

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
1^{er} Octobre 2014

QUADRAMET 1,3 GBq/ml, solution injectable
1 flacon en verre de 15 ml (CIP : 34009 560 986 9 9)

Laboratoire CIS bio international

DCI	Samarium (¹⁵³ Sm) lexidronam pentasodium
Code ATC (2013)	V10XBX (Produits radiopharmaceutiques divers à usage thérapeutique)
Motif de l'examen	Réévaluation de l'ASMR suite à la saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Offre de Soins du 10 octobre 2013 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement antalgique des métastases osseuses ostéoblastiques douloureuses multiples qui fixent les biphosphonates marqués au technétium (^{99m} Tc) à la scintigraphie osseuse. La présence de métastases ostéoblastiques fixant les biphosphonates marqués au technétium (99mTc) doit être confirmée avant le traitement. »

SMR	Faible
ASMR	La spécialité QUADRAMET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la stratégie de prise en charge des douleurs des métastases osseuses liées à des cancers d'origines diverses (mammaire, pulmonaire, prostatique).
Place dans la stratégie thérapeutique	Lorsqu'un traitement à visée purement antalgique par radio-isotope est envisagé chez des patients ayant des douleurs liées aux métastases osseuses du cancer de la prostate fixantes en scintigraphie, QUADRAMET conserve un intérêt chez les patients hyperalgiques en échec de l'hormonothérapie et dont les douleurs ne sont pas contrôlées par les antalgiques usuels (opioïdes). Contrairement au METASTRON, son AMM n'est pas limitée au cancer de la prostate. Cependant, sa place pourrait être limitée par la disponibilité de nouvelles alternatives thérapeutiques dont un radio-isotope (XOFIGO) qui a démontré un effet favorable sur la survie.
Population cible	La population susceptible de tirer un bénéfice particulier de QUADRAMET selon les experts serait comprise entre 370 et 420 patients. En pratique, le nombre de patients traités est faible (276 doses ont été vendues en 2012 et 229 en 2013).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	5 février 1998 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Réservé à l'usage hospitalier Médicament soumis à prescription médicale restreinte : Quadramet ne doit être administré que par des praticiens spécialistes de médecine nucléaire et après une étude complète du cas clinique par des médecins qualifiés en oncologie
Classification ATC	2013 V Divers V10 Radiopharmaceutiques à visée thérapeutique V10B Palliation de la douleur (agents à tropisme osseux) V10BX Autres produits radiopharmaceutiques pour palliation de la douleur

02 CONTEXTE

Dans le cadre de la réalisation de travaux visant à mettre à jour la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières par le Conseil de l'hospitalisation, et en application de l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Direction Générale de la Santé, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de l'Organisation des Soins ont saisi la HAS afin qu'elle se prononce sur l'ASMR de spécialités, dont la spécialité QUADRAMET, solution injectable.

QUADRAMET est un produit radiopharmaceutique (un médicament contenant une substance radioactive). Il s'agit d'un complexe formé de samarium radioactif et d'un chélateur tétraphosphonate, l'éthylène diamine-tétraméthylène phosphonate (EDTMP). C'est le phosphonate EDTMP qui a une affinité pour l'os et qui entraîne la fixation sur le tissu osseux, permettant alors au samarium d'exercer son action. Le samarium-153 (^{153}Sm) est un radioélément qui émet à la fois des particules bêta d'énergie moyenne et un photon gamma permettant de réaliser des images scintigraphiques.

Il est agréé aux collectivités depuis juin 1998, son SMR avait été qualifié d'important et son apport thérapeutique jugé du même ordre que celle de METASTRON (avis du 22/04/1998), autre radio-isotope contenant du chlorure de strontium (^{89}Sr). Pour mémoire, l'avis de la Commission de transparence relatif à METASTRON ne précisait pas d'ASMR (avis du 08 juillet 1993).

En 2012, 276 doses de QUADRAMET ont été vendues en France et en 2013, 229.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement antalgique des métastases osseuses ostéoblastiques douloureuses multiples qui fixent les bisphosphonates marqués au technétium (^{99m}Tc) à la scintigraphie osseuse. La présence de métastases ostéoblastiques fixant les bisphosphonates marqués au technétium (^{99m}Tc) doit être confirmée avant le traitement. »

04 POSOLOGIE

« Le QUADRAMET ne doit être administré que par des praticiens spécialistes de médecine nucléaire et après une étude complète du cas clinique par des médecins qualifiés en oncologie.

Posologie

La dose de QUADRAMET recommandée est de 37 MBq par kilo de poids corporel.

Population pédiatrique

Etant donné le manque de données de sécurité et d'efficacité, l'utilisation de QUADRAMET est déconseillée chez les enfants de moins de 18 ans.

Mode d'administration

QUADRAMET doit être administré au patient par voie intraveineuse lente (pendant une minute) dans la tubulure d'une perfusion. Le QUADRAMET doit être utilisé non dilué.

Chez les patients répondeurs au QUADRAMET, l'effet bénéfique sur la douleur est généralement observé dans la semaine suivant l'administration. L'effet peut persister de 4 semaines à quatre mois. Les patients répondeurs pourront diminuer leur consommation d'antalgiques opiacés.

La répétition de l'administration de QUADRAMET doit être fondée sur la réponse au premier traitement et sur les symptômes cliniques, en respectant un intervalle minimum de 8 semaines et sous réserve de la récupération d'une fonction médullaire satisfaisante.

Les données de sécurité concernant l'administration répétée sont en nombre limité et fondées sur des administrations compassionnelles du produit. »

05 CONTRE INDICATIONS ET MISES EN GARDE

5.1 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active (éthylènediaminetétraméthylènéphosphonique (EDTMP) ou aux dérivés des phosphonates) ou à l'un des excipients,
- Femme enceinte,
- Patients traités par chimiothérapie ou par radiothérapie externe héli-corporelle au cours des 6 semaines précédentes.

Le QUADRAMET n'est employé qu'en traitement palliatif et ne doit pas être utilisé en même temps qu'une chimiothérapie pouvant aggraver la myélotoxicité. Il ne doit pas être utilisé avec d'autres biphosphonates si une interférence est mise en évidence lors de la scintigraphie osseuse réalisée avec un biphosphonate marqué au technétium (99mTc).

5.2 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En l'absence de données cliniques, l'activité injectée doit être adaptée à la fonction rénale. L'utilisation du QUADRAMET est déconseillée chez les patients présentant une diminution de l'hématopoïèse par altération des réserves médullaires, due aux traitements antérieurs ou à la progression de la maladie, à moins que le bénéfice potentiel du traitement ne soit estimé supérieur aux risques qu'il fait encourir.

En raison de la myélotoxicité potentielle du QUADRAMET, il est nécessaire d'effectuer une surveillance hématologique des patients toutes les semaines, dès la deuxième semaine après l'administration, pendant au moins 8 semaines, ou jusqu'à récupération d'une fonction médullaire satisfaisante. Il est recommandé, avant l'injection, de faire boire aux patients (ou de perfuser par voie intraveineuse) au minimum 500 ml de liquide, et après l'injection, de demander aux patients d'uriner aussi souvent que possible pour réduire la dose absorbée par la vessie.

L'élimination du QUADRAMET étant rapide, les précautions relatives à la radioactivité éliminée dans les urines ne sont plus nécessaires au-delà de 6-12 heures suivant l'injection. En cas d'incontinence urinaire, des précautions particulières telles que la pose d'une sonde urinaire, doivent être prises pendant les 6 heures suivant l'administration pour diminuer les risques de contamination des vêtements, de la literie et de l'environnement du patient. Une sonde urinaire doit être mise en place chez les patients présentant une obstruction des voies urinaires. Les urines doivent être recueillies pendant au moins six (6) heures.

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des personnes qualifiées ayant obtenu l'autorisation nationale appropriée pour l'utilisation et la manipulation des radionucléides. Ce produit radiopharmaceutique ne doit être réceptionné, utilisé et administré que par des personnes autorisées dans les services agréés. Sa réception, son stockage, son utilisation, son transfert et son élimination sont soumis aux réglementations et aux autorisations appropriées des autorités compétentes.

Les produits radio-pharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises afin de satisfaire aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication pharmaceutique.

06 BESOIN THERAPEUTIQUE

Contrairement à METASTRON, l'indication AMM de QUADRAMET n'est pas limitée au traitement antalgique des métastases osseuses du seul cancer de la prostate mais s'adresse à divers cancers. Plus de 50% des patients atteints d'un des 3 cancers les plus fréquents (poumon, prostate, sein) développent des métastases osseuses. Ces métastases osseuses entraînent de nombreuses complications. Selon leur localisation et l'atteinte médullaire, elles peuvent être responsables d'une morbidité importante, notamment douleurs osseuses, fractures, compression médullaire ou complications hématologiques liées à l'envahissement médullaire. Dès qu'elles deviennent symptomatiques, les métastases osseuses altèrent très nettement la qualité de vie des patients. Les douleurs sont souvent intenses et nécessitent de recourir à des antalgiques opiacés ou une radiothérapie externe.

Trois radio-isotopes sont disponibles, deux d'entre eux (le strontium ⁸⁹Sr et le diphosphonate marqué au samarium ¹⁵³Sm) ont une AMM uniquement dans le traitement des douleurs liées aux métastases osseuses, l'AMM du dichlorure de radium (²²³Ra) n'est pas limitée au versant antalgique compte tenu d'un effet favorable démontré sur la survie globale.

Spécifiquement dans le cancer de la prostate, l'acétate d'abiratéron (ZYTIGA), en association avec la prednisone ou la prednisolone, dispose d'une AMM chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique limité à l'os et peu symptomatique (score de douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures < 3 sur une échelle EVA de 0 à 10), après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

Spécialités radio-pharmaceutiques

Deux autres médicaments radio-isotopes disposent d'une indication dans les métastases osseuses :

- limitée au versant antalgique comme QUADRAMET, METASTRON, solution injectable de chlorure de strontium (^{89}Sr), dont l'effet sur la survie globale n'est pas démontré. Son indication AMM est limitée au cancer de la prostate.
- XOFIGO 1000 kBq/ml, solution injectable, dichlorure de radium (^{223}Ra), AMM du 13 novembre 2013, dont l'effet sur la survie globale a été évalué et démontré versus placebo. La Commission a considéré que XOFIGO apportait une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au placebo dans le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues (avis du 2/04/2014).

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	AMM	Date de l'avis
METASTRON, solution injectable de chlorure de strontium ^{89}Sr Laboratoire GE HEALTHCARE SAS	Oui	« METASTRON est utilisé comme adjuvant ou comme alternative à la radiothérapie externe dans le traitement palliatif des douleurs liées aux métastases osseuses secondaires au cancer de la prostate chez les patients en échec de l'hormonothérapie. Avant l'injection de METASTRON, on doit confirmer la présence de métastases osseuses fixant le diphosphonate marqué au technétium-99m. »	24/03/1993	NA**
XOFIGO 1000 kBq/ml, solution injectable dichlorure de radium (Ra-223) laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM France	oui	« Xofigo est indiqué chez l'adulte dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues. »	13/11/2013	02/04/2014

*CPT : Classe pharmaco-thérapeutique

**Non applicable : AMM avant le décret du 27 octobre 1999 régissant les règles d'accès au remboursement

Autre spécialité

L'acétate d'abiratéron (ZYTIGA), en association avec la prednisone ou la prednisolone, dispose d'une indication chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique limité à l'os et peu symptomatique (score de douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures < 3 sur une échelle EVA de 0 à 10), après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

07.2 Autres technologies de santé

La radiothérapie externe
La chirurgie orthopédique

Conclusion

METASTRON et XOFIGO peuvent être considérés comme les comparateurs isotopes cliniquement pertinents de QUADRAMET pour l'effet antalgique sur les métastases osseuses.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Cette spécialité a une AMM dans 28 pays de l'union européenne et est prise en charge en Belgique et en Italie comme en France dans son indication AMM.

09 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Indication	QUADRAMET est indiqué dans le traitement antalgique des métastases osseuses ostéoblastiques douloureuses multiples qui fixent les biphosphonates marqués au [^{99m} Tc] à la scintigraphie osseuse. La présence de métastases ostéoblastiques fixant les biphosphonates marqués au technétium [^{99m} Tc] doit être confirmée avant le traitement.
Date de l'avis (motif de la demande)	22 avril 1998 (inscription Collectivités)
SMR (libellé)	Service médical rendu Les métastases osseuses sont en général révélées par des douleurs osseuses ou par des signes radiologiques. La majorité des métastases a pour origine un cancer mammaire, prostatique ou pulmonaire. La médiane de survie des patients porteurs de ces métastases est de l'ordre de 5 mois. QUADRAMET a démontré son efficacité dans le traitement de la douleur de ces métastases qui fixent les biphosphonates marqués au technétium [^{99m} Tc]. METASTRON est une alternative thérapeutique mais son utilisation est limitée au traitement de la douleur des métastases osseuses ayant une origine prostatique. La place de QUADRAMET est importante dans la stratégie de prise en charge de la douleur des métastases osseuses.
ASMR (libellé)	Amélioration du service médical rendu QUADRAMET représente un apport thérapeutique du même ordre que celui de METASTRON dans la stratégie de prise en charge des patients cancéreux pour le traitement antalgique des métastases osseuses.
Population cible (libellé)	Patients ayant un cancer avec métastases osseuses douloureuses dont le primitif peut être le sein, la prostate, le poumon ou tout autre cancer pour lequel un bilan d'extension initial a montré que les métastases osseuses fixaient les biphosphonates marqués au technétium-99m.

010.1 Efficacité

Rappel des études cliniques du dossier initial :

Les conclusions de la Commission en 1998 avaient été les suivantes : « les essais ont montré que l'efficacité de ce produit dans le traitement de la douleur des métastases osseuses chez près de 400 patients.

Chez les patients répondeurs au QUADRAMET, l'effet bénéfique sur la douleur est généralement observé dans la semaine suivant l'administration. L'effet peut persister 4 semaines à 4 mois. Chez les patients répondeurs, on a observé une baisse de la consommation d'opiacés. Les études cliniques ont montré que l'administration du QUADRAMET entraîne une survenue de leucopénie et de thrombopénie : diminution d'environ 40 à 50% par rapport aux valeurs initiales apparaissant entre la 3^{ème} et la 5^{ème} semaine après l'injection. Les numérations leucocytaire et plaquettaire reviennent aux valeurs observées avant le traitement généralement en 8 semaines. Aucun essai n'a comparé cette spécialité au METASTRON. Cependant, le taux de réponse avec METASTRON est important, mais l'effet antalgique n'apparaît souvent que plusieurs semaines après l'administration du traitement. Son emploi, comme le QUADRAMET, est associé à une toxicité médullaire mais de façon plus prolongée. »

Actualisation des données cliniques d'efficacité

Dans le cadre de la réévaluation de QUADRAMET, samarium-153, le laboratoire a fourni des résumés tabulés et des publications d'études cliniques pour la plupart de faible qualité méthodologique, ouvertes, non randomisées, réalisées en majorité sur de faibles effectifs ou déjà prises en compte dans l'évaluation précédente et qui par conséquent ne sont pas décrites.

Le dossier cite les données d'association de QUADRAMET à la chimiothérapie par docétaxel; or selon son RCP, QUADRAMET ne doit pas être utilisé en même temps qu'une chimiothérapie pouvant aggraver la myélotoxicité, ces données ne seront donc pas prises en compte.

Une étude comparant QUADRAMET à des radio-isotopes ne disposant pas d'AMM en France (188Re-HEDP et 186Re-HEDP) a aussi été versée au dossier mais ne peut être prise en compte.

Une étude comparant l'effet du ¹⁵³Sm à celui de l'acide pamidronique ne peut être prise en compte car réalisée chez un faible effectif de patients (18 au total). D'autres études évaluant l'effet de QUADRAMET sur des critères autres que la douleur ou la survie ont été versées au dossier mais ne seront pas prises en compte car ne permettant pas d'apprécier l'efficacité de QUADRAMET dans le libellé d'indication spécifié par l'AMM à savoir le traitement des douleurs liées aux métastases osseuses

Enfin, une étude randomisée comparant l'association samarium-153 + radiothérapie locale par rapport au samarium 153 seul, a été versée au dossier mais ne sera pas décrite car QUADRAMET ne dispose pas d'une AMM en association à la radiothérapie.

Au total, parmi les données fournies ayant concerné dans son indication AMM à savoir le traitement des douleurs osseuses, une seule étude pertinente peut être retenue :

- [l'étude Baczyk et al \(2007\)](#)¹

Cette étude randomisée, a comparé l'efficacité antalgique du strontium-89 (150 MBq) à celle du samarium-153 (¹⁵³Sm-EDTMP 37 MBq/kg) chez 60 patients atteints de cancer de la prostate âgés de 53 à 84 ans et 40 patientes atteintes de cancer du sein âgées de 48 à 75 ans, ayant des métastases osseuses. Tous les patients avaient des antécédents de traitement par radiothérapie locale et/ou bisphosphonates. La radiothérapie devait avoir été arrêtée depuis au moins 2 mois et les bisphosphonates au moins 2 semaines avant le traitement par radio-isotope. Aucun des patients

¹ Baczyk M et al. 89Sr versus 153Sm-EDTMP: of comparison treatment efficacy of painful bone metastases in prostate and breast carcinoma. Nucl Med Commun. 2007;28(4):245-250.

n'avait été déjà traité par radio-isotope. A l'inclusion, les patients étaient traités par analgésiques (AINS et/ou opioïdes) sans réponse satisfaisante.

Seuls les résultats du cancer de la prostate (seule indication AMM de METASTRON) sont présentés. Aucune différence d'efficacité antalgique n'a été mise en évidence entre le strontium-89 et le samarium-153 chez ces patients sur les paramètres évalués :

- la variation médiane de la douleur mesurée sur une échelle visuelle analogique (variant de 0 à 10) évaluée 2 mois après le traitement a été similaire dans les 2 groupes -4 [-8 ; 2] avec le ^{89}Sr et -4 [-7 ; 1] avec le ^{153}Sm ,
- la variation médiane de l'indice de performance Karnofsky (variant de 0 à 100) a été de +20 [-20 ; +30] avec le ^{89}Sr et +20 [-30 ; +30] avec le ^{153}Sm et,
- la variation moyenne de la consommation d'antalgiques a été de -55% dans le groupe ^{89}Sr et de -45% avec le ^{153}Sm .

Aucun signal particulier de tolérance n'a été noté dans cette étude.

A noter que la publication ne comporte ni le calcul du nombre de sujets nécessaires ni une description des analyses statistiques prévues au protocole, l'interprétation des résultats issus du sous-groupe des patients atteints de cancer de la prostate est donc délicate dans ce contexte.

010.2 Tolérance

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR couvrant la période du 05 février 2010 au 04 février 2013 dont l'analyse n'a pas fait apparaître de nouveau signal de tolérance avec QUADRAMET.

Les effets indésirables connus potentiels de QUADRAMET sont qualitativement identiques à ceux de METASTRON : une possible augmentation de la douleur (transitoire et améliorée par les analgésiques), une toxicité sur la moelle osseuse, la survenue de thrombopénie et de leucopénie, diminution de la numération plaquettaire.

010.3 Résumé & discussion

Lors de son évaluation par la Commission de la transparence en 1998, les données disponibles avaient montré l'efficacité de QUADRAMET, samarium-153, comme traitement antalgique des douleurs osseuses métastatiques.

Depuis cette évaluation, des études cliniques de faible qualité méthodologique, réalisées pour certaines sur de faibles effectifs et/ou en dehors du libellé de son indication AMM, ou déjà prises en compte par la Commission dans sa précédente évaluation ont été publiées.

Dans le cadre de cette réévaluation, une seule étude clinique randomisée a été retenue. Elle a comparé le samarium-153 à l'autre radio-isotope disponible en France, le strontium-89 (METASTRON) et n'a pas montré de différence en termes d'efficacité antalgique entre ces 2 radio-isotopes dans le sous-groupe atteint de cancer de la prostate.

Contrairement à XOFIGO, les données disponibles ne permettent pas de retenir une démonstration probante de l'effet bénéfique de QUADRAMET sur la survie.

Aucun signal particulier de tolérance n'a été mis en évidence. Les effets indésirables connus potentiels de QUADRAMET sont (qualitativement) identiques à ceux de METASTRON : une possible augmentation de la douleur (transitoire et améliorée par les analgésiques), une toxicité pour la moelle osseuse, la survenue de thrombopénie et de leucopénie, diminution de la numération plaquettaire.

010.4 Programme d'études

Néant

Lorsqu'un traitement à visée purement antalgique par radio-isotope est envisagé chez des patients ayant des douleurs liées aux métastases osseuses du cancer de la prostate fixantes en scintigraphie, QUADRAMET conserve un intérêt notamment dans des situations où les douleurs sont difficiles à contrôler par les antalgiques opioïdes. Il a l'avantage de disposer d'une AMM dans d'autres types de cancers que le cancer de la prostate.

Sa place dans la stratégie thérapeutique pourrait être toutefois limitée compte tenu des évolutions thérapeutiques notamment lorsqu'un autre radio-isotope ayant démontré un effet favorable sur la survie globale, le radium 223 (XOFIGO) sera disponible.

Le nombre de prescriptions de QUADRAMET est très faible eu égard au nombre de patients potentiellement éligibles selon son indication AMM.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

012.1 Service Médical Rendu

► Les complications osseuses chez les patients ayant un cancer avec métastases osseuses peuvent lourdement affecter la qualité de vie des patients. Elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital, notamment par des compressions médullaires.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement spécifique des métastases osseuses ostéoblastiques douloureuses des cancers à visée non curative.

► Son efficacité antalgique a été établie dans des études anciennes. Aucun effet bénéfique sur la survie globale n'a été formellement démontré. Sa toxicité est essentiellement hématologique, par myélotoxicité. En conséquence, son rapport efficacité/effets indésirables est faible.

► Intérêt de santé publique

Le poids sur la santé publique de la sous-population de patients atteints d'un cancer avec métastases ostéoblastiques symptomatiques susceptibles de recevoir QUADRAMET est modéré en raison de l'importante mortalité associée.

L'amélioration de la qualité de la prise en charge et de la qualité de vie des patients atteints de cancers constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies.

Au vu des données disponibles, QUADRAMET continue d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié mais son impact sur la santé publique ne peut être quantifié.

► Il s'agit d'un traitement à visée purement antalgique qui conserve un intérêt chez les patients hyperalgiques en échec de l'hormonothérapie et dont les douleurs ne sont pas contrôlées par les antalgiques usuels (opioïdes). Cependant, sa place pourrait être limitée par la disponibilité de nouvelles alternatives thérapeutiques dont un radio-isotope (XOFIGO) qui a démontré un effet favorable sur la survie.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par QUADRAMET est faible dans l'indication de l'AMM à savoir le « Traitement antalgique des métastases osseuses ostéoblastiques douloureuses multiples qui fixent les biphosphonates marqués au technétium (99mTc) à la scintigraphie osseuse ».

012.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La spécialité QUADRAMET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la stratégie de prise en charge des douleurs des métastases osseuses liées à des cancers d'origines diverses (mammaire, pulmonaire, prostatique).

012.3 Population cible²

Selon les experts, la population cible susceptible de tirer un bénéfice du traitement par QUADRAMET est représentée par les patients atteints d'un cancer de la prostate, du poumon ou du sein ou tout autre cancer avec des métastases osseuses ostéoblastiques symptomatiques fixant les

² Avis XGEVA du 11 Avril 2012

bisphosphonates marqués au technétium-99m, en échec de l'hormonothérapie et des traitements antalgiques usuels.

Pour le cancer de la prostate³ :

L'estimation de la population cible de QUADRAMET peut être effectuée selon les étapes suivantes. La population de patients atteints d'un cancer de la prostate au stade métastatique correspond à deux sous-groupes :

- patients diagnostiqués d'emblée au stade métastatique ;
- patients initialement diagnostiqués au stade localisé ou localement avancé et ayant évolués ultérieurement vers un stade métastatique.

Patients diagnostiqués au stade métastatique :

En France, l'incidence du cancer de la prostate a été estimée, en 2010, à 71 577 nouveaux cas par an.

Selon une étude fournie pour l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) sur le cancer de la prostate, la part des stades au diagnostic est estimée à :

- 84% pour les stades localisés ;
- 3% pour les stades localement avancés ;
- 10% pour les stades métastatiques.

Le nombre de patients avec un cancer de la prostate diagnostiqué d'emblée au stade métastatique peut donc être estimé à 7 160 patients.

Patients au stade localisé au diagnostic évoluant vers un stade métastatique :

Chez ces patients, le pourcentage de progression vers un stade métastatique à cinq ans est de 5% en cas de stade localisé à la prostate (stade clinique T1 de la classification TNM), et il est compris entre 22 et 32% en cas d'atteinte capsulaire (stade clinique T2)⁴. D'après la répartition des stades cliniques au diagnostic, T1 (27%) et T2 (58%), rapportés dans l'étude de l'OPEPS, le pourcentage de progression du stade localisé au stade métastatique serait d'environ 20%.

Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqué au stade localisé et progressant vers un stade métastatique peut être estimé à 12 030 patients.

Patients au stade localement avancé au diagnostic évoluant vers un stade métastatique :

Les tumeurs localement avancées ont un taux de progression vers un stade métastatique de l'ordre de 40% à cinq ans⁵. Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqués au stade localement avancé et progressant au stade métastatique est estimé à 860 patients.

Au total, le nombre de patients au stade métastatique est estimé à 20 050 patients par an (7 160 + 12 030 + 860).

Patients métastatiques résistants la castration :

Les patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate sont traités à 96% par hormonothérapie soit 19 250 patients traités pour leur cancer de la prostate métastatique. Parmi ceux-ci, 48% deviennent résistants à la castration, soit 9 240 patients métastatiques résistants à la castration. Parmi les patients résistants à la castration, 60% des patients sont symptomatiques et sont susceptibles de recevoir une chimiothérapie⁶.

Environ 40% présenteraient des métastases uniquement osseuses symptomatiques soit environ 3 700 patients par an. Parmi eux, la proportion de patients ayant des métastases ostéoblastiques est plus restreinte, elle serait de 15% soit environ 550 patients et celle en échec des traitements antalgiques usuels et relevant d'un traitement par QUADRAMET serait de 10% selon les experts soit 55 patients.

³ Avis XOFIGO du 4 avril 2014.

⁴ Avancès C. Cancer de la prostate: la maladie localisée. Médecine Nucléaire. 2008 ; 32 : 46-50.

⁵ Soulié M et al. Place de la chirurgie dans les tumeurs de la prostate à haut risque. Cancer/Radiothérapie 2010;14: 493-9.

⁶ Avis de la CT sur JEV TANA 2012

Pour le cancer du sein

Le stade métastatique d'emblée représente 5% à 15% des cas, soit environ 5 250 nouveaux cas et le stade métastatique après évolution locale représente 28% des cas, soit 14 700 cas^{7,8}.

La proportion de patients ayant une localisation osseuse parmi l'ensemble des patients au stade métastatique est estimée entre 41 et 57% (données Louis Harris 2007).

L'incidence des patients ayant un cancer du sein et des métastases osseuses est estimée entre 8 000 et 11 400 patients. Celle des patients ayant des métastases ostéoblastiques et relevant d'un traitement est plus restreinte comprise entre 1200 et 1700. Parmi eux, selon les experts, seuls 10% seraient en échec des traitements antalgiques usuels et relèveraient d'un traitement par QUADRAMET soit entre 120 et 170 patients

Autres tumeurs solides, notamment cancer du poumon

L'incidence des patients ayant une tumeur solide, hors cancer du sein et prostate, et relevant de l'indication est estimée à environ 13 000 patients, dont 8 000 sont des cancers du poumon (données Louis Harris 2007). **Parmi eux, la proportion de patients ayant des métastases ostéoblastiques est plus restreinte, au maximum de 1950 patients.**

Parmi eux, selon les experts, seuls 10% seraient en échec des traitements antalgiques usuels et relèveraient d'un traitement par QUADRAMET soit au maximum 195 patients

Conclusion :

La population susceptible de tirer un bénéfice du traitement par QUADRAMET, selon les experts serait au maximum comprise entre 370 et 420 patients.

Il est observé en pratique une utilisation marginale de cette spécialité ; 276 doses ont été vendues en 2012 et 229 en 2013.

013 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Traitement antalgique des métastases osseuses ostéoblastiques douloureuses multiples qui fixent les biphosphonates marqués au technétium (99mTc) à la scintigraphie osseuse » et à la posologie de l'AMM.

⁷ enquête FNCLCC

⁸ FRANCIM