

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION  
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS

10 mars 2020

*Faisant suite à l’examen du 14/01/2020, la CNEDiMTS a adopté un projet d’avis le 28/01/2020.*

*Ce projet d’avis a fait l’objet d’une phase contradictoire le 10/03/2020. La CNEDiMTS a adopté l’avis le 24/03/2020.*

**CONCLUSIONS**

**SPACEOAR**, espaceur synthétique résorbable en hydrogel.

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)

Fabricant : BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION (États-Unis)

Référence proposée par le demandeur : SO-1010

Indication retenue :	Prévention de la toxicité rectale de la radiothérapie externe à visée curative pour un cancer de la prostate chez les patients à faible risque ou à risque intermédiaire
Service Attendu (SA) :	<b>Suffisant</b>
Comparateur retenu :	Absence d’alternative thérapeutique
Amélioration du SA	<b>ASA de niveau IV</b>
Type d’inscription	Nom de marque
Durée d’inscription	5 ans

Données analysées :	Données non spécifiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un rapport de l’unité d’évaluation des technologies de santé de l’université de McGill (MUHC) de 2016 ;</li> <li>- Un rapport d’évaluation des technologies du <i>National institute for health and care excellence</i> (NICE) de 2017 ;</li> </ul>
---------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Un rapport de l'agence canadienne d'évaluation des médicaments et des technologies de santé (CADTH) de 2019.</li> </ul> <p>Données spécifiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude pivot américaine, étude prospective, multicentrique, contrôlée et randomisée chez 222 patients et suivi jusqu'à 15 mois ;</li> <li>- Etude pilote européenne, étude prospective multicentrique, simple bras, en ouvert chez 52 patients et suivi jusqu'à 12 mois ;</li> <li>- Etude Chao M. <i>et al.</i>, 2018, étude prospective monocentrique, simple bras, en ouvert chez 76 patients et suivi jusqu'à 12 mois ;</li> <li>- Etude Pinkawa M. <i>et al.</i>, étude prospective monocentrique comparative, non-randomisée chez 167 patients et suivi jusqu'à 2 ans.</li> </ul>
--	---

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.
Modalités de prescription et d'utilisation :	<p>L'implantation de SPACEOAR par injection transpérinéale est effectuée par un médecin relevant de l'une des spécialités suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Radiologue interventionnel ;</li> <li>- Oncologue-radiothérapeute ;</li> <li>- Urologue.</li> </ul> <p>Un espaceur est utilisé par intervention.</p> <p><b><u>Plateau technique :</u></b> Le plateau technique nécessaire est celui d'urologie, d'imagerie interventionnelle ou de radiothérapie équipé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'un équipement d'échographie transrectale (ETR) à émission latérale, avec vues sagittales et axiales ;</li> <li>- d'un stabilisateur, ou « stepper », destiné à assurer la fixation, le support et la manipulation de la sonde d'imagerie transrectale ;</li> <li>- d'un ballonnet d'espacement de sécurité (recommandé).</li> </ul>
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription :	<p>La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des données documentant l'effet clinique réel sur la protection du tissu rectal. La méthodologie de l'étude à mettre en œuvre devra tenir compte du fait que la mesure de cet impact nécessite un recul clinique long.</p> <p>Les résultats de cette étude seront analysés lors de la demande de renouvellement d'inscription. Leur analyse pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMTS du maintien ou de la suppression de prise en charge de SPACEOAR.</p>
Population cible :	La population cible de SPACEOAR est au maximum de l'ordre de 15 500 patients.

Avis 2 définitif

## 01 NATURE DE LA DEMANDE

---

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

### 01.1. MODELES ET REFERENCES

Système SPACEOAR SO-1010.

### 01.2. CONDITIONNEMENT

SPACEOAR est fourni dans un emballage stérile contenant :

- Un flacon de poudre de poly(éthylène glycol)succinimidyl glutarate (PEG SG) ;
- Un bouchon des pistons ;
- Une seringue de diluant (solution tampon de trylisine) ;
- Un porte-seringues ;
- Une seringue de l'accélérateur (solution tampon salin) ;
- Une aiguille 18Gx15cm ;
- Un raccord en Y.

Chaque système est conditionné unitairement.

### 01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

*Prévention des effets indésirables du traitement par radiothérapie externe du cancer de la prostate à faible risque de récurrence (PSA < 10 ng/mL, score de Gleason ≤ 6 et stade clinique cT1c ou cT2a) ou à risque intermédiaire de récurrence (10 ≤ PSA ≤ 20 ng/mL ou score de Gleason de 7 ou stade cT2b).*

### 01.4. COMPARATEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est l'absence d'alternative.

## 02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

---

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de SPACEOAR.

## 03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

---

### 03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par DEKRA (n°0344), Pays-Bas.

### 03.2. DESCRIPTION

Le système SPACEOAR est constitué des composants destinés à la préparation d'un espaceur synthétique résorbable, ainsi que du matériel d'application (système d'injection).

L'espaceur est reconstitué extemporanément par le mélange de deux solutions : un « Précurseur » et un « Accélérateur », qui se combinent pour former un hydrogel souple.

- la solution « Précurseur » est obtenue en mélangeant un diluant (solution tampon de trylisine) à la poudre de PolyÉthylène Glycol Succinimidyl Glutarate (PEG SG) ;
- la solution « Accélérateur » est une solution de tampon salin.

Le mélange des solutions est obtenu par passage dans un « mélangeur » (raccord en Y), avant d'atteindre l'aiguille d'injection. Le mélange des deux solutions déclenche une réticulation qui forme un hydrogel souple, alors injecté dans l'espace périmrectal.

Le volume d'injection de SPACEOAR est de 10ml.

L'espaceur en hydrogel maintient l'espace ainsi créé pendant environ 3 mois et est absorbé en environ 6 mois.

### *Compatibilité IRM*

L'implant SPACEOAR est compatible avec la réalisation d'IRM.

## **03.3. FONCTIONS ASSUREES**

Le système SPACEOAR a pour objectif d'éloigner temporairement la paroi rectale antérieure de la prostate pendant la radiothérapie externe du cancer de la prostate. En créant cet espace, le système SPACEOAR vise à réduire la dose de radiation absorbée par la paroi antérieure du rectum

L'injection de SPACEOAR permet de créer temporairement un espace entre le rectum et la prostate, d'environ 1 cm.

## **03.4. ACTE**

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 61, 02/01/2020), *aucun acte correspondant à l'injection d'hydrogel, par voie transpérinéale, avec guidage échographique, pour la création d'un espace entre le rectum et la prostate* n'est décrit. L'évaluation de l'acte d'implantation a été faite conjointement à celle du dispositif SPACEOAR. Cet acte associé est, à ce jour, spécifique de l'implantation du dispositif SPACEOAR.

### **Plateau technique nécessaire**

Cette procédure doit s'effectuer dans une salle de bloc opératoire. En plus de l'équipement habituel d'un bloc opératoire, la procédure SPACEOAR nécessite de disposer :

- d'un équipement d'échographie transrectale (ETR) à émission latérale, avec vues sagittales et axiales ;
- d'un stabilisateur, ou « *stepper* », destiné à assurer la fixation, le support et la manipulation de la sonde d'imagerie transrectale ;
- d'un ballonnet d'espacement de sécurité.

### **Composition de l'équipe en salle**

Outre le médecin opérateur et le personnel paramédical, si la procédure est réalisée sous anesthésie générale, un anesthésiste est également présent.

### **Formation**

L'injection de SPACEOAR est un acte qui doit être effectué par un médecin (radiologue interventionnel, oncologue-radiothérapeute ou urologue).

Chaque médecin utilisateur doit suivre une formation spécifique à la technique d'injection par voie transpérinéale sous contrôle échographique.

### **Description de l'acte d'implantation**

L'implantation de SPACEOAR par voie transpérinéale est effectuée sous guidage échographique.

Cette implantation s'inscrit dans le parcours de prise en charge en vue du traitement par radiothérapie externe. Par conséquent, si la radiothérapie nécessite l'utilisation de repères fiduciaires, ceux-ci doivent être mis en place juste avant l'injection de SPACEOAR (au cours de la même procédure).

La procédure peut être réalisée sous anesthésie locorégionale ou générale, en ambulatoire. La durée totale de réalisation de l'acte est d'environ 30 minutes.

L'acte n'est pas destiné à être réalisé en situation d'urgence ni chez les enfants. L'implantation de SPACEOAR est réalisée en une seule fois, sans être répétée.

L'acte d'implantation se déroule en 3 phases :

- La mise en place de l'aiguille ;
- L'hydrodissection ;
- L'injection de l'hydrogel.

### **Phase 1 : mise en place de l'aiguille**

1. Placer le ballonnet d'espacement de sécurité sur la sonde d'échographie transrectale (ETR), le fixer et contrôler la fixation à l'appui. Insérer la sonde dans le rectum. Adapter la position de la sonde pour obtenir un couplage échographique avec la paroi rectale antérieure
2. Fixer l'aiguille 18 G x 15 cm (fournie) à une seringue contenant du sérum physiologique. Amorcer l'aiguille.
3. Insérer l'aiguille environ 1 cm en avant de la sonde d'ETR. Orienter selon les besoins l'aiguille pour atteindre la graisse périrectale entre la paroi antérieure du rectum et la prostate. Si nécessaire, abaisser la sonde pour diminuer la pression sur la paroi antérieure du rectum et de la prostate et permettre la création d'un espace périrectal.
4. Avancer l'aiguille dans le muscle recto-urétral jusqu'à la graisse périrectale, approximativement à hauteur du milieu de la glande. Confirmer la position de l'aiguille sur les vues sagittales et axiales et vérifier que l'extrémité de l'aiguille se trouve dans la graisse périrectale.

### **Phase 2 : Hydrodissection**

5. Injecter de petites quantités de liquide pour disséquer l'espace existant entre l'aponévrose de Denonvilliers et la paroi antérieure du rectum.
6. Examiner une vue échographique axiale pour confirmer le bon positionnement de l'aiguille (à mi-hauteur et centrée) et aspirer pour s'assurer qu'elle n'est pas en situation intravasculaire.
7. Tout en maintenant la position désirée à mi-hauteur de la prostate, détacher délicatement la seringue de l'aiguille 18 G.

### **Phase 3 : Injection de l'hydrogel**

8. Tout en veillant à maintenir la position de l'aiguille, fixer le système d'application à l'aiguille 18 G.
9. Sous guidage échographique, injecter progressivement, de manière continue et en totalité l'hydrogel dans l'espace entre l'aponévrose de Denonvilliers et le rectum.
10. Retirer l'ensemble aiguille/seringue.

### **Description de l'acte d'explantation**

Aucun acte de retrait n'est nécessaire. L'espaceur en hydrogel maintient l'espace ainsi créé pendant environ 3 mois et est absorbé en environ 6 mois.

## **Modalités de suivi des patients**

Deux semaines après l'implantation, l'IRM et/ou le scanner habituellement réalisés pour localiser et repérer la tumeur prostatique permettent de vérifier également le positionnement de l'espaceur sans nécessiter d'examen supplémentaire.

## **Risques associés au produit ou à la procédure**

- Douleurs ou gêne associées à l'insertion de la sonde, l'injection de l'hydrogel, la pénétration de l'aiguille dans la vessie, la prostate, la paroi rectale, le rectum ou l'urètre.
- Des réactions inflammatoires locales, infection, rétention d'urine, lésions, ulcères ou nécrose de la muqueuse rectale, saignements, constipation et besoins impérieux de défécation peuvent être liés à l'irradiation, au produit et/ou à l'opérateur.

# **04 SERVICE ATTENDU**

---

## **04.1. INTERET DU PRODUIT**

### **04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE // EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION**

#### **04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES**

Trois rapports d'évaluation (MUHC, NICE, CADTH) évaluant SPACEOAR sont disponibles :

- Un rapport de l'unité d'évaluation des technologies de santé de l'université de McGill (MUHC) de 2016<sup>1</sup> ;
- Un rapport d'évaluation des technologies du *National institute for health and care excellence* (NICE) de 2017<sup>2</sup> ;
- Un rapport de l'agence canadienne d'évaluation des médicaments et des technologies de santé (CADTH) de 2019<sup>3</sup>.

Les trois rapports d'évaluation disponibles (MUHC, NICE, CADTH) évaluant SPACEOAR apportent des conclusions disparates. Le MUHC en 2016 et le CADTH en 2019 soulignent les limites méthodologiques des études disponibles et l'importance de conduire des études plus robustes et de fournir les dernières données de suivi de l'étude américaine.

À l'inverse, le NICE en 2017 a considéré que les données disponibles sont suffisantes pour permettre une utilisation de SPACEOAR.

---

<sup>1</sup> Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (MUHC) : Hydrogel Spacer to reduce rectal toxicity in prostate cancer radiotherapy: a health technology assessment <https://muhc.ca/sites/default/files/micro/m-TAU/SpaceOAR.pdf>

<sup>2</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE) : Biodegradable spacer insertion to reduce rectal toxicity during radiotherapy for prostate cancer. <https://www.nice.org.uk/guidance/ippg590/resources/biodegradable-spacer-insertion-to-reduce-rectal-toxicity-during-radiotherapy-for-prostate-cancer-pdf-189987222405317>

<sup>3</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) : Hydrogel Spacers for Patients with Prostate Cancer: A Review of Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RC1069%20Space%20OAR%20Hydrogel%20Final.pdf>

#### 04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

La demande repose sur quatre études spécifiques publiées. Il s'agit des études suivantes :

- Etude pivot américaine, étude prospective, multicentrique, contrôlée et randomisée. Cette étude a fait l'objet de six publications<sup>4,5,6,7,8,9</sup>. Cette étude est détaillée dans l'annexe I.
- Etude pilote européenne, étude prospective multicentrique, simple bras, en ouvert<sup>10,11,12,13</sup>.
- Etude Chao M. *et al.*, 2018, étude prospective monocentrique, simple bras, en ouvert<sup>14</sup>.
- Etude Pinkawa M. *et al.*, Etude prospective monocentrique comparative, non-randomisée<sup>15,16</sup>.

#### **ETUDE PIVOT AMERICAINE**<sup>4,5,6,7,8,9</sup> (voir résultats détaillés dans le résumé tabulé annexe I)

Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée 2 :1 (par enveloppe) et contrôlée, menée aux USA (20 centres).

**Objectif :** Evaluer l'efficacité et la sécurité de l'utilisation de SPACEOAR dans le traitement du cancer de la prostate à faible risque de récurrence (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité guidée par imagerie ou IG-IMRT) chez 222 patients (n=149 patients dans le groupe SPACEOAR et n=73 patients dans le groupe contrôle) inclus entre janvier 2012 et avril 2013. Le suivi des patients est de 15 mois.

Cette étude pivot était notamment destinée à obtenir l'approbation de la FDA (obtenue en avril 2015).

<sup>4</sup> Mariados N., Sylvester J., Shah D., Karsh L., Hudes R., Beyer D. *et al.* Hydrogel Spacer Prospective Multicenter Randomized Controlled Pivotal Trial: Dosimetric and Clinical Effects of Perirectal Spacer Application in Men Undergoing Prostate Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 1;92(5):971-977.

<sup>5</sup> Pieczonka M., Mariados N., Sylvester J., Karsh L., Hudes R., Beyer D., *et al.* Hydrogel spacer application technique, patient tolerance and impact on prostate intensity modulated radiation therapy: Results from a prospective, multicenter, pivotal randomized controlled trial. *Urology Practice* 2016;3:141-146.

<sup>6</sup> Hamstra DA, Mariados N, Sylvester J, Shah D, Karsh L, Hudes R, *et al.* Continued Benefit to Rectal Separation for Prostate Radiation Therapy: Final Results of a Phase III Trial. *Int J Radiat Oncol.* 2017;97(5):976-85.

<sup>7</sup> Hamstra, D. A., Mariados, N., Sylvester, J., Shah, D., Gross, E., Hudes, R., Michalski, J. (2018). Sexual quality of life following prostate intensity modulated radiation therapy (IMRT) with a rectal/prostate spacer: Secondary analysis of a phase 3 trial. *Practical Radiation Oncology*, 8(1), e7-e15.

<sup>8</sup> Karsh LI, Gross ET, Pieczonka CM, Aliotta PJ, Skomra CJ, Ponsky LE, *et al.* Absorbable Hydrogel Spacer Use in Prostate Radiotherapy: A Comprehensive Review of Phase 3 Clinical Trial Published Data. *Urology.* 2018;115:39-44.

<sup>9</sup> Fischer-Valuck BW, Chundury A, Gay H, Bosch W, Michalski J. Hydrogel spacer distribution within the perirectal space in patients undergoing radiotherapy for prostate cancer: Impact of spacer symmetry on rectal dose reduction and the clinical consequences of hydrogel infiltration into the rectal wall. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7(3):195-202

<sup>10</sup> Uhl M, Herfarth K, Eble MJ, Pinkawa M, van Triest B, Kalisvaart R, *et al.* Absorbable hydrogel spacer use in men undergoing prostate cancer radiotherapy: 12 month toxicity and proctoscopy results of a prospective multicenter phase II trial. *Radiat Oncol.* 2014 24;9:96.

<sup>11</sup> Uhl M., Van Triest B., Michael J., Weber D., Herfarth K., De Weese T. : Low rectal toxicity after dose escalated IMRT treatment of prostate cancer using an absorbable hydrogel for increasing and maintaining space between the rectum and prostate: Results of a multi-institutional phase II trial. *Radiother Oncol* (2013).

<sup>12</sup> Song DY, Herfarth KK, Uhl M, Eble MJ, Pinkawa M, van Triest B, *et al.*: A multi-institutional clinical trial of rectal dose reduction via injected polyethylene-glycol hydrogel during intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: analysis of dosimetric outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 1;87(1):81-7.

<sup>13</sup> Hatiboglu G, Pinkawa M, Vallée JP, Hadaschik B, Hohenfellner M.: Application technique: placement of a prostate-rectum spacer in men undergoing prostate radiation therapy. *BJU Int.* 2012 ;110 (11 Pt B):E647-52.

<sup>14</sup> Chao M, Ho H, Chan Y, Tan A, Pham T, Bolton D, *et al.* Prospective analysis of hydrogel spacer for patients with prostate cancer undergoing radiotherapy. *BJU Int.* 2018;122(3):427-433.

<sup>15</sup> Pinkawa M., Berneking V., König L., Frank D., Bretgeld M., Michael J.: Hydrogel injection reduces rectal toxicity after radiotherapy for localized prostate cancer. *Strahlenther Onkol.* 2017;193(1):22-28.

<sup>16</sup> Pinkawa M., Berneking V., Schlentner M., Krenkel B., Michael J.: Hydrogel injection reduces rectal toxicity after radiotherapy for localized prostate cancer. 5-Year Results. *Int J Radiat Oncol.* 2017;99(2):374-7

Les principaux critères d'inclusion et d'exclusion sont :

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age &gt; 18 ans,</li> <li>- Patient relevant d'une radiothérapie (IG-IMRT) pour cancer de la prostate de stade T1 ou T2 (déterminé par une biopsie réalisée dans les 6 mois précédant l'inclusion) et avec un score de Gleason ≤ 7,</li> <li>- PSA ≤ 20ng/ml,</li> <li>- Performance Zubrod* 0 à 1.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Volume de prostate ≥ 80cm<sup>3</sup> documenté dans les 3 mois suivant la visite d'inclusion,</li> <li>- Patient souffrant d'une extension extra-prostatique ou ayant des biopsies positives &gt;50%,</li> <li>- Patient souffrant d'une pathologie métastatique, tout autre cancer nécessitant un traitement pendant la durée de l'étude ou patient ayant planifié une radiothérapie du ganglion lymphatique pelvien,</li> <li>- Patient ayant une précédente pathologie maligne invasive (à l'exception du cancer de la peau non mélanocytaire) sauf si le patient était en rémission depuis au minimum 5 ans,</li> <li>- Patient indiqué pour un traitement antiandrogénique ou ayant été traité par antiandrogène dans les 3 précédents mois,</li> <li>- Antécédent de prostatectomie, de chirurgie transurétrale de la prostate si réalisée dans l'année précédant la visite d'inclusion, de traitement local du cancer de la prostate, ou d'une irradiation du pelvis,</li> <li>- Antécédent ou actuelle pathologie péri-rectale pouvant interférer avec l'interprétation des résultats de l'étude ou toute autre pathologie anale ou périanale telle qu'une fistule.</li> </ul>

\* Echelle de performance de Zubrod, également appelée « échelle de l'OMS » ou « échelle ECOG » (Eastern Cooperative Oncology Group).

#### Critères de jugement principaux :

- Critère principal d'efficacité : la réduction cliniquement pertinente de la dose rectale définie comme la réduction de 25% au moins du pourcentage de volume du rectum recevant 70Gy (rV70) mesurée à partir des scanners réalisés avant et après l'injection de SPACEOAR.
- Critère principal de sécurité : la proportion d'évènements indésirables de niveau 1 ou plus (selon la classification CTCAE) survenant au niveau rectal ou liés à la procédure selon le comité scientifique indépendant, à 6 mois de suivi.

#### Critères de jugement secondaires d'efficacité :

- Le succès technique (groupe SPACEOAR) : administration et visualisation (IRM post-injection) de SPACEOAR entre la capsule prostatique antérieure et la paroi rectale antérieure ;
- L'espace total post-injection (groupe SPACEOAR) : distance entre la capsule prostatique antérieure et la paroi rectale antérieure ;
- Le maintien de cet espace à 3 mois après l'injection ;
- La comparaison des doses rectales moyennes et maximales entre les deux groupes, avec calcul de la différence moyenne absolue d'exposition à l'irradiation avant et après traitement dans le groupe SPACEOAR ;
- La confirmation de la résorption de l'hydrogel à 12 mois de suivi ;
- L'analyse de la symétrie d'injection de SPACEOAR et sa corrélation avec les évènements indésirables.

#### Critères de jugement secondaires de sécurité :

- La proportion de patients pour lesquels des évènements indésirables de niveau 2 ou plus survenant au niveau rectal ou étant liés à la procédure à 6 mois de suivi sont rapportés ;
- La variation de la qualité de vie urinaire (questionnaire EPIC) entre l'inclusion et le suivi à 6 mois ;
- La variation de la qualité de vie sexuelle (questionnaire EPIC) entre l'inclusion et le suivi à 6 mois ;



- La proportion de patients ayant nécessité au moins une modification du traitement pharmacologique pour remédier à des symptômes rectaux ou urinaires ou pour tout évènement lié à la procédure, à 6 mois de suivi ;
- La proportion de patients SPACEOAR rapportant un évènement indésirable lié à la procédure survenant après l'implantation de SPACEOAR et avant le début de la radiothérapie ;
- La proportion de patients ayant subi un retard dans la mise en place de la radiothérapie à cause d'un évènement indésirable lié à la procédure ou au dispositif SPACEOAR.

#### Méthode de calcul de la taille de l'échantillon

La taille de la population a été calculée pour qu'une puissance de près de 100% (99,4%) soit associée au critère principal d'efficacité (au moins 70% des patients SPACEOAR atteignant une réduction  $\geq 25\%$  du volume rectal exposé à V70).

#### Résultats :

- ▶ En termes de critère principal d'efficacité, la réduction d'au moins 25% du volume rectal recevant 70Gy (rV70), est atteinte chez 97,3% des patients SPACEOAR (pour un objectif pré-spécifié de 70%) ( $p < 0,0001$ ).

Cette réduction est retrouvée pour toutes les doses utilisées (50, 60, 70 et 80 Gy).

- ▶ En termes de critère principal de sécurité, les 2 groupes rapportent à 6 mois de suivi des taux similaires d'évènements indésirables de grade 1 ou plus survenant au niveau rectal ou étant liés à la procédure, soit 34,2% dans le groupe SPACEOAR et 31,5% dans le groupe Contrôle (NS).

Tableau 1. Évènements indésirables lors du suivi des patients :

Etude américaine		
Evènements indésirables*	Groupe SPACEOAR	Groupe contrôle
Toxicité rectale		
Aiguë (de la procédure jusqu'à 3 mois)		
- Grade 0	108/148 (73,0%)	49/72 (68,0%)
- Grade 1	34/148 (23,0%)	20/72 (27,8%)
- Grade >2	6/148 (4,1%)	3/72 (4,2%)
Tardive (3 à 15 mois)		
- Grade 0	145/148 (98,0%)	66/71 (93,0%)
- Grade 1	3/148 (2,0%)	4/71 (5,6%)
- Grade >2	0/148 (0,0%)	1/71 (1,4%)
Toxicité urinaire		
Aiguë (de la procédure jusqu'à 3 mois)		
- Grade 0	14/148 (9,5%)	7/72 (9,7%)
- Grade 1	78/148 (52,7%)	33/72 (45,8%)
- Grade >2	56/148 (37,8%)	32/72 (44,4%)
Tardive (3 à 15 mois)		
- Grade 0	134/148 (90,5%)	65/71 (91,5%)
- Grade 1	4/148 (2,7%)	3/71 (4,2%)
- Grade >2	10/148 (6,8%)	3/71 (4,2%)

\*Classés selon la terminologie CTCAE *Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*.

Concernant les résultats :

- A 6 mois de suivi : Il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant le critère de jugement principal de sécurité ;
- A 15 mois de suivi :

- Il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant la survenue des événements indésirables. La survenue d'une toxicité rectale tardive (3-15 mois) est rapportée comme étant moins importante dans le groupe SPACEOR que dans celui sans SPACEOR mais le nombre d'événements de grade  $\geq 1$  rapportés (respectivement 3 et 5 dans chaque groupe) ne permet aucune interprétation ;
- Les résultats de qualité de vie ne montrent aucune différence significative entre les deux groupes à 15 mois de suivi.
- Les résultats à 3 ans de suivi sont décrits dans une publication relative à cette étude<sup>6</sup> (non repris dans cet avis), la prolongation n'étant pas initialement prévue au protocole. Cette étude a inclus 63% des patients issus de l'étude initiale ; les effectifs pris en compte dans l'analyse à 3 ans ne sont pas renseignés.

Plusieurs points de méthodologie sont soulevés dans cette étude :

- Le maintien de l'aveugle pour les patients tout au long de l'étude n'est pas documenté ;
- La définition des événements indésirables et des événements indésirables graves n'est pas décrite ;
- Le critère de jugement principal d'efficacité est un critère dosimétrique de substitution ;
- Aucune analyse sur le critère de jugement principal d'efficacité entre les groupes n'est rapportée ; les résultats sont fournis intra-groupes (avant/après l'utilisation de SPACEOR).

## ETUDE PILOTE EUROPEENNE<sup>10,11,12,13</sup>

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique, simple bras, en ouvert. Cette étude est menée chez des 52 patients traités par radiothérapie conformationnelle à modulation d'intensité (IMRT) pour un cancer de la prostate à risque faible et intermédiaire dans 4 sites européens.

Au total, 52 patients sont inclus dans l'étude provenant de deux cohortes différentes, les cohortes comprennent respectivement 23 (cohorte 1) et 29 patients (cohorte 2). Ainsi, les quatre publications ci-après portent sur une ou l'ensemble de ces cohortes. Ces deux cohortes correspondent à deux procédures d'utilisation différentes :

Le volume d'injection d'hydrogel est de 15 ml dans la cohorte 1 et de 10 ml dans la 2<sup>ème</sup> cohorte. De plus, cette seconde cohorte diffère dans la procédure avec l'usage d'un émoullient fécal, l'utilisation d'une sonde d'échographie transrectale et l'utilisation d'un ballonnet notamment.

Tableau 2. Publications rapportant les résultats de l'étude pilote européenne.

Publications	Uhl M. <i>et al.</i> , 2013	Hatiboglu G. <i>et al.</i> , 2012	Song Y. <i>et al.</i> , 2012	Uhl M. <i>et al.</i> , 2014
Objectifs	Caractériser l'effet de SPACEOR sur la dose reçue par le rectum pendant la radiothérapie externe pour le cancer de la prostate et évaluer les facteurs liés à la réduction de la dose rectale.	Décrire la technique utilisée pour appliquer SPACEOR.	Résultats sur les facteurs liés à la réduction de la dose rectale.	Résultats de toxicité à 12 mois de suivi de l'étude.
Nombre de patients	Cohorte 1 et 2* : 52 patients inclus (ITT)	Cohorte 2 : 29 patients	Cohorte 1 et 2* : ▶ 52 patients inclus (ITT) ; ▶ 48 patients (PP).	Cohorte 1 et 2* : ▶ 52 patients inclus (ITT) ; ▶ 47 patients à 12 mois (PP).

\*Ces deux cohortes correspondent à deux procédures différentes (15ml vs. 10ml d'hydrogel, usage d'un émoullient fécal, utilisation d'une sonde d'échographie transrectale, utilisation d'un ballonnet...)

**Objectifs de l'étude :** Évaluer la sécurité et l'efficacité de SPACEOAR dans le traitement du cancer de la prostate à risque faible et intermédiaire.

Les principaux critères d'inclusion et d'exclusion sont :

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion*
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients avec un cancer de la prostate de stade T1 ou T2 ;</li> <li>- Taille de la prostate &lt;80 cm<sup>3</sup> ;</li> <li>- ≤PSA 20ng/ml ;</li> <li>- Score de Gleason ≤6 ;</li> <li>- Score de Gleason de 7 avec un grade 3 prédominant.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie métastatique ;</li> <li>- Radiothérapie planifiée des ganglions pelviens ;</li> <li>- Antécédent de chirurgie de la prostate ;</li> <li>- Antécédent de radiothérapie de la prostate ou du pelvis ;</li> <li>- Trouble hémorragique actif ;</li> <li>- Antécédents de maladie intestinale inflammatoire telle que la maladie de Crohn ;</li> <li>- Antécédent de prostatite ;</li> <li>- Malformation urogénitale ne permettant pas l'injection ;</li> <li>- Diabète non-contrôlé ;</li> <li>- Corticothérapie chronique et systémique.</li> </ul>

\*La thérapie par déprivation androgénique n'est pas un critère d'exclusion.

L'étude porte sur plusieurs critères d'analyse (aucun critère de jugement principal n'est individualisé) :

- Les toxicités gastro-intestinale (GI) et génito-urinaire (GU) immédiates, évaluées par le score RTOG/EORTC à 3, 6 et 12 mois après la radiothérapie ;
- Les réactions de la muqueuse rectale, par rectoscopie à 12 mois de suivi après IMRT (Score VTR) ;
- Evaluation de la distance entre le rectum et la prostate (pré et post opératoire) ;
- Le taux de PSA à 12 mois ;
- L'absorption de l'hydrogel SPACEOAR à 6 mois après IMRT (analyse par IRM) ;
- Le taux de succès fonctionnel, défini comme la création d'une séparation ≥7,5 mm entre le rectum et le lobe médian de la prostate ;
- Le taux de succès clinique, défini comme une diminution ≥ 25% du volume rectal recevant une dose de 70 Gy (rV70) ;
- La facilité d'injection de SPACEOAR.

**Résultats :** La population analysée est en per protocole avec 48 patients sur les 52 inclus (2 patients sans injection de SPACEOAR, 1 patient avec injection dans la paroi rectale par inadvertance, 1 patient perdu de vue).

- ▶ En termes de toxicité gastro-intestinale (GI) :
  - Aiguë (dès le début du suivi et jusqu'à 3 mois post-IMRT) : 19/48 patients (39,6%) présentent une toxicité aiguë de grade 1 et 6/48 (12,5%) des patients de grade 2. Aucune toxicité de grade 3 ou 4 n'est rapportée.
  - Tardive (6-12 mois post-IMRT) : 2/47 (4,3%) des patients présentent une toxicité tardive de grade 1. Aucune toxicité de grade supérieur n'est rapportée.

Tableau 3. Résultats concernant la toxicité gastro-intestinale aiguë et tardive.

Grade (PP n=48)	Score (RTOG/EORTC) de toxicité gastro-intestinale <b>aiguë</b> , n (%)	Score (RTOG/EORTC) de toxicité gastro-intestinale <b>tardive</b> , n (%)
0	23 (48,0%)	45 (95,7%)
1	19 (39,6%) <sup>1</sup>	2 (4,3%) <sup>2</sup>
2	6 (12,5%)	0 (0%)
3	0 (0%)	0 (0%)
4	0 (0%)	0 (0%)

<sup>1</sup>Un patient était déjà au grade 1 à l'inclusion ; <sup>2</sup>un patient était déjà au grade 1 à l'inclusion.

► En termes de toxicité urinaire (GU) :

- Aiguë (dès le début du suivi et jusqu'à 3 mois post-IMRT) : 20/48 (41,7%) patients présentent une toxicité aiguë de grade 1, 17/48 (35,4%) des patients de grade 2 et 1/48 patient (2,1%) de grade 3. Aucune toxicité de grade 4 n'est rapportée.
- Tardive (6-12 mois post-IMRT) : La toxicité tardive est présente chez 8/47 (17%) patients (grade 1) et 1/47 (2,1%) patient (grade 2) des patients. Aucune toxicité de grade supérieur n'est rapportée.

Tableau 4. Résultats concernant la toxicité génito-urinaire aiguë et tardive.

Grade (PP n=48)	Score (RTOG/EORTC) de toxicité génito-urinaire <b>aiguë</b> , n (%)	Score (RTOG/EORTC) de toxicité génito-urinaire <b>tardive</b> , n (%)
0	10 (21,0%)	38 (80,9%)
1	20 (41,7%) <sup>1</sup>	8 (17,0%) <sup>2</sup>
2	17 (35,4%) <sup>3</sup>	1 (2,1%)
3	1 (2,1%)	0 (0%)
4	0 (0%)	0 (0%)

<sup>1</sup>trois patients étaient déjà au grade 1 à l'inclusion ; <sup>2</sup>six patient étaient déjà au grade 1 à l'inclusion ; <sup>3</sup> trois patients étaient au grade 1 à l'inclusion et un patient était déjà au grade 2 à l'inclusion.

La rectoscopie effectuée à 12 mois de suivi chez 45 patients (45/47 patients inclus) montre qu'il n'y a aucun signe pathologique sur la muqueuse rectale (Score VRS 0) chez 71% des patients ; un patient (3%) avait une muqueuse congestionnée de grade 2 ; 28% avaient une télangiectasie (13% de grade 1, 13% de grade 2 et 2% de grade 3). Aucune ulcération, sténose ou nécrose n'est rapportée.

En termes de stabilité et d'absorption de SPACEOAR : L'IRM montre la stabilité de la présence de l'hydrogel tout au long du cycle de radiothérapie, avec une distance moyenne prostate/rectum de 9,7±5,5 mm après l'injection et de 10,5±5,3 mm à la fin de la radiothérapie. Concernant l'absorption par l'organisme, elle est de 2,9±4,2 mm mesurée 3 mois après la fin de la radiothérapie.

Distance prostate/rectum (mesurée au milieu de la glande prostatique)	Groupe SPACEOAR (moyenne ± écart-type)
Distance P/R post-application de SPACEOR	9,7 ± 5,5 mm
Distance P/R après IMRT	10,5 ± 5,3 mm
Distance P/R à 3 mois	2,9 ± 4,2 mm

Les IRM des 44 patients évalués 6 mois après la fin de la radiothérapie montrent que l'hydrogel était complètement résorbé chez tous les patients, hormis un patient (2,3%) pour lequel a été décelée l'infiltration d'une petite quantité d'hydrogel dans la paroi rectale.

Le succès fonctionnel est de 96 % :46/48 patients ayant une séparation ≥7,5mm entre le rectum et le lobe médian de la prostate.

L'évaluation du succès clinique porte sur 46 patients, 2 patients ayant été exclus de l'analyse dosimétrique à cause d'une absence de planification avant ou immédiatement après l'injection. Le succès clinique (réduction ≥25% du volume rectal recevant 70Gy) a été atteint chez 96% des patients (44/46), avec une réduction moyenne de 8 Gy. La dose rectale V70 moyenne a été réduite de 14,6% à 5,8%, soit une réduction relative moyenne de 60%.

Les opérateurs ont évalué l'implantation de SPACEOAR comme facile ou très facile dans 98% des cas.

Le taux de PSA à 12 mois : ces résultats sont disponibles chez 45 patients. La moyenne du PSA à 12 mois (post-IMRT) est de 0,99±0,09 ng/ml.

Un évènement indésirable durant la procédure est imputable à l'utilisation de SPACEOAR. Il s'agit de la survenue d'une rectite chez un patient.

*Cette étude rapporte une diminution des effets indésirables gastro-intestinaux et génito-urinaires aigus et tardifs au cours de l'étude. Néanmoins, l'imputabilité ou non des résultats à SPACEOAR ne peut être formellement établie compte tenu de la méthodologie de l'étude (absence d'un bras contrôle).*

## **ETUDE PINKAWA**<sup>15,16</sup>

Cette étude prospective monocentrique, comparative, non randomisée, a pour objectif d'évaluer la qualité de vie et le taux de problèmes intestinaux nécessitant une prise en charge médicale après radiothérapie, entre un groupe de patients traités avec SPACEOAR et un groupe de patients contrôle (sans SPACEOAR).

Le traitement par radiothérapie consistait en une radiothérapie avec modulation d'intensité à 5 champs (IMRT) ou avec modulation d'intensité volumétrique (VMAT).

Les principaux critères d'éligibilité étaient les suivants :

<b>Critères d'inclusion</b>	<b>Critères d'exclusion</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Indication de traitement de la prostate par radiothérapie,</li><li>- Score de performance ECOG* de grade 0,</li><li>- Espérance de vie de 5 à 10 ans minimum,</li><li>- Ayant répondu au questionnaire de qualité de vie EPIC avant le début du traitement par radiothérapie.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Cancer de la prostate à un stade local avancé,</li><li>- Trouble de la coagulation ou coagulopathie cliniquement significative.</li></ul>

\*ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

Entre 2010 et 2013, 167 patients ont été consécutivement inclus et répartis entre le groupe contrôle (n=66) et le groupe SPACEOAR (n=101) selon les préférences du patient et du radio-oncologue.

De plus, en 2017, une publication rapporte les résultats à 5 ans des 114 patients premiers patients inclus (2010 à 2011).

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les 2 groupes à l'inclusion.

La différence entre les 2 groupes porte sur la prescription de dose (délivrée par fraction de 2 Gy), puisqu'à la différence de l'étude pivot américaine précédemment décrite, le protocole prévoyait la possibilité d'administrer une dose plus élevée aux patients SPACEOAR (76, 78 ou 80 Gy) qu'aux patients contrôles (76 Gy uniquement) ; 36% des patients traités avec SPACEOAR ont ainsi reçu une dose plus élevée que les patients du groupe contrôle).

Les données de qualité de vie des patients ont été collectées prospectivement avec un suivi pouvant aller jusqu'à 2 ans (avant la radiothérapie, au dernier jour de la radiothérapie, à un suivi médian de 2 mois et à un suivi médian de 17 mois).

Le questionnaire EPIC<sup>17</sup> est utilisé pour évaluer la fonction urinaire, intestinale, sexuelle et hormonale. Les scores sont ensuite transformés linéairement sur une échelle de 0 à 100, les scores les plus élevés représentant une meilleure qualité de vie.

<sup>17</sup> Questionnaire EPIC (*Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC)*) : est un auto-questionnaire d'évaluation spécifique du cancer de la prostate et de ses thérapies et comprend quatre domaines (urinaire, intestinal, sexuel et hormonal). Les résultats donnent lieu à un score de 0 à 100 dont les scores les plus élevés indiquent une meilleure qualité de vie.

### Résultats :

Le nombre de patients avec/sans SPACEOAR ayant répondu au questionnaire EPIC, à la fin de la radiothérapie, à 2 mois et à 17 mois après la radiothérapie est respectivement de 88/56, 84/61 et 87/63, soit un taux de réponse de 86%, 87% et 90% aux différents temps d'évaluation. Le recours au traitement de problèmes intestinaux montre une différence en faveur de SPACEOAR : aucun patient SPACEOAR n'a eu besoin d'un traitement vs. 11% des patients contrôles (3 prescriptions anti-inflammatoires, 1 antidiarrhéique, 1 laxative et 1 antibiotique). De plus, 3% des patients SPACEOAR ont nécessité un examen endoscopique vs 19% des patients contrôles (dont une coagulation endoscopique).

En termes de toxicité (objectivée par la modification des scores EPIC entre l'inclusion et le terme de suivi considéré) :

- la toxicité aiguë (évaluée jusqu'à 2 mois après la fin de la RT) : aucune différence n'est observée entre les deux groupes ;
- la toxicité tardive (évaluée à plus d'un an après la fin de la RT) : les patients du groupe contrôle montrent une dégradation moyenne de 5 points du score intestinal, ce dernier n'est pas modifié (0 point) chez les patients SPACEOAR.

A plus d'un an après la radiothérapie externe (17 mois), une dégradation plus importante du score fonctionnel et du score de trouble intestinal est rapportée pour les patients traités sans SPACEOAR par rapport à ceux du groupe traité avec SPACEOAR.

Résultats (0-17 mois)	Groupe SPACEOAR	Groupe contrôle
Score fonctionnel intestinal :		
- diminution $\geq$ 10 points	29%	11%
- diminution $\geq$ 20 points	7%	1%
Score de trouble intestinal, respectivement :		
- diminution $\geq$ 10 points	31%	15%
- diminution $\geq$ 20 points	16%	3%

Les résultats ne rapportent pas les effectifs associés de ces pourcentages.

En particulier, en comparaison aux patients avec SPACEOAR, les patients sans SPACEOAR montrent une augmentation de la survenue des items « perte de selles/selles liquides » (63% vs. 45%), « selles sanglantes » (22% vs. 8%) et « crampes intestinales douloureuses » (27% vs. 10%).

Les résultats à 5 ans montrent une différence dans la survenue de complications modérées/importantes en termes d'urgence intestinale, soit 14% pour le groupe contrôle vs. 0% pour le groupe SPACEOAR.

*L'absence d'information sur l'hypothèse statistique prévue a priori pour conclure à une différence significative limite l'interprétation des résultats apportés.*

*Par ailleurs, un biais de sélection dans l'étude ne peut être écarté compte tenu de l'absence de randomisation des patients dans l'étude.*

### **ETUDE CHAO**<sup>14</sup>

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique (Australie), simple bras, en ouvert menée pour évaluer les bénéfices sur la dosimétrie et les effets sur la toxicité associés à l'utilisation de SPACEOAR chez les patients traités par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) ou par modulation volumétrique par Arc-thérapie (VMAT).

Les critères d'évaluation portent sur le volume de rectum exposé à diverses doses (rV78, rV75, rV70, rV60 et rV50), les toxicités gastro-intestinale (GI) et gastro-urinaire (GU) évaluées et hiérarchisées selon la classification CTCAE.

La toxicité immédiate a été définie comme un évènement survenant dans les 8 premières semaines après initiation de la radiothérapie et la toxicité tardive comme un évènement survenant 3 mois après la radiothérapie ou durant plus de 3 mois après la radiothérapie.

Les critères d'inclusion et d'exclusion sont :

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
- Patient $\geq$ 18 ans avec cancer de la prostate de niveau ISUP 1-5 et aux stades T1-T3aN0M0 recevant 78Gy de radiothérapie (IMRT ou VMAT).	- Précédente chirurgie du pelvis ou radiothérapie - Historique de maladie de Crohn ou maladie inflammatoire de l'intestin.

Sous anesthésie générale et avec guidage radiologique, tous les patients ont fait l'objet du placement de 3 marqueurs intra-prostatiques fiduciaires par voie transpérinéale, suivi de l'injection de 8 à 10 ml de SPACEOAR dans l'espace péri-rectal antérieur entre le fascia de Denonvilliers et la paroi rectale antérieure. L'injection a été réalisée par un radio-oncologue, spécialisé en curiethérapie de la prostate, en partenariat avec un urologue.

La planification du traitement par RCMI/VMAT a été réalisée cinq jours après l'injection de SPACEOAR, la dose prescrite est alors de 78 Gy en 39 fractions (2 Gy par fraction).

Les objectifs de contraintes de doses rectales sont les suivants :

<b>V50</b>	50%
<b>V60</b>	35%
<b>V70</b>	20%
<b>V75</b>	15%
<b>V78</b>	5%

Les patients sont évalués à l'inclusion, chaque semaine pendant la radiothérapie puis à 3, 6 et 12 mois et annuellement pour les symptômes gastro-intestinaux, les autres évènements indésirables, les modifications de traitement pharmacologique ou les interventions requises pour traiter les symptômes urinaires ou rectaux.

Entre décembre 2013 et décembre 2015, 76 patients ont été consécutivement inclus dans un centre australien (Melbourne). La durée de suivi médiane a été de 14 mois :

Caractéristiques	Patients % (n/N)
<b>Stade</b>	
I	16 (12/76)
II	57 (43/76)
IIla*	27 (21/76)
<b>Niveau ISUP</b>	
1	24 (18/76)
2	36 (27/76)
3	13 (10/76)
4	8 (6/76)
5	19 (15/76)
<b>Taux de PSA, ng/mL</b>	
$\leq$ 4	18 (14/76)
>4-10	51 (39/76)
$\geq$ 10-20	21 (16/76)
$\geq$ 20	10 (7/76)
<b>Taille de la prostate, cc</b>	
<50	38 (29/76)
50-100	45 (34/76)
>100	17 (13/76)

\*Les 21 patients de stade IIIa n'entrent pas dans l'indication du marquage CE (qui limite l'utilisation en Europe aux stades I et II).

L'implantation de SPACEOAR s'est traduite par un espacement entre prostate et rectum très similaire pour les 3 tailles de prostate.

Pour l'ensemble de ces tailles, l'utilisation de SPACEOAR a permis de diminuer l'irradiation du rectum, par rapport aux valeurs habituellement retrouvées dans ce centre australien dans les mêmes conditions de radiothérapie.

La réduction est d'autant plus marquée que les doses sont les plus fortes (70,75 et 78 Gy).

Les contraintes de doses rectales ont été respectées en totalité, avec des valeurs atteintes bien inférieures aux contraintes fixées.

Contrainte de dose rectale	Valeurs avec SPACEOAR (%)	Valeurs habituelles du centre (%)
<b>V50Gy ≤ 50%</b>	27,3	28,5
<b>V60Gy ≤ 35%</b>	14,4	19
<b>V70Gy ≤ 20%</b>	7,8	12,5
<b>V75Gy ≤ 15%</b>	3,6	9,5
<b>V78Gy ≤ 5%</b>	0,4	4,5

D'après les auteurs, la diminution marquée obtenue aux doses les plus élevées participe aux résultats favorables rapportés en termes de toxicité.

- Aucun patient n'a rapporté de saignement rectal ou d'évènement indésirable, incluant la perforation rectale ou l'infection après injection de SPACEOAR.
- 16 patients (21%) ont rapporté une toxicité gastro-intestinale (GI) immédiate, de grade 1, avec des symptômes disparaissant dans les 3 mois après la fin du traitement. Aucun patient n'a développé de toxicité GI de grade ≥ 2.
- 63 patients (83%) ont rapporté une toxicité gastro-urinaire immédiate, de grade 1. Seulement 16 patients (21%) ont rapporté une toxicité gastro-urinaire (GU) tardive, de niveau 1, et 3% une toxicité GU tardive de grade 2.

Grade de toxicité	Toxicité GI, n (%)		Toxicité GU, n (%)	
	Immédiate (n=76)	Tardive (n=75)	Immédiate (n=76)	Tardive (n=75)
<b>0</b>	60 (79)	73 (97)	13 (17)	57 (76)
<b>1</b>	16 (21)	2 (3)	63 (83)	16 (21)
<b>≥2</b>	0	0	0	2 (3)

Les auteurs concluent sur l'efficacité de SPACEOAR à réduire le volume rectal exposé à l'irradiation, associée à une bonne sécurité d'utilisation (aucun effet indésirable associé à SPACEOAR ni aucune complication rectale).

*Cette étude rapporte une diminution des effets indésirables gastro-intestinaux et génito-urinaires aigus et tardifs au cours de l'étude. Néanmoins, l'imputabilité formelle des résultats à SPACEOAR ne peut être établie compte tenu de la méthodologie de l'étude (absence d'un bras contrôle).*

*Au total, les données disponibles sur l'intérêt de SPACEOAR dans les indications revendiquées sont fondées sur les résultats de quatre études spécifiques :*

- *deux études permettent de comparer SPACEOAR à un bras contrôle, l'étude américaine et l'étude Pinkawa M.*

*L'étude américaine ne met pas en évidence de différence significative entre les deux groupes sur le critère de jugement principal de sécurité à 6 mois, ainsi que sur la survenue des effets indésirables à 15 mois. Les résultats sur le critère de jugement principal d'efficacité défini comme la réduction de 25% de la dose d'irradiation rectale sont en faveur de SPACEOAR, la*



*pertinence du seuil de 25% n'étant pas cliniquement documentée. Une moindre toxicité rectale tardive (3-15 mois) est également rapportée dans le groupe SPACEAR, le nombre d'événements de grade  $\geq 1$  rapportés étant limité (respectivement 3 et 5 dans chaque groupe).*

*Dans l'étude Pinkawa M. et al., l'absence d'information sur l'hypothèse statistique prévue a priori pour conclure à une différence significative ne permet pas l'utilisation des résultats apportés. De plus, la présence d'un biais de sélection dans l'étude ne peut être écarté par la non randomisation des patients dans l'étude.*

- *Les deux autres études disponibles sont non comparatives : l'étude européenne et l'étude Chao M. rapportent une diminution des effets indésirables gastro-intestinaux et génito-urinaires aigus et tardifs au cours de l'étude. L'absence de bras contrôle dans ces 2 études limitent toutefois l'imputabilité des résultats à SPACEAR.*

*En conclusion, la seule étude randomisée disponible ne permet pas de mettre en évidence de différence statistiquement significative concernant la survenue des événements indésirables avec SPACEAR, leur réduction étant l'objectif clinique recherché par l'utilisation de ce dispositif. Dans cette étude, les résultats de qualité de vie ne montrent aucune différence significative entre les deux groupes à 15 mois de suivi.*

*L'absence de bras contrôle dans les 3 autres études disponibles en limite l'interprétation. Toutefois, les résultats des 4 études soutenant la demande, en faveur d'une diminution des toxicités induites par la radiothérapie, sont convergents.*

### 04.1.1.3. ÉVÈNEMENTS INDESIRABLES

#### 4.1.1.3.1. ÉVÈNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Concernant les événements periprocédures, seules trois études les documentent : dans la publication de Pieczonka. et al., 2016 (étude américaine) : il est noté la survenue d'effets indésirables transitoires chez 10% des patients SPACEAR (15/148). De plus, il y eu 9 événements dans la publication de Uih et al., 2013 (étude européenne) et 7 cas de troubles intestinaux dans l'étude Pinkawa et al., 2016.

Ces événements sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Evènements indésirables periprocédures	n
Problèmes liés à l'injection (perforation)	3
Saignements (hématospermie, hématurie)	3
Douleurs (rectale, périnéale)	4
Troubles intestinaux (constipation, flatulence)	11
Troubles urinaires (dysurie, rétention urinaire)	3
Rectite*	2
Hypotension	1
Mauvaise reconstitution du polymère	1
Inconfort en position assise	1

\*Dont une liée à SPACEAR<sup>11</sup>.

L'imputabilité de ces événements à la procédure incluant SPACEAR ou à la pratique courante comprenant l'injection des marqueurs fiduciaires ne peut être établie. Ces événements ont été résolus sans séquelles.

A long terme, aucune complication imputable à SPACEAR n'est décrite.

#### 4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

La base MAUDE, du 1<sup>er</sup> janvier 2014 au 30 juin 2019, dénombre 38 signalements aux Etats-Unis, pays représentant la majorité des ventes mondiales de SPACEOR, soit un taux d'évènements de 0,06%.

Les évènements de matériovigilance sont présents ci-dessous :

Evènements 01/01/2014 au 30/06/2018-2019 aux Etats-Unis D'après extraction de la base Maude	Nombre
Absence de visualisation de l'hydrogel avec diffusion intravasculaire	1
Absence de visualisation de l'hydrogel	2
Inconfort/douleurs intestin	2
Infection	1
Infection et abcès rectal/périmrectal	2
Douleur rectale	1
Abcès rectal/périmrectal	4
Fistule rectale/péri-rectale	10
Infection et fistule rectale/péri-rectale	1
Ulcère rectal	1
Infiltration de la paroi rectale	5
Diffusion intraveineuse	1
Embolie pulmonaire	2
Caillot	1
Allergie	1
Mauvais positionnement	1
Décès (cardiomyopathie alcoolique)	1
Décès (cause non identifiée)	1
Total	38

#### 04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

Les données cliniques permettant de renseigner l'apport de SPACEOR à moyen, long terme sont manquantes.

#### 04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique dépend du type, du grade du cancer, c'est-à-dire son degré d'agressivité et des caractéristiques du patient.

Les traitements disponibles sont notamment : la surveillance active, la chirurgie, la radiothérapie externe, la curiethérapie, l'hormonothérapie et la chimiothérapie.

Selon les cas, le ou les objectif(s) sont de : surveiller l'évolution de la maladie pour retarder la mise en route d'un traitement ; supprimer ou réduire la tumeur et/ou les métastases ; réduire le risque de récurrence ; ralentir le développement de la tumeur ou des métastases ; traiter les symptômes engendrés par la maladie pour assurer la meilleure qualité de vie possible.

Les cancers de la prostate localisés à faible risque évolutif relèvent habituellement de la surveillance active ou d'un traitement curatif (prostatectomie totale, radiothérapie externe ou curiethérapie interstitielle).

Pour les formes localisées à risque intermédiaire et à risque élevé, la radiothérapie externe peut être associée, à une hormonothérapie.

La radiothérapie externe est un traitement locorégional des cancers, elle consiste à diriger précisément ces rayonnements sur la zone à traiter, tout en préservant le mieux possible les

tissus sains et les organes avoisinants, dits organes à risque (notamment la vessie et le dernier segment de l'appareil digestif : rectum et canal anal).<sup>18</sup>

L'éloignement du rectum de la zone irradiée permettrait de limiter la survenue de complications génito-urinaires et gastro-intestinales. Actuellement, les solutions disponibles pour anticiper ou limiter les complications immédiates ou tardives sont restreintes aux règles hygiéno-diététiques<sup>19</sup>. Différents dispositifs conçus dans cet objectif sont identifiés: les hydrogels, les ballons, les tiges métalliques mais ne sont pas utilisés dans la pratique française.

La radiothérapie effectuée dans le cadre du traitement du cancer de la prostate est actuellement réalisée en France sans dispositif de protection des organes voisins à risques, rectum notamment. SPACEOAR est un espaceur destiné à être utilisé dans le cadre de la radiothérapie externe, pour les patients à risque faible et intermédiaire.

*La Commission estime que SPACEOAR a une place dans la stratégie de prévention de la toxicité rectale suivant une radiothérapie externe à visée curative pour un cancer de la prostate (faible risque ou risque intermédiaire), en l'absence d'alternative autre que les mesures hygiéno-diététiques disponibles.*

### **04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT**

**Les données disponibles, malgré leur méthodologie et leur faible recul au regard du délai d'apparition des conséquences de la radiothérapie, documentent un effet protecteur de SPACEOAR. Au vu de ces éléments et compte tenu de l'absence d'alternative véritable, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à SPACEOAR.**

## **04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE**

### **04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE**

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme, avec France, 48 400 nouveaux cas par an et près de 9 000 morts, soit la 3<sup>ème</sup> cause de décès liée au cancer chez les hommes. L'âge moyen au diagnostic est actuellement de 70 ans.

Le cancer de la prostate à faible risque concerne environ 30% des patients nouvellement diagnostiqués et le risque intermédiaire environ 34%<sup>20</sup>. Il est généralement d'évolution lente, avec un excellent taux de survie à 10 ans (99%<sup>21,22, 23, 24</sup>) et un risque faible d'évolution vers une forme métastatique.

Le cancer de la prostate est le plus souvent découvert lors d'un dosage de PSA et/ou une anomalie de la consistance de la prostate lors d'un toucher rectal. Le diagnostic peut également faire suite à un traitement chirurgical d'un adénome de la prostate. Plus rarement, lorsque le cancer est évolué, des symptômes font suspecter sa présence, comme une infection

<sup>18</sup> Les traitements des cancers de la prostate, collection Guides patients Cancer info, INCa, octobre 2016. [https://www.e-cancer.fr/content/download/176647/2304692/file/Les-traitements-des-cancers-de-la-prostate\\_20170109.pdf](https://www.e-cancer.fr/content/download/176647/2304692/file/Les-traitements-des-cancers-de-la-prostate_20170109.pdf)

<sup>19</sup> Les effets indésirables possibles lors d'une radiothérapie externe de la prostate. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Radiotherapie-externe/Effets-indesirables-possibles>

<sup>20</sup> Léon P., Cancel-Tassin G., Koutlidis N., Calves J., Funes de la Vega M., Fournier G. et al. Prévalence et diversité de la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate classés à faible risque selon la classification de d'Amico ou le score de CAPRA : étude française multicentrique. *Prog En Urol.* 2017 ; 27(3) : 158-65

<sup>21</sup> Donovan, Freddie C, Athene Lane J., Malcolm M., Chris M., Eleanor W., Jane M. et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(15) : 1425-37.

<sup>22</sup> Freddie C., Donovan J., Athene Lane J., Malcolm M., Chris M., Peter H. et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(15) : 1415-24.

<sup>23</sup> Wilt T., Jones M., Barry J., Andriole L., Culkun D., Wheeler T. et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(2) : 132-42.

<sup>24</sup> Godtman R.A, Holmberg E, Khatami A, Pihl CG, Stranne J, Hugosson J, et al. Long-term Results of Active Surveillance in the Göteborg Randomized, Population-based Prostate Cancer Screening Trial. *Eur Urol.* 2016 ; 70(5) : 760-6.

de l'appareil urinaire, la présence de sang dans les urines ou dans le sperme, une rétention d'urine, des douleurs dans le bas du dos ou dans les os<sup>18</sup>.

Dans le cancer de la prostate, les complications rectales, intestinales et sexuelles prennent une part importante dans les décisions thérapeutiques, pouvant limiter l'efficacité du traitement sur la tumeur. Elles ont un impact sur la qualité de vie du patient.

*Le cancer de la prostate est une affection grave susceptible d'engager le pronostic vital. Le traitement par radiothérapie peut être à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie.*

#### **04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE**

L'incidence du cancer de la prostate en France est de 48 400 patients par an. Compte-tenu de la grande incertitude sur l'évolution à très court terme de l'incidence du cancer de la prostate et malgré l'utilisation de modèles spécifiques, les dernières données publiées par l'INCa<sup>25</sup> sur la base du rapport de l'INVS ne présentent pas de projection d'incidence pour 2017 et se limitent à l'incidence réelle des cas en 2013, soit 48 427 cas.

D'après les données de l'Institut National du Cancer<sup>26</sup>, environ 24 000 patients atteints de cancer de la prostate ont été traités par radiothérapie externe en 2017 ; aucun détail n'est fourni sur la distribution des types et grades d'adénocarcinomes prostatiques traités.

#### **04.2.3. IMPACT**

La prise en charge des cancers et de leur retentissement sur la qualité de vie est une priorité majeure de santé publique matérialisée en particulier par le 3<sup>e</sup> Plan Cancer (2014-2019).

Lancé en 2014, ce 3<sup>e</sup> Plan a fixé 4 priorités :

- Guérir plus de personnes malades ;
- Donner plus de moyens à la recherche fondamentale et à la recherche clinique ;
- Améliorer la vie des malades pendant et après le cancer ;
- Faire de la prévention une priorité pour réduire le nombre de cancers aux causes évitables.

La radiothérapie effectuée dans le cadre du traitement du cancer de la prostate est actuellement réalisée en France sans dispositif de protection des organes voisins à risque, rectum notamment.

Dans ce contexte, le dispositif SPACEOAR répond à un besoin thérapeutique partiellement couvert.

---

<sup>25</sup> Institut National du Cancer. Les cancers en France. 2018. : [https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers\\_en\\_france/index.html?page=2](https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/index.html?page=2)

<sup>26</sup> Institut National du Cancer. Les cancers en France. 2018 : Nombre de patients traités par radiothérapie en fonction de la localisation <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/La-radiotherapie/L-activite-et-les-techniques-de-traitement/La-radiotherapie-externe2>

#### **04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE**

En l'absence d'alternative disponible pour les patients concernés et compte tenu de la gravité des conséquences de la radiothérapie, la Commission considère que SPACEOAR a un intérêt en santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de SPACEOAR 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.

La Commission retient l'indication suivante :

Prévention de la toxicité rectale de la radiothérapie externe à visée curative pour un cancer de la prostate chez les patients à faible risque ou à risque intermédiaire.

## **05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU**

---

### **05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES**

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

### **05.2. MODALITES D'UTILISATION**

#### **Formation :**

L'implantation de SPACEOAR par injection transpérinéale doit être effectuée par un médecin :

- Radiologue interventionnel ;
- Oncologue-radiothérapeute ;
- Urologue.

#### **Plateau technique :**

Le plateau technique nécessaire est celui d'urologie, d'imagerie interventionnelle ou de radiothérapie équipé :

- d'un équipement d'échographie transrectale (ETR) à émission latérale, avec vues sagittales et axiales ;
- d'un stabilisateur, ou « stepper », destiné à assurer la fixation, le support et la manipulation de la sonde d'imagerie transrectale ;
- d'un ballonnet d'espacement de sécurité (recommandé).

## **06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU**

---

### **06.1. COMPAREUR RETENU**

Le comparateur retenu est l'absence d'alternative, la radiothérapie dans le cadre du traitement du cancer de la prostate étant actuellement réalisée en France sans dispositif de protection des organes voisins à risque, rectum notamment.

## 06.2. NIVEAU D'ASA

Les données comparatives disponibles à 15 mois ne permettent pas de mettre en évidence une diminution des lésions des tissus voisins de la zone irradiée. Compte tenu du délai d'apparition des effets de la radiothérapie, cet impact clinique ne pourra être mis en évidence que par des données à long terme. Les résultats dosimétriques disponibles permettent d'attendre un réel effet protecteur de SPACEOAR.

**La Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du service attendu (ASA IV) par rapport à l'absence d'alternative.**

## 07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

---

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des données documentant l'effet clinique réel sur la protection du tissu rectal. La méthodologie de l'étude à mettre en œuvre devra tenir compte du fait que la mesure de cet impact nécessite un recul clinique long.

Les résultats de cette étude seront analysés lors de la demande de renouvellement d'inscription. Leur analyse pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMITS du maintien de l'inscription ou de la suppression de prise en charge de SPACEOAR.

## 08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

---

5 ans.

## 09 POPULATION CIBLE

---

D'après les données de l'Institut National du Cancer, environ 24 000 patients atteints de cancer de la prostate ont été traités par radiothérapie en 2017<sup>27</sup>. SPACEOAR n'est indiqué que chez les patients à faible risque ou à risque intermédiaire. Les données de l'INCa n'apportent d'éléments permettant d'estimer la proportion de ces patients.

Dans une étude récente conduite sur la population française, Leon *et al.* 2017<sup>20</sup>, environ 1000 patients atteints d'un cancer de la prostate, 30,4% étaient des patients à faible risque et 34,5% étaient à risque intermédiaire de récurrence selon la classification de d'Amico, totalisant 64,9% des patients dans l'étude. Si on considère que cette proportion est extrapolable à l'ensemble du territoire. La population cible susceptible d'être traitée par SPACEOAR en France serait de 15 500 patients. Tous ces patients ne relevant pas d'un traitement par radiothérapie, il s'agit d'une estimation maximale.

**La population cible de SPACEOAR est, au maximum, de l'ordre de 15 500 patients.**

---

<sup>27</sup> E-cancer : La radiothérapie externe. <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/La-radiotherapie/L-activite-et-les-techniques-de-traitement/La-radiotherapie-externe2#ind6968>

<b>Référence</b>	<p><b>Etude américaine</b></p> <p><b>Mariados N. et al. Hydrogel Spacer Prospective Multicenter Randomized Controlled Pivotal Trial: Dosimetric and Clinical Effects of Perirectal Spacer Application in Men Undergoing Prostate Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy.</b> Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 Aug 1;92(5):971-977.</p> <p><b>Pieczonka C. et al. Hydrogel spacer application technique, patient tolerance and impact on prostate intensity modulated radiation therapy: Results from a prospective, multicenter, pivotal randomized controlled trial.</b> Urology Practice 2016;3:141-146.</p> <p><b>Hamstra DA. et al. Continued Benefit to Rectal Separation for Prostate Radiation Therapy: Final Results of a Phase III Trial.</b> Int J Radiat Oncol. avr 2017;97(5):976-85.</p> <p><b>Hamstra, D. A.,et al. Sexual quality of life following prostate intensity modulated radiation therapy (IMRT) with a rectal/prostate spacer: Secondary analysis of a phase 3 trial.</b> Practical Radiation Oncology,2018, 8(1), e7-e15.</p> <p><b>Karsh LI, et al. Gross ET, Pieczonka CM, Aliotta PJ, Skomra CJ, Ponsky LE, et al. Absorbable Hydrogel Spacer Use in Prostate Radiotherapy: A Comprehensive Review of Phase 3 Clinical Trial Published Data.</b> Urology. mai 2018;115:39-44.</p> <p><b>Fischer-Valuck BW, Chundury A, Gay H, Bosch W, Michalski J. Hydrogel spacer distribution within the perirectal space in patients undergoing radiotherapy for prostate cancer: Impact of spacer symmetry on rectal dose reduction and the clinical consequences of hydrogel infiltration into the rectal wall.</b> Pract Radiat Oncol. mai 2017;7(3):195-202</p>
<b>Type de l'étude</b>	<p>Etude pivot multicentrique, randomisée et contrôlée.</p> <p>L'insu est précisé pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les patients, de la randomisation jusqu'à 15 mois de suivi ;</li> <li>- Le comité d'adjudication indépendant des effets indésirables ;</li> <li>- Le laboratoire central indépendant pour les planifications d'imagerie.</li> </ul> <p>Les publications ne décrivent pas le caractère ouvert ou non pour le radiothérapeute.</p>
<b>Date et durée de l'étude</b>	222 patients inclus entre janvier 2012 et avril 2013, suivi jusqu'à 3 ans
<b>Objectif de l'étude</b>	Evaluer l'efficacité et la sécurité de l'utilisation de SPACEOAR dans le traitement du cancer de la prostate à faible risque de récurrence (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité guidée par imagerie ou IG-IMRT).

<b>METHODE</b>	
<b>Principaux critères de sélection</b>	<p><u>Critères d'inclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age &gt; 18 ans,</li> <li>- Patient relevant d'une radiothérapie (IG-IMRT) pour cancer de la prostate de stade T1 ou T2 (déterminé par une biopsie réalisée dans les 6 mois précédant l'inclusion) et avec un score de Gleason ≤ 7,</li> <li>- PSA ≤ 20ng/mL,</li> <li>- Performance Zubrod (échelle de l'OMS) 0 à 1.</li> </ul> <p><u>Critères d'exclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Volume de prostate ≥80cm<sup>3</sup> documentée dans les 3 mois suivant la visite d'inclusion,</li> <li>- Patient souffrant d'une extension extra-prostatique ou ayant &gt;50% des biopsies positives,</li> <li>- Patient souffrant d'une pathologie métastatique, tout autre cancer nécessitant un traitement pendant la durée de l'étude ou patient ayant planifié une radiothérapie du ganglion lymphatique pelvien,</li> <li>- Patient présentant une précédente pathologie maligne invasive (à l'exception du cancer de la peau non mélanocytaire) sauf si le patient était en rémission depuis au minimum 5 ans,</li> <li>- Patient indiqué pour un traitement antiandrogénique ou ayant été traité par antiandrogène dans les 3 précédents mois,</li> <li>- Antécédent de prostatectomie, de chirurgie transurétrale de la prostate si réalisée dans l'année précédant la visite d'inclusion, de traitement local du cancer de la prostate, ou d'une irradiation du pelvis,</li> <li>- Antécédent ou actuelle pathologie péri-rectale pouvant interférer avec l'interprétation des résultats de l'étude ou toute autre pathologie anale ou périanale telle qu'une fistule.</li> </ul>
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	20 centres aux Etats-Unis
<b>Produits étudiés</b>	Hydrogel SPACEOAR
<b>Critères de jugement primaires</b>	<p><b><u>Critère principal d'efficacité</u></b> : la réduction cliniquement pertinente de la dose rectale définie comme la réduction de 25% au moins du pourcentage de volume du rectum recevant 70Gy (rV70) mesurée à partir des scanners réalisés avant et après l'injection de SPACEOAR.</p> <p><b><u>Critère principal de sécurité</u></b> : la proportion d'évènements indésirables de grade 1 ou plus (selon la classification CTCAE) survenant au niveau rectal ou liés à la procédure selon le comité scientifique indépendant, à 6 mois de suivi.</p>
<b>Critères de jugement secondaires d'efficacité</b>	<p><b><u>Critères de jugement secondaires d'efficacité</u></b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le succès technique (groupe SPACEOAR) : administration et visualisation (IRM post-injection) de SPACEOAR entre la capsule prostatique antérieure et la paroi rectale antérieure,</li> <li>- l'espace total post-injection (groupe SPACEOAR) : distance entre la capsule prostatique antérieure et la paroi rectale antérieure</li> <li>- le maintien de cet espace à 3 mois après l'injection</li> <li>- la comparaison des doses rectales moyennes et maximales entre les deux groupes, avec calcul de la différence moyenne absolue d'exposition à l'irradiation avant et après traitement dans le groupe SPACEOAR</li> <li>- la confirmation de l'absorption de l'hydrogel à 12 mois de suivi</li> <li>- l'analyse de la symétrie d'injection de SPACEOAR et sa corrélation avec les évènements indésirables</li> </ul>



<b>Critères de jugement additionnels</b>	<p><b>Critères de jugement additionnels :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la proportion de patients rapportant des évènements indésirables de grade 2 ou plus survenant au niveau rectal ou étant liés à la procédure à 6 mois de suivi ;</li> <li>- la variation de la qualité de vie urinaire (questionnaire EPIC) entre l'inclusion et le suivi à 6 mois ;</li> <li>- la variation de la qualité de vie sexuelle (questionnaire EPIC) entre l'inclusion et le suivi à 6 mois ;</li> <li>- la proportion de patients ayant nécessité au moins une modification du traitement pharmacologique pour remédier à des symptômes rectaux ou urinaires ou pour tout évènement lié à la procédure, à 6 mois de suivi ;</li> <li>- la proportion de patients SPACEOAR rapportant un évènement indésirable lié à la procédure survenant après l'implantation de SPACEOAR et avant le début de la radiothérapie ;</li> <li>- la proportion de patients ayant subi un retard dans la mise en place de la radiothérapie à cause d'un évènement indésirable lié à la procédure ou au dispositif SPACEOAR.</li> </ul>
<b>Méthode de calcul de la taille de l'échantillon</b>	La taille de la population a été calculée pour qu'une puissance de près de 100% (99,4%) soit associée au critère principal d'efficacité (au moins 70% des patients SPACEOAR atteignant une réduction $\geq 25\%$ du volume rectal exposé à V70).
<b>Méthode de randomisation</b>	Randomisation 2:1 (149 patients SPACEOAR vs 73 patients Contrôles)
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p>Les différences en termes de démographie et de cancer ont été déterminées à l'aide du test t à deux échantillons pour les variables continues et du test exact de Fisher pour les données catégoriques.</p> <p>Le test binomial exact a été utilisé pour comparer la proportion de patients SPACEOAR avec réduction de dose <math>\geq 25\%</math> du rV70.</p> <p>Le test de Cochran-Mantel-Haenszel a été utilisé pour comparer la sévérité de la toxicité. Les différences entre les patients avec espaceur et les patients témoins présentant une baisse de la qualité de vie ont été déterminées à l'aide du test <math>\chi^2</math>.</p> <p>L'analyse a été réalisée par SAS 9.1.3. Tous les tests statistiques ont été réalisés avec un niveau de significativité à 0,05.</p> <p>Les évènements de toxicité à l'inclusion et durant les 3 mois de suivi ont été classés comme aigus, et ceux se produisant après 3 mois ont été classés comme tardifs. L'incidence cumulative de la toxicité tardive a été évaluée en utilisant un test log-rank et une analyse de Kaplan-Meier par bras randomisé.</p> <p>Pour l'analyse de la qualité de vie (QoL), les modifications moyennes dans les scores EPIC à partir de l'inclusion sont évaluées selon des modèles linéaires mixtes avec des effets de traitement fixés, temps d'évaluation fixés, score à l'initiation fixé, l'interaction de la randomisation des traitements fixés, les temps d'évaluation fixés et les mesures répétées chez les patients avec une structure de corrélation autorégressive.</p> <p>Les tests par paires ont été réalisés dans le cadre de la modélisation. Les différences minimalement cliniquement importantes (MID) sont évaluées selon les seuils précédemment publiés : intestin (5 points), système urinaire (6 points), système sexuel (11 points), système vital/hormonal (5 points). Additionnellement, un second seuil prévu a été évalué 2 fois à chacun des 3 seuils. Chaque variable MID binaire a été modélisée à l'aide d'une estimation générale.</p> <p>Modèle d'équation avec un lien logit pour prendre en compte les enquêtes répétées pour chaque patient au fil du temps et les effets indépendants du traitement randomisé, la date d'achèvement du questionnaire, le score du domaine de référence et l'interaction du traitement randomisé et de la date d'achèvement du questionnaire. L'analyse a été réalisée par SAS 9.4.</p>

L'échec biochimique a été défini en utilisant la définition Phoenix (nadir plus 2ng/mL).  
 La distribution de SPACEOAR a été évaluée par une IRM pondérée en T2. Une équipe de 3 radiologistes a évalué les IRM des 149 patients et a déterminé la symétrie en utilisant un système de score qualitatif.  
 3 tranches axiales ont été évaluées chez chaque patient (la tranche axiale mid glande, 1cm supérieure à la mid glande, et 1cm inférieur à la mid glande).  
 Le tableau ci-dessous décrit la méthode de score semi-qualitatif des tranches.

Score	Description
0	Pas d'hydrogel dans la tranche
1	Hydrogel centré sur la ligne médiane de la prostate
2L, 2R	Asymétrie de 1cm de la ligne médiane de la prostate, droite ou gauche
3L, 3R	Asymétrie >2cm de la ligne médiane de la prostate, droite ou gauche

Le score de symétrie de SPACEOAR a été comparé au traitement pré-post SPACEOAR afin de déterminer l'impact de l'asymétrie de SPACEOAR sur la réduction de dose rectale. L'étendue de l'infiltration dans la paroi rectale (RWI) a été évaluée par les mêmes radiologistes. En évaluant les tranches, le RWI a été scoré selon la méthode décrite dans le tableau ci-dessous.

RWI	Description
0	Pas d'infiltration
1	Infiltration minimale (petite zone de gel dans la paroi)
2	Infiltration modérée (<25% de la circonférence de la paroi)
3	Asymétrie >2cm de la ligne médiane de la prostate, droite ou gauche

La corrélation entre les scores RWI et les évènements indésirables liés à la procédure et la toxicité immédiate et rectale a été ensuite déterminée.

## RESULTATS

<b>Nombre de sujets analysés</b>	222 patients randomisés dans deux groupes : 149 patients SPACEOAR et 73 patients contrôles. 219/222 patients ont effectué le suivi à 15 mois (98,5%).
<b>Durée du suivi</b>	Suivi à 15 mois et prolongé à 36 mois (prolongation non prévue au protocole).

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes :				
	<b>Caractéristiques</b>	<b>SPACEOAR</b>	<b>Contrôle</b>	<b>P</b>	
	<b>Age</b>	66,4	67,7	0,217	
	<b>Répartition ethnique</b>				
	<b>Caucasien</b>	85,2%	83,6%	0,843	
	<b>Afro-Américain</b>	10,7%	11,0%	1,000	
	<b>Asiatique</b>	1,3%	2,7%	0,600	
	<b>Autre</b>	2,8%	2,7%	1,000	
	<b>Poids(kg)</b>	88,8	90,1	0,551	
	<b>Taille(cm)</b>	176,1	176,3	0,817	
	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28,6	29,0	0,608	
	<b>% Historique fumeur</b>				
	<b>Actuel</b>	8,1	9,6	ND.	
	<b>Ancien</b>	51,7	50,7	ND.	
	<b>Jamais</b>	40,3	39,7	ND.	
	<b>Volume prostatique (mL)</b>	47,3	49,6	0,286	
	<b>Nombre de biopsies</b>	12,6	12,3	0,369	
	<b>% Biopsie Positive</b>	23,1%	23,0%	0,942	
	<b>% avec score de Gleason</b>				
	<b>6</b>	64,4%	50,7%	ND.	
	<b>7</b>	35,6%	49,3%	ND.	
	<b>% avec stades</b>			0,549	
	<b>T1 (T1, T1a, T1b, T1c)</b>	63,8%	68,5%	ND.	
<b>T2 (T2, T2a, T2b, T2c)</b>	36,2%	31,5%	ND.		
<b>PSA (ng/mL)</b>	5,6	5,7	0,813		
<b>Tumeur palpable (%)</b>	23,0	24,7	0,537		
Résultats inhérents aux critères de jugement primaires	En termes de critère principal d'efficacité, 97,3% des patients SPACEOAR (pour un objectif pré-spécifié de 70%) ont pu atteindre la réduction d'au moins 25% du volume de rectum recevant 70Gy (rV70), évaluée en comparant les planifications IG-IMRT établies avant l'implantation et les planifications IG-IMRT établies après l'implantation de SPACEOAR (p<0,0001). Cette réduction statistiquement significative est retrouvée pour toutes les doses utilisées (50, 60, <b>70</b> et 80 Gy). Les réductions relatives sont respectivement de 52,3%, 62,9%, <b>73,3%</b> et 86,3% (p<0,0001 pour chaque dose).				
	<b>Paramètres</b>	<b>rV50</b>	<b>rV60</b>	<b>rV70</b>	<b>rV80</b>
	% avant Spacer	25,7 ± 11,1	18,4 ± 7,7	12,4 ± 5,4	4,6 ± 3,1
	% après Spacer	12,2 ± 8,7	6,8 ± 5,5	3,3 ± 3,2	0,6 ± 0,9
	% de réduction absolue	13,442	11,563	9,078	3,933
	% de réduction relative	52,3	62,9	73,3	86,3
	P	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
En termes de réduction de la dose reçue par le volume rectal, la comparaison entre les 2 groupes de patients montre une différence en faveur du groupe SPACEOAR, statistiquement significative (p<0,0001) pour toutes les doses étudiées. Pour V70 en particulier, les valeurs mesurées à l'inclusion (avant implantation de SPACEOAR) sont identiques entre les 2 groupes (12,4%) puis					

	<p>les valeurs en post-procédure (après implantation de SPACEOAR) sont de 3,3% pour le groupe SPACEOAR et 11,7% pour le groupe contrôle (<math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p>En termes de critère principal de sécurité, les 2 groupes rapportent à 6 mois de suivi des taux similaires d'évènements indésirables de grade 1 ou plus survenant au niveau rectal ou étant liés à la procédure, soit 34,2% dans le groupe SPACEOAR et 31,5% dans le groupe Contrôle (<math>p = 0,70</math>).</p>
<p><b>Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires</b></p>	<p>En termes des critères secondaires de sécurité, la toxicité rectale tardive (évaluée de 3 à 15 mois) montre :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour la toxicité de Grade 1 : une réduction dans le groupe SPACEOAR avec un taux de 2,0% vs. 5,6% (Différence de risque de 3,6% avec IC95% [-1.5% ; 11.3%]<sup>1</sup>) ;</li> <li>- Pour la toxicité de Grade <math>\geq 2</math> : une réduction dans le groupe SPACEOAR avec un taux de 0% vs. 1,4% (différence de risque de 1,4% ; IC95% [-1.3% ; 7,6%]<sup>1</sup>).</li> </ul> <p>A 15 mois, les taux d'évènements indésirables ne montrent pas de différence significative entre les 2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- évènements indésirables : 96,6% dans le groupe SPACEOAR vs 100% dans le groupe contrôle ;</li> <li>- évènements indésirables sévères : 13,4% dans le groupe SPACEOAR vs 15,1% dans le groupe contrôle.</li> </ul> <p>Le Comité d'adjudication n'a attribué aucun évènement à SPACEOAR ou à la procédure d'implantation.</p> <p>En termes d'évaluation de la qualité de vie (questionnaire EPIC), une différence est observée entre les 2 groupes sur le domaine urinaire à 6 mois de suivi, avec 8,8% des patients SPACEOAR et 22,2% des patients contrôles montrant une diminution de 10 points et plus de la qualité de vie urinaire. Une différence en faveur du groupe SPACEOAR sur la qualité de vie digestive mais est statistiquement non significative. A 15 mois de suivi, 11,6% des patients SPACEOAR et 21,4% des patients contrôles ont une diminution de 10 points ou plus de la qualité de vie digestive, ce qui est en ligne avec la diminution de la toxicité rectale tardive rapportée chez les patients SPACEOAR.</p> <p>A 3 ans de suivi, les résultats décrits sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La toxicité rectale de grade <math>\geq 1</math> est de 2% dans le groupe SPACEOAR et de 9% dans le groupe contrôle (effectifs non disponibles).</li> <li>- La toxicité rectale de grade <math>\geq 2</math> n'est rapportée pour aucun patient du groupe SPACEOAR ; elle l'est chez 6% des patients du groupe contrôle (effectifs non disponibles).</li> <li>- L'incontinence urinaire de grade <math>\geq 1</math> est rapportée chez 4% des patients du groupe SPACEOAR et 15% de ceux du groupe contrôle (effectifs non disponibles) ;</li> <li>- La dégradation d'au moins un des 3 domaines évalués par le questionnaire EPIC (digestif, urinaire et sexuel) affecte 20% des patients du groupe contrôle et 2,5% de ceux du groupe SPACEOAR et celle d'au moins 2 domaines affecte respectivement 12,5% et 0% des patients de chacun des groupes. (effectifs non disponibles).</li> </ul> <p>Concernant la fonction érectile, 66,7% des patients SPACEOAR et 37,5% des patients du groupe contrôle se déclarent capables d'atteindre une érection suffisante pour un rapport sexuel. (effectifs non disponibles)</p>
<p><b>Événements indésirables</b></p>	<p><u>Les évènements indésirables periprocédures sont :</u></p> <p>La survenue d'évènements indésirables transitoires est rapportée chez 10% des patients SPACEOAR (15/148). Il s'agit essentiellement d'évènements n'ayant pas requis de traitement médicamenteux : hématospermie (1), pression anorectale (1), hématurie (1), douleur aux cuisses (1), inconfort en position</p>

	<p>assise (1), douleur périnéale (1), douleur rectale (1), saignement rectal (1), constipation (1) et une flatulence (1). Des événements transitoires de grade 2 traités par des médicaments sont rapportés, ils comprennent des symptômes légers des voies urinaires inférieures (1), une hypotension (1) et une douleur périnéale modérée (1).</p>
--	--

	<p>Les événements indésirables survenus durant le suivi des patients sont présentés la partie « résultats ».</p>
--	--