Résultats	- dosimétrie : couverture estimée comparable à celle décrite dans la littérature - oedème prostatique : estimée comparable à la littérature - après recherche radiographique à J90 chez 175 patients d'une migration pulmonaire et pelvienne : au moins un grain a migré dans les poumons chez 18 % des patients et dans la vessie chez 2% - durée d'intervention : 38 minutes en moyenne (extrêmes : 24 à 58) - nombre d'aiguilles : 18 en moyenne (extrêmes : 12 à 25)