

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
1^{er} Octobre 2014

METASTRON, solution injectable de chlorure de strontium (⁸⁹Sr)
1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 558 012 0 7)

Laboratoire GE HEALTHCARE SAS

DCI	chlorure de (⁸⁹ Sr) strontium
Code ATC (2013)	V10BX01 (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(s) concernée(s)	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« 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. »

SMR	Faible
ASMR	La spécialité METASTRON, en adjuvant ou en alternative à la radiothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la stratégie de prise en charge de la douleur des métastases osseuses liées au cancer de la prostate chez les patients en échec de l'hormonothérapie.
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, METASTRON 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.
Population cible	La population susceptible de tirer un bénéfice particulier de METASTRON selon les experts est de l'ordre de 370 patients. Il est observé une utilisation très marginale de cette spécialité ; 45 flacons ont été vendus en 2012 et des ruptures d'approvisionnement ont été signalées en 2013.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	24 mars 1993 (équivalent procédure de reconnaissance mutuelle)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament réservé à l'usage hospitalier. Les produits radio-pharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des personnes qualifiées. Ils ne peuvent être délivrés qu'à des praticiens ayant obtenu l'autorisation spéciale prévue à l'article R 1333-24 du Code de la Santé Publique.
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 V10BX01 chlorure de strontium (⁸⁹ Sr)

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 METASTRON, objet du présent avis.

METASTRON est un produit radiopharmaceutique (un médicament contenant une substance radioactive) dont le principe actif est le chlorure de (⁸⁹Sr) strontium. Le strontium a une distribution dans l'organisme similaire à celle de l'ion calcium, notamment, quant à sa fixation dans l'os.

METASTRON a été le premier radio-pharmaceutique émetteurs β à visée palliative des douleurs osseuses à obtenir une AMM. Son AMM en France date du 24 mars 1993, son agrément à l'usage des collectivités du 08 juillet 1993 et sa commercialisation du 19 août 1993. L'avis de la Commission de transparence datant de 1993 ne précisait pas de SMR et d'ASMR.

Son utilisation en France est marginale : 45 flacons ont été vendus en 2012 et des difficultés d'approvisionnement sont à signaler en 2013.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« 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. »

04 POSOLOGIE

« METASTRON est présenté en solution aqueuse pour injection intraveineuse et doit être utilisé non dilué. La dose recommandée est de 150 MBq par injection.

Chez des patients particulièrement corpulents ou au contraire très maigres, il est également possible d'utiliser une dose de 2 MBq/kg de masse corporelle, déduction faite de la masse adipeuse. Cette dose est appropriée pour les patients âgés.

Un délai minimum de trois mois doit être respecté entre deux injections successives de METASTRON.

Des ré-administrations ne sont pas indiquées chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement antérieur par METASTRON. METASTRON ne doit pas être administré aux enfants. »

05 CONTRE INDICATIONS ET MISES EN GARDE

5.1. Contre-indications

« L'utilisation de ce produit est déconseillée chez les patients présentant une atteinte de la moelle osseuse, caractérisé en particulier par une neutropénie et/ou une thrombopénie. Dans de telle condition, le rapport bénéfice/risque doit être favorable et le bénéfice résultant du traitement doit être jugé supérieur aux risques encourus.

Metastron ne doit pas être utilisé en traitement de première intention des compressions médullaires secondaires aux métastases rachidiennes pour lesquelles la radiothérapie externe ou la chirurgie peuvent être indiquées. »

5.2. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

« Les médicaments radiopharmaceutiques ne peuvent être manipulés que par un personnel qualifié ayant reçu l'autorisation par les autorités compétentes d'utiliser des radionucléides.

La réception, l'utilisation et l'administration des radiopharmaceutiques ne peuvent être effectuées que par des personnes autorisées dans des locaux spécialement équipés et habilités. La réception, le stockage, l'utilisation, le transfert et l'élimination des produits radiopharmaceutiques sont soumis à la réglementation en vigueur et aux autorisations appropriées des autorités nationales ou locales compétentes.

En raison de son élimination principalement urinaire, METASTRON ne doit pas être administré aux patients en insuffisance rénale sévère ou susceptible de présenter des épisodes de rétention urinaire.

En cas d'incontinence urinaire, la pose d'une sonde urinaire doit être envisagée avant et après administration de METASTRON pour diminuer les risques de contamination radioactive. Les recommandations internationales concernant l'élimination des déchets radioactifs doivent être respectées.

Il est nécessaire d'effectuer un bilan hématologique des malades, en particulier des plaquettes, avant le début du traitement.

Si l'on envisage une administration répétée de METASTRON, la réaction hématologique du patient après la première dose et la recherche d'une thrombopénie ou tout atteinte d'une autre lignée doivent être soigneusement prises en compte.

Chez un patient préalablement traité par METASTRON, l'administration d'un agent cytotoxique peut être envisagée sous réserve que l'hémogramme et la formule leucocytaire soient dans les valeurs normales. Un intervalle de 12 semaines doit être respecté entre l'administration des deux traitements.

Un délai de 10 à 20 jours après administration de METASTRON est généralement nécessaire pour observer un début d'effet antalgique. On doit en tenir compte dans la prise en charge des patients et l'administration de METASTRON est déconseillée chez les patients ayant une espérance de vie très brève.

Le bilan hématologique doit être soigneusement établi avant l'utilisation de METASTRON chez les patients antérieurement soumis, pour les mêmes raisons, à une irradiation externe étendue et/ou à un autre radio-pharmaceutique à même visée thérapeutique.

On doit informer le patient, son entourage et le personnel soignant des précautions de sécurité usuelles associées. Pour ce faire, le patient doit recevoir la notice patient.

Une surveillance hématologique doit être réalisée régulièrement pendant 8 semaines au moins après l'injection.

L'avis de la personne compétente en radioprotection doit être requis avant l'autopsie ou l'incinération lorsque des quantités significatives de strontium-89 sont susceptibles d'être présentes chez un patient décédé. Normalement, ces opérations ne constituent pas un risque radiologique significatif. »

06 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) correspond au stade avancé de la maladie métastatique. Il est défini par une reprise évolutive biologique ou clinique malgré une castration efficace. Historiquement la notion de résistance à la castration n'inclut pas l'utilisation des nouveaux anti-androgènes comme l'Enzalutamide et l'acétate d'abiraterone. Elle survient en général dans un délai de 18 à 24 mois après la mise en route de la privation androgénique chez le patient métastatique¹.

Le CPRC est une maladie très hétérogène ; les médianes de survie des patients sont très différentes. Cependant, au stade métastatique, la médiane de survie ne dépasse pas 18 mois et elle est de 9 à 12 mois en cas de métastases étendues.

Environ 50% des patients atteints d'un cancer de la prostate développent des métastases osseuses dans les 30 mois, et 80% dans les 5 ans. Les premiers stades du cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC) avec métastases osseuses sont associés à des douleurs importantes (35% des patients) et à une hausse des taux d'antigène prostatique spécifique (PSA) dans 90% des cas².

Les 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.

Chez les patients symptomatiques et considéré résistant à la castration (hormis Enzalutamide et acétate d'abiraterone), une chimiothérapie par docétaxel est proposée en première intention. Pour les patients ne pouvant pas recevoir de docétaxel, principalement en raison de leur âge ou de leur état général ne permettant pas de tolérer les effets indésirables cytotoxiques (neutropénie notamment), l'association mitoxantrone et corticoïdes peut être proposée.

Chez les patients asymptomatiques, il n'existe pas de preuve pour justifier l'instauration précoce d'une chimiothérapie qui doit être discutée individuellement et mise en balance avec une simple surveillance (abstention thérapeutique).

¹ Salomon L, Azria D, Bastide C et col. Recommandations en onco-urologie 2010 : cancer de la prostate. Progrès en Urologie 2010; 20:S217-S252.

² EPAR XOFIGO, p8

Chez les patients peu symptomatiques (score de douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures < 3 sur une échelle EVA de 0 à 10), l'acétate d'abiratéronne (ZYTIGA) est un traitement de première intention après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

Deux radio-isotopes (chlorure de strontium ⁸⁹Sr et diphosphonate marqué au samarium ¹⁵³Sm) sont également indiqués dans le traitement des métastases osseuses (du cancer de la prostate pour le strontium, tous les cancers pour le samarium). Ils ciblent les localisations osseuses et leur indication est limitée à l'effet antalgique car l'impact sur la survie globale pour ces deux médicaments n'a pas été démontré. Un troisième radio-isotope (XOFIGO) a quant à lui démontré un effet favorable sur la survie globale par rapport au placebo.

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

Spécialités radiopharmaceutiques

Deux autres médicaments radio-isotopes disposent d'une indication dans les métastases osseuses du cancer de la prostate :

- limitée au versant antalgique comme METASTRON, QUADRAMET 1,3 GBq/ml, solution injectable (diphosphonate marqué au samarium ¹⁵³Sm) dont l'effet n'a pas été démontré sur la survie globale. L'indication de QUADRAMET est plus large que celle de METASTRON, elle n'est pas limitée au cancer de la prostate ;
- XOFIGO 1000 kBq/ml, solution injectable, dichlorure de radium (Ra-223), 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) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	AMM	Date de l'avis
QUADRAMET 1,3 GBq/ml, solution injectable Laboratoire CIS BIO INTERNATIONAL	oui	« Le Quadramet est indiqué dans le traitement antalgique des métastases osseuses ostéoblastiques douloureuses multiples qui fixent les biphosphonates marqués au technétium (99mTc) à la scintigraphie osseuse. »	05/02/1998	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	2/04/2014

*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'abiratéronne (ZYTIGA), en association avec la prednisone ou la prednisolone, dispose également d'une indication dans le même contexte c'est-à-dire des 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

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

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

METASTRON est autorisé et pris en charge dans de nombreux pays en Europe et Amérique du Nord. En France et aux Etats-Unis, la présence de métastases osseuses doit être confirmée avant le traitement. Il est pris en charge dans les pays où il est autorisé.

09 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

L'avis de la Commission date de 1993 et ne précisait ni le SMR ni l'ASMR de cette spécialité.

Indication	Traitement palliatif des douleurs liées aux métastases osseuses du cancer de la prostate comme adjuvant ou alternative à la radiothérapie chez les patients en échec de l'hormonothérapie.
Date de l'avis (motif de la demande)	08 juillet 1993 (Agrément à l'usage des collectivités et divers services publics)
SMR (libellé)	NA
ASMR (libellé)	NA
Stratégie thérapeutique	Dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate métastase, le METASTRON doit être utilisé, conformément aux indications thérapeutiques de l'AMM, à un stade tardif de l'évolution de la maladie (échec OU échappement à l'hormonothérapie) en raison des incertitudes à long terme quant à la toxicité et du fait de l'impossibilité de recourir à plusieurs administrations de cet isotope (au-delà de 2).
Population cible (libellé)	Patients à un stade avancé de leur maladie, en échec de l'hormonothérapie

010 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

010.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni un rappel des études cliniques initiales ayant fondé l'inscription de METASTRON en 1993 ainsi qu'une actualisation des données disponibles issues de l'analyse de la littérature, aucune nouvelle étude clinique n'ayant été réalisée.

Rappel des études cliniques du dossier initial :

Les conclusions de la Commission en 1993 avaient été les suivantes : « l'efficacité a été démontrée lors de 2 essais cliniques, le 1^{er} comparant METASTRON (200 MBq) à la radiothérapie a montré un effet antalgique du même ordre que celui obtenue par la radiothérapie. Le second essai qui a associé METASTRON (400 MBq) et une radiothérapie externe (radiothérapie hémi-corporelle ou locale) en comparaison à la radiothérapie seule a montré que l'effet antalgique de METASTRON s'additionne à

celui de la radiothérapie. Chez un petit nombre de malades, ce traitement retarde l'apparition de nouveaux sites douloureux. »

Actualisation des données cliniques d'efficacité

Dans le cadre de la réévaluation de METASTRON, le laboratoire a fourni un dossier bibliographique comportant des études pour la plupart de faible qualité méthodologique, ouvertes, non randomisées, réalisées sur de faibles effectifs concernant pour certaines d'autres cancers que le cancer de la prostate et par conséquent ces études ne seront pas décrites. D'autres études comparant METASTRON (^{89}Sr) à des radio-isotopes ne disposant pas d'AMM en France (^{188}Re -HEDP et ^{186}Re -HEDP) ont été fournies mais ne seront pas détaillées. Le dossier cite les données d'association du strontium-89 à différentes chimiothérapies ; METASTRON ne disposant pas d'AMM en association à la chimiothérapie, ces données ne seront pas prises en compte. De plus, d'autres études évaluant l'effet de METASTRON 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 METASTRON dans le libellé d'indication spécifié par l'AMM à savoir le traitement des douleurs liées aux métastases osseuses. Une étude réalisée entre 1988 et 1991 citée dans le dossier, a comparé l'efficacité en termes de soulagement de la douleur du ^{89}Sr et de la radiothérapie externe, elle ne sera pas décrite car ayant été déjà prise en compte dans la précédente évaluation de la Commission. Enfin, une revue systématique de la littérature publiée en 2005 a été présentée mais ne sera pas décrite car incluant uniquement des articles publiés en anglais (un biais de publication ne peut être écarté), de qualité méthodologique hétérogène (étude de phase I) et listant uniquement les résultats de chaque étude sans réalisation de véritable méta-analyse permettant de quantifier l'effet de ^{89}Sr .

Au total, parmi les données versées au dossier ayant concerné METASTRON dans son indication AMM à savoir le traitement des douleurs osseuses liées au cancer de la prostate, deux études cliniques ont été retenues :

- **l'étude Baczyk et al (2007)³**

Cette étude randomisée, a comparé l'efficacité antalgique du strontium-89 (150 MBq) à celle du samarium-153 (^{153}Sm -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 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 MESTASTRON) 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.

³ Baczyk M et al. ^{89}Sr versus ^{153}Sm -EDTMP : of comparison treatment efficacy of painful bone metastases in prostate and breast carcinoma. Nucl Med Commun 2007;28 (4):245-50.

- l'étude Oosterhof et al (2003)⁴ et al

Cette étude randomisée a comparé le ⁸⁹Sr (150 MBq) à la radiothérapie locale chez 203 patients ayant un cancer de la prostate résistant à l'hormonothérapie avec des métastases osseuses (101 patients traités par ⁸⁹Sr et 102 par radiothérapie). Cette étude avait des objectifs multiples : tolérance, taux de réponse subjective au traitement, délai jusqu'à la progression subjective et la survie globale. Les critères principaux ont été la survie et le délai jusqu'à la progression. Les caractéristiques démographiques et médicales étaient comparables dans les deux groupes (âge médian 71 ans). Une différence statistiquement significative en faveur de la radiothérapie a été mise en évidence sur la survie globale : 11 mois versus 7,2 ; p = 0,0457. Aucune différence statistique n'a été mise en évidence sur le délai jusqu'à la progression subjective entre les 2 groupes : la durée médiane a été de 3 mois avec ⁸⁹Sr et 3,3 mois avec la radiothérapie (p= NS).

010.2 Tolérance

Les rapports périodiques de pharmacovigilance mondiaux couvrant les périodes d'avril 1992 à mai 2012 ont été fournis. Depuis sa 1^{ère} commercialisation en 1986, 90 000 flacons de METASTRON ont été administrés à travers le monde. Le nombre total de cas de pharmacovigilance rapportés a été de 1 309 dont 715 événements graves. La majorité de ces observations proviennent du Japon (848 cas, 91%) en raison de l'inclusion depuis novembre 2007 à la demande des autorités japonaises de tous les patients traités par METASTRON dans une étude de surveillance post-commercialisation.

Environ 29% des effets indésirables (EI) rapportés ont concerné des affections hématologiques et du système lymphatique comme la déplétion de la moelle osseuse, thrombopénie, anémie ou leucopénie. Les troubles généraux et anomalies au site d'administration essentiellement des exacerbations de douleur ont représenté environ 13% des EI, il s'agit le plus souvent. Environ 11% des EI ont concerné la classe de systèmes d'organes, « Investigations », l'effet le plus fréquent était la diminution de la numération plaquettaire et du nombre de globules blancs. Les affections vasculaires essentiellement des bouffées vasomotrices après administration rapide (moins de 30 secondes) ont représenté environ 6% des cas rapportés. Des cas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ont été rapportés après administration de METASTRON, cependant la CIVD est une complication reconnue de certaines pathologies malignes.

Des modifications du RCP non encore validées par l'ANSM afin de compléter l'information relative à la tolérance (rubrique effets indésirables) et renforcer les mises en garde de METASTRON sont en cours d'évaluation par l'ANSM depuis 2013.

Au total, à ce jour, aucun nouveau signal de tolérance de nature à modifier le profil de tolérance connu de ce radio-isotope n'a été mis en évidence par l'analyse des données de pharmacovigilance disponibles.

010.3 Résumé & discussion

Lors de son évaluation par la Commission de la transparence en 1993, les données disponibles avaient montré l'efficacité de METASTRON, chlorure de strontium-89, comme traitement antalgique des douleurs osseuses métastatiques du cancer de la prostate au stade de l'échec de la thérapie hormonale avec un effet antalgique du même ordre que celui de la radiothérapie dans une étude.

Depuis cette évaluation, la spécialité METASTRON a fait l'objet de nombreuses publications relatives toutefois majoritairement à 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.

⁴ Oosterhof GO et al. Strontium (89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group. Eur Urol 2003; 44(5):519-26.

Ainsi, seuls les résultats de 2 études sont retenus dans la présente réévaluation.

La première étude randomisée, a comparé le strontium-89 à l'autre radio-isotope disponible en France, le samarium-153 (QUADRAMET) 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.

La deuxième étude randomisée, a comparé le strontium-89 à la radiothérapie et a montré la supériorité de la radiothérapie par rapport au strontium-89 en termes de médiane de survie globale : 11 mois versus 7,2 ; $p = 0,0457$. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 traitements en termes de délai jusqu'à la progression.

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

En termes de tolérance, aucun signal particulier de tolérance n'a été mis en évidence. Les effets indésirables connus potentiels de METASTRON sont : 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, les bouffées vaso-motrices.

010.4 Programme d'études

Néant.

011 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE.

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, METASTRON conserve un intérêt notamment dans des situations où les douleurs sont difficiles à contrôler par les antalgiques opioïdes.

Sa place dans la stratégie thérapeutique pourrait toutefois être 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 METASTRON est en pratique très faible eu égard au nombre de patients potentiellement éligibles selon son indication AMM.

012 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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 de la prostate 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 du cancer de la prostate 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 de la prostate avec métastases symptomatiques, résistant à la castration et susceptibles de recevoir METASTRON 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, METASTRON 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.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par METASTRON est faible dans l'indication de l'AMM à savoir : « le traitement 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 ».

012.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La spécialité METASTRON, en adjuvant ou en alternative à la radiothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge de la douleur des métastases osseuses liées au cancer de la prostate chez les patients en échec de l'hormonothérapie.

012.3 Population cible

Selon les experts, la population susceptible de tirer un bénéfice du traitement par METASTRON est représentée par les patients atteints d'un cancer de la prostate avec des métastases osseuses douloureuses en échec de l'hormonothérapie et des traitements antalgiques usuels.

L'estimation de la population cible de METASTRON peut ainsi 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)⁵. 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 ans⁶. 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 chimiothérapie⁷.

Selon les experts, seuls 10% des 3700 patients présentant des métastases uniquement osseuses symptomatiques seraient en échec des traitements antalgiques usuels et relèveraient d'un traitement par METASTRON, soit environ 370 patients par an.

Conclusion

La population cible de METASTRON est de l'ordre de 370 patients.

Il est observé une utilisation est très marginale de cette spécialité ; 45 flacons ont été vendus en 2012 et des ruptures d'approvisionnement ont été signalées 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 « le traitement 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 » et à la posologie de l'AMM.

⁵ Avancès C. Cancer de la prostate: la maladie localisée. Médecine Nucléaire 2008 ; 32 : 46-50.

⁶ Soulié M et al. Place de la chirurgie dans les tumeurs de la prostate à haut risque. Cancer/Radiothérapie 2010;14: 493-9.

⁷ Avis de la CT sur JEV TANA 2012